



Implication du striatum et du pallidum ventral dans le traitement de l'information aversive : approche électrophysiologique et pharmacologique chez le primate non-humain

Augustin Richard

► To cite this version:

Augustin Richard. Implication du striatum et du pallidum ventral dans le traitement de l'information aversive : approche électrophysiologique et pharmacologique chez le primate non-humain. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. <NNT : 2015LYO10318>. <tel-01315170>

HAL Id: tel-01315170

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01315170>

Submitted on 12 May 2016

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.

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

École Doctorale Neurosciences et Cognition (ED 476 – NSCo)

Thèse présentée par

Augustin Richard

Pour l'obtention du grade de
Docteur en Neurosciences de l'Université Claude Bernard Lyon 1

IMPLICATION DU STRIATUM ET DU PALLIDUM VENTRAL DANS LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION AVERSIVE

Approche électrophysiologique et pharmacologique chez le primate non-humain

Thèse dirigée par le Dr Léon Tremblay

Soutenue le 16 Décembre 2015

Composition du Jury :

Dr Paul Apicella (CNRS, Marseille)	Rapporteur
Dr Thomas Boraud (CNRS, Bordeaux)	Rapporteur
Dr Sébastien Carnicella (INSERM, Grenoble)	Examineur
Pr Bruno Millet (Université de Rennes)	Examineur
Pr Rémi Gervais (Université Lyon1)	Président
Dr Léon Tremblay (CNRS, Lyon)	Directeur de Thèse

RÉSUMÉ

Les ganglions de la base, auxquels appartiennent le striatum et le globus pallidus, sont un ensemble de structures sous-corticales impliquées dans des fonctions motrices, cognitives et motivationnelles. Il a également été montré qu'ils font partie du système de récompense, système assurant la motivation d'un organisme à initier des comportements d'approche, de façon à obtenir une récompense, puis à renforcer les activités ayant produit ces comportements pour pouvoir les reproduire par la suite, ce qui constitue la base de l'apprentissage instrumental. Or, dans certaines situations, le comportement à initier va dépendre d'une motivation à fuir ou à éviter un événement ou une situation aversive. Longtemps, on a pensé que le système du traitement des informations aversives était distinct de celui de la récompense, en termes de réseau et de régions cérébrales. Pourtant, de plus en plus d'études montrent à présent que les ganglions de la base ont certainement un rôle à jouer, non négligeable, dans le traitement des situations aversives. Dans ce travail de thèse, nous avons réalisé chez le primate non-humain des enregistrements d'activité neuronale et des perturbations pharmacologiques locales dans deux régions du système de récompense, le striatum antérieur et le pallidum ventral, au cours d'une tâche comportementale nécessitant tour à tour l'initiation de comportements d'approche vers une récompense et de comportements d'évitement d'un événement aversif. Nous avons montré l'existence d'un codage de l'information aversive dans ces régions tant pour un stimulus prédicteur d'un événement aversif, la préparation ou l'initiation d'un comportement d'évitement de cet événement, que pour l'anticipation et la réception de cet événement. Par ailleurs, les expériences de perturbations locales ont démontré qu'une atteinte du fonctionnement normal du striatum antérieur et du pallidum ventral affectait les comportements initiés normalement en contexte aversif. L'ensemble de ces résultats indique clairement que ces deux structures cérébrales, si elles sont impliquées dans la motivation à initier des comportements dirigés vers un but récompensant et l'apprentissage appétitif, le sont aussi dans la motivation aversive.

Mots-clés : Appétitif, Aversif, Approche, Evitement, Fuite, Motivation, Anxiété, Bases neuronales, Perturbations pharmacologiques, Striatum, Pallidum, Primate non-humain

Centre de Neurosciences Cognitives – CNRS UMR 5229
67 Boulevard Pinel
69 675 Bron Cedex
France

Basal Ganglia implication in aversive information coding and active avoidance behavior

Electrophysiological and pharmacological approach in non-human primate

ABSTRACT

Striatum and globus pallidus belong to the basal ganglia, which are a group of subcortical structures involved in motor, cognitive and motivational functions. They are also involved in the reward system which enables one's motivation to initiate approach behaviors in order to get a reward and then consolidate activities that have produced these behaviors. This represents instrumental learning basis. However, in some situations, the behavior to be initiated depends on a motivation to escape or avoid an aversive situation. For a long time, it was thought that aversive information processing system and reward system depended on different networks and cerebral regions. Yet, a growing number of studies tend to show that basal ganglia certainly play an important role in aversive information processing. In this thesis, we recorded neuronal activity and performed local pharmacological perturbations in non-human primates, in two structures of the reward system, anterior striatum and ventral pallidum, while performing a behavioral task requiring them to initiate alternatively approach behaviors toward a reward and avoidance behaviors from an aversive event. We showed aversive information coding for the predictive stimulus, preparation and initiation of the avoidance behavior and anticipation and response to the aversive events. Furthermore, local perturbation experiments demonstrated that a functional impairment of the anterior striatum and the ventral pallidum affects the behaviors usually initiated by the animals in aversive context. Put together, these results clearly show that these two cerebral structures are involved in both appetitive and aversive motivations.

Keywords: Appetitive, Aversive, Approach, Avoidance, Escape, Motivation, Anxiety, Neural basis, Pharmacological disturbances, Striatum, Pallidum, Non-human primate

Centre de Neurosciences Cognitives – CNRS UMR 5229
67 Boulevard Pinel
69 675 Bron Cedex
France

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury de cette thèse, les docteurs Paul Apicella, Thomas Boraud, Sébastien Carnicella et les professeurs Bruno Millet et Rémi Gervais pour avoir accepté de lire et d'expertiser ce mémoire. Merci aux docteurs Apicella et Boraud d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse et au professeur Gervais d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse.

J'aimerais ensuite remercier Léon Tremblay, mon directeur de thèse, tout d'abord pour m'avoir donné l'opportunité de travailler avec lui mais aussi et surtout pour ses enseignements et sa façon d'encadrer. Il a, au cours de ces quatre années de thèse, toujours su se rendre disponible lorsque j'avais besoin de lui parler, et su également me laisser avancer en autonomie. Je le remercie également plus spécifiquement pour ses relectures, ses corrections et ses commentaires pendant l'écriture de cette thèse. Ils m'ont été d'une aide précieuse.

Pour tout ceci Léon, merci !

La recherche se fait rarement seul, aussi je remercie toute l'équipe Physiopathologie des ganglions de la base pour leur aide et leur soutien, avec des mentions spéciales pour Elise, toujours disponible pour me dépanner sur Matlab, et Guillaume, collègue de bureau et de manip idéal. Je remercie aussi Serge, qui a programmé les tâches comportementales et était très disponible pour répondre à mes questions.

Merci également à Jean-Luc, Fabrice et Jonathan pour avoir pris soin de mes animaux avec moi et pour nous rendre le travail plus facile à l'animalerie. Merci à Sylvain et Johan pour leur patience et leur disponibilité et à Rémi pour m'avoir appris les bases de Matlab.

Merci à tous ceux avec qui j'ai partagé des pauses très bienvenues : Marion A, Marion C, Justine E, Seongmin, Arthur, Guillaume Jarre (!), Romuald, Elaine, Maël, Quentin, Marie, Martina, Manuela, Flavia et tous ceux que j'oublie.

Plus globalement, merci à l'ensemble des membres de ce labo.

Merci à ma famille d'avoir fait semblant d'écouter, de façon assez convaincante, quand il m'arrivait de parler de ma thèse. Je sais que ce n'était pas facile !

Merci, à Suzanne, pour d'innombrables raisons, qui dépassent très largement le cadre de cette thèse, pour son soutien durant ces quatre années et pour ses relectures et commentaires sur ce manuscrit.

Et enfin, un merci particulier à mes animaux, Taiï-Taiï, Scotch, Cognac. Ils n'étaient pas volontaires mais j'estime qu'ensemble nous avons fait du bon travail. Merci pour ça.

TABLE DES MATIERES

Préambule	1
Introduction	2
I. Les ganglions de la base	2
1. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base	2
a. Aires corticales d'entrée	3
b. Le striatum	5
c. Le globus pallidus.....	7
d. Le noyau subthalamique	9
e. La substance noire et l'aire tegmentale ventrale.....	10
f. Les sorties thalamiques et aires corticales associées.....	11
2. Autres modèles de fonctionnement des ganglions de la base	11
a. Voie directe et voie indirecte.....	11
b. Du mécanisme de désinhibition vers la sélection d'information	13
c. Vers des modèles d'intégration de l'information.....	15
II. Le système de récompense	20
1. Origines de l'étude du système de récompense	20
a. Pavlov et son chien : le conditionnement classique	20
b. Thorndike et ses chats : la Loi de l'Effet	21
c. Skinner, ses rats et ses pigeons : le conditionnement opérant	21
2. Définition de la récompense	22
a. Différents rôles de la récompense	22
b. Différents types de récompense	24
3. Système de récompense et dopamine	25
a. Mise en évidence du lien entre système de récompense et dopamine	25
b. Rôle de la dopamine dans le système de récompense	26
4. Le striatum au sein du système de récompense.....	32
a. Anatomie	32
b. Apports des études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme.....	34
c. Apports des études de perturbations pharmacologiques	37
d. Apports des études électrophysiologiques.....	38

5. Le pallidum ventral au sein du système de récompense	41
III. Traitement de l'information aversive	46
1. Quelques définitions.....	46
a. Punitions et renforcements positifs ou négatifs et comportements de fuite ou d'évitement.....	46
b. Peur, crainte et anxiété.....	48
c. Anxiété normale et pathologique	49
2. Bases neurobiologiques du traitement de l'information aversive.....	51
a. L'amygdale.....	51
b. L'insula.....	57
c. Le cortex cingulaire antérieur	58
d. BNST et substance grise périacqueducale	59
3. Implication du striatum et du PV dans le traitement de l'information aversive	60
Problématique	66
Etudes expérimentales	67
Etude 1 : Anterior striatum encodes aversive processes and its disturbance lead to anxiety-related disorders in primate	67
Etude 2 : Ventral pallidum encodes aversive information and controls active avoidance behavior	117
Discussion générale.....	161
1. Bases neuronales de l'implication des Ganglions de la base dans les processus aversifs.....	162
a. Neurones aversifs : présents dans tous les territoires pour différentes fonctions	162
b. En condition de choix, la prise de décision est liée aux neurones appétitifs.....	163
c. L'activité est peu dépendante des images présentées.....	164
d. Des activités qui prédisent les essais aversifs et l'incertitude	165
2. Implication des Ganglions de la Base dans la physiopathologie des troubles anxieux	166
a. L'omission, une perte de motivation ou un évitement passif révélateur d'anxiété	166
b. Les réponses prématurées, un marqueur d'excès d'anticipation aversive et d'anxiété	167

c. Perte de la capacité à éviter activement un événement aversif	168
d. Des effets comportementaux soulignant une déviation vers les motivations aversives	169
3. Commentaires sur les approches expérimentales utilisées	171
Conclusion	174
Bibliographie	175

Liste des Abréviations

ATV	Aire Tegamentale Ventrale
Acc	Accumbens
CA	Comissure Antérieure
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
FSI	Fast Spiking Interneurons
GB	Ganglions de la Base
GP	Globus Pallidus
GPe	Globus Pallidus externe
GPI	Globus Pallidus interne
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine
MSN	Medium Spiny Neurons
NC	Noyau Caudé
NGC	Noyaux Gris Centraux
NPP	Noyau Pédonculopontin
NST	Noyau Sous-Thalamique
PTSD	Syndrome de Stress Post Traumatique
PV	Pallidum Ventral
RC	Réponse conditionnée
RI	Réponse inconditionnées
SC	Stimulus conditionné
SN	Stimulus neutre
SN	Substance Noire
SNc	Substance Noire <i>pars compacta</i>
SNr	Substance Noire <i>pars reticulata</i>
SV	Striatum Ventral
TAN	Tonically Active Neurons
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif

PREAMBULE

La plupart des organismes vertébrés, du poisson rouge à l'être humain, sont guidés, sans en être conscients pour la majorité, par l'envie d'être récompensés d'une part et celle d'éviter de subir des événements déplaisants, aversifs, d'autre part. Cela les poussera notamment à chasser une proie, à chercher une source d'eau, un partenaire sexuel, ou bien à éviter des zones potentiellement dangereuses, et à fuir devant des prédateurs. La conservation de ces comportements à travers les différentes espèces au cours de l'évolution témoigne de leur efficacité.

Les ganglions de la base forment un ensemble de structures sous-corticales qui ont été mises en évidence dans le traitement d'informations sensori-motrices, cognitives et motivationnelles. Leur implication primordiale dans un réseau plus large appelé Système de Récompense a également été montrée. Ce système est en charge des motivations qui gouvernent nos comportements dirigés vers un but appétitif et récompensant. Quant au traitement des stimuli aversifs, on a longtemps considéré qu'il était cantonné aux régions cérébrales que sont l'amygdale, l'insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur, le BNST et la zone grise périacqueducale notamment. Pourtant, depuis peu, une littérature de plus en plus conséquente aborde le sujet du traitement de l'information aversive dans les ganglions de la base et de nouveaux éléments allant aussi en ce sens. C'est dans cette littérature, encore largement incomplète, que s'inscrit ce travail de thèse. Celui-ci s'attache à démontrer comment le striatum antérieur et le pallidum ventral, deux régions faisant partie des ganglions de la base et du système de récompense, sont impliqués dans l'encodage d'informations aversives et dans le contrôle et la formation de comportements de fuite et d'évitement.

Avant d'aborder ces questions, nous décrivons dans l'introduction l'anatomie des ganglions de la base, leurs connexions et les différents modèles proposés pour décrire leur fonctionnement.

A la suite de quoi, nous prendrons un peu de recul pour traiter du Système de Récompense, en commençant par adopter un point de vue comportementaliste, issu de la psychologie, puis un point de vue neurobiologiste grâce aux études de micro-stimulation, d'imagerie fonctionnelle, de pharmacologie et d'électrophysiologie.

Enfin, nous traiterons des événements aversifs, de l'anxiété qui y est associée, et de la façon dont on pensait, jusqu'à récemment, que le cerveau traitait ces phénomènes pour finir sur les récents éléments pointant les ganglions de la base comme étant probablement autant impliqués dans le traitement de l'information aversive que dans celui de la récompense.

INTRODUCTION

I. LES GANGLIONS DE LA BASE

Les Ganglions de la Base (GB), ou Noyaux Gris Centraux, sont un ensemble de régions cérébrales sous-corticales. Ils sont classiquement décrits comme étant composés des quatre structures suivantes : le Striatum, formé du Noyau Caudé (NC), du Putamen et du Striatum Ventral (SV) ou Accumbens, le Globus Pallidus (GP) ou Pallidum, subdivisé en deux segments, le Globus Pallidus interne (GPi) et externe (GPe), le Noyau Subthalamique (NST) et la Substance Noire (SN), séparée en Substance Noire *pars compacta* (SNc) et *pars reticulata* (SNr) ainsi que l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV).

Avant de traiter le rôle et le fonctionnement de ces structures, nous commencerons par décrire brièvement leur anatomie, les types de neurones qui les composent, leurs relations intrinsèques et avec les autres structures cérébrales.

1. Organisation anatomo-fonctionnelle des Ganglions de la Base

Les Ganglions de la Base sont impliqués dans des boucles « cortico-baso-thalamo-corticales » (Alexander et al. 1986; Parent & Hazrati 1995b; Haber 2003). Le modèle de fonctionnement des GB le plus couramment accepté a été proposé par Alexander, DeLong et Strick (1986). Il postule l'existence de cinq boucles cortico-baso-thalamo-corticales parallèles et distinctes fonctionnellement (**Figure 1**). Ces cinq fonctions sont :

- La motricité somatique en lien avec l'Aire Motrice Supplémentaire (SMA)
- L'oculomotricité en lien avec la région frontale qui contrôle le mouvement des yeux (FEF)
- Les fonctions cognitives en lien avec le cortex Préfrontal dorsolatéral (VLPF)
- Les fonctions cognitives en lien avec le cortex Orbitofrontal latéral (LOF)
- Les fonctions motivationnelles et émotionnelles en lien avec le cortex Cingulaire antérieur (CCA)

a. Aires corticales d'entrée

Le modèle d'Alexander, DeLong et Strick décrit pour chacune des boucles fonctionnelles les aires corticales projetant vers différents territoires d'entrée des ganglions de la base, les sous-territoires des différentes structures des ganglions de la base impliquées et les aires corticales de retour de l'information vers des régions spécifiques du cortex frontal (**Figure 1**). Ces cinq boucles peuvent être plus simplement regroupées selon leur implication dans trois grandes fonctions : sensorimotrices, cognitives et motivationnelles (Parent & Hazrati 1995 ; Haber 2003).

L'ensemble des aires corticales, à l'exception des aires visuelles et auditives primaires, projette vers le striatum (Parent & Hazrati 1995b), considéré comme la structure d'entrée des GB. Les aires corticales somatosensorielles ainsi que l'ensemble des aires motrices et prémotrices constituent les aires sensorimotrices, projetant sur le putamen postérieur ainsi que sur le corps du noyau caudé. Le cortex préfrontal dorso-latéral, le gyrus frontal médian et le gyrus frontal inférieur forment la région corticale associative projetant sur la tête du noyau caudé. Enfin, les aires limbiques sont composées des cortex orbitofrontal ventral, préfrontal médial (en partie), olfactif, hippocampique et para-hippocampique mais aussi du noyau baso-latéral de l'amygdale, d'une partie de l'insula et des noyaux du septum, projetant sur le striatum ventral. Cette organisation topographique a été confirmée grâce à la technique d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*) chez l'humain (Lehéricy et al. 2004; Leh et al. 2007).

"Sensorimotor" "Associative" "Limbic"

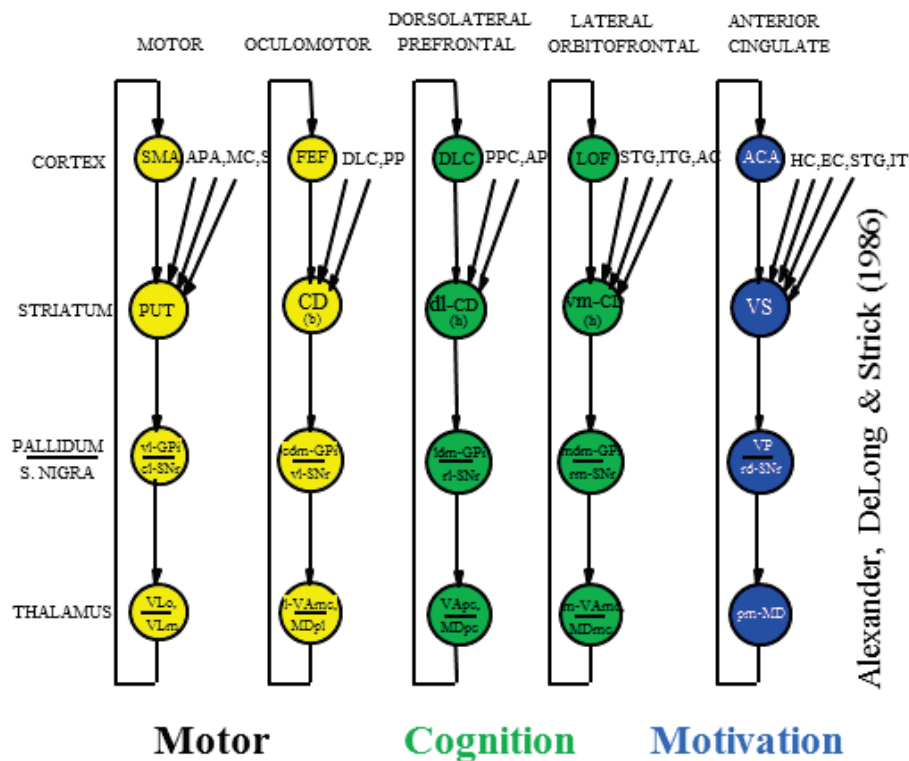


Figure 1 Schéma des boucles parallèles cortico-baso-thalamo-corticales représentant le lien anatomique et fonctionnel entre le cortex et certains territoires spécifiques des ganglions de la base et du thalamus. (Alexander, DeLong et Strick 1986, tiré de Tremblay, Worbe et Hollerman 2009) Liste des abréviations : ACA : anterior cingulate area ; APA : arcuate premotor area ; CAUD : caudate, (b) body, (h) head ; DLC : dorsolateral prefrontal cortex ; EC : entorhinal cortex ; FEF : frontal eye fields ; GPi : internal segment of globus pallidus ; HC : hippocampal cortex ; ITG : inferior temporal gyrus ; LOF : lateral orbitofrontal cortex ; MC : motor cortex ; MDpl : medialis dorsalis pars paralamellaris ; MDmc : medialis dorsalis pars magnocellularis ; MDpc : medialis dorsalis pars parvocellularis ; PPC : posterior parietal cortex ; PUT : putamen ; SC : somatosensory cortex ; SMA : supplementary motor area ; SNr : substantia nigra pars reticulata ; STG : superior temporal gyrus ; VAmc : ventralis anterior pars magnocellularis ; Vapc : Ventralis anterior pars parvocellularis ; VLm : ventralis lateralis pars medialis ; VLo : Ventralis lateralis pars oralis ; VP : Ventral Pallidum ; VS : Ventral Striatum ; c1 : caudolateral ; cdm : caudal dorsomedial ; dl : dorsolateral ; l : lateral ; ldm : lateral dorsomedial ; m : medial ; mdm : medial dorsomedial ; pm : posteromedial ; rd : rostradorsal ; rl : rostromedial ; rm : rostromedial ; vm : ventromedial ; vl : ventrolateral.

b. Le striatum

Le striatum se compose du noyau caudé (partie médiale) et du putamen (partie latérale), régions qui se rejoignent antérieurement pour former dans sa partie ventrale, l'accumbens (Acc) ou striatum ventral (**Figure 2**). Il tire son nom de l'aspect strié de ses bordures, découpées par des faisceaux de fibres pyramidales entre le noyau caudé et le putamen. Ce faisceau de fibres forme la capsule interne. La délimitation entre le striatum ventral et la partie dorsale du striatum comprenant le noyau caudé (NC) et le putamen n'est pas claire. Par convention, et d'après les afférences des différentes aires corticales, il est généralement considéré que le striatum ventral correspond au tiers ventral du striatum antérieur, la délimitation entre partie dorsale et ventrale étant perpendiculaire à l'axe de la capsule interne (Haber & McFarland 1999). L'autre appellation du striatum ventral, « noyau accumbens », est surtout employée chez le rongeur (parfois chez l'humain). Cette thèse concernant le primate non-humain, nous serons amenés à parler du striatum ventral plutôt que de noyau accumbens. Il faut cependant noter que chez le rongeur, on sépare ce noyau en deux parties, le core et le shell qui possèdent des cibles de projection et des fonctions distinctes. Le core projette majoritairement vers le globus pallidus et serait plus impliqué dans les fonctions motrices du striatum tandis que le shell projette vers des structures limbiques telles que le pallidum ventral, l'aire tegmentale ventrale (ATV) ou encore l'amygdale (Zahm & Heimer 1990 ; 1993).

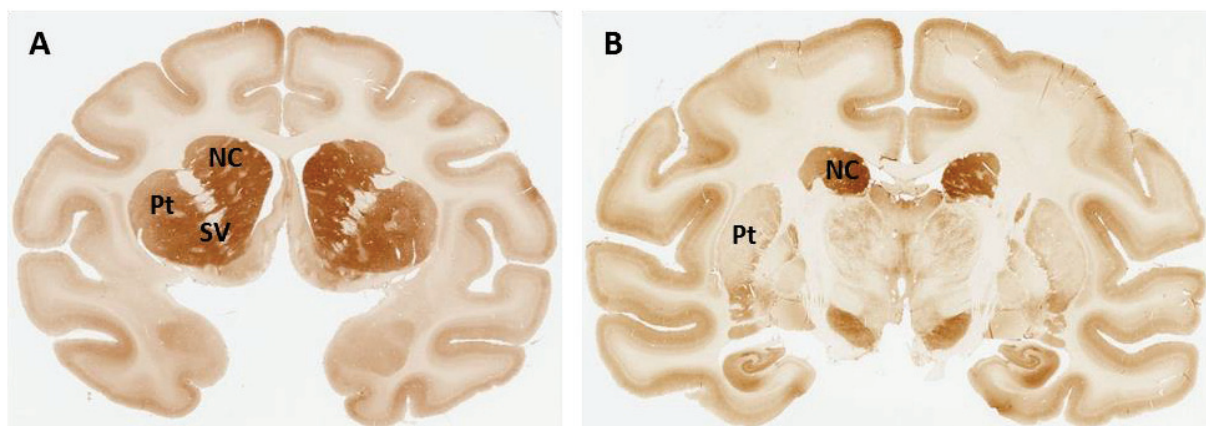


Figure 2, Représentation du striatum à deux niveaux de coupes de cerveau de singe macaca fascicularis. (A) 4mm antérieur par rapport à la commissure antérieure. (B) 4mm postérieur par rapport à la Commissure antérieure. Les coupes sont colorées en immunohistochimie visant la Calbindin et illustrent les 3 principales structures composant le Striatum : le Noyau Caudé (NC) en position médiale et dorsale, le Putamen (Pt) en position latérale et le Striatum ventral (SV) dans la partie antérieure et ventrale du striatum. (Provenance des images de coupe : <http://brainmaps.org>).

La population neuronale du striatum est composée à 95% de neurones de projection GABAergiques possédant des dendrites avec une forte densité d'épines dendritiques (MSN pour *Medium Spiny Neurons* en anglais ; Graveland et al. 1985 ; Yelnik et al. 1991). Ces neurones ont une activité située entre 0 et 10Hz et un potentiel d'action d'environ 1ms (Adler et al. 2013 ; **Figure 3**). Les 5% restant se composent d'interneurones. Parmi ces interneurones, on distingue deux groupes, les GABAergiques et les cholinergiques. Les TANs (*Tonically Active Neurons* en anglais) font partie de ce dernier groupe (DiFiglia & Carey 1986) et ont, comme leur nom l'indique, une activité tonique régulière (Kimura et al. 1984 ; Apicella 2007). Ils peuvent émettre des potentiels d'action de façon spontanée à une fréquence située aux environs de 10Hz et présentent des potentiels d'action de longue durée, de 3 à 7ms (Goldberg & Reynolds 2011 ; Adler et al. 2013 ; **Figure 3**). Parmi les interneurones GABAergiques du striatum, on compte les FSI (*Fast Spiking Interneurons* en anglais) qui expriment la parvalbumine et font synapse sur les zones péri-somatiques des MSNs. Ces interneurones sont capables de fortement réduire la fréquence de décharge des MSNs (Kita et al. 1990 ; Kawaguchi 1993 ; Koós & Tepper 1999). Ils sont positionnés de sorte à pouvoir rapidement intégrer des informations corticales synchronisées et inhiber rapidement les MSNs (Ramanathan et al. 2002 ; Mallet et al. 2005). Ils peuvent avoir une fréquence de décharge d'environ 10Hz, à l'instar des TANs, mais de façon phasique, et leurs potentiels d'action sont extrêmement aigus et courts, soit moins de 1ms (Adler et al. 2013 ; **Figure 3**). D'autres interneurones GABAergiques expriment l'enzyme oxide nitrique synthase. Ils ont un seuil de dépolarisation très bas et déchargent par bouffées de potentiels d'action (Kawaguchi 1993). On connaît peu de choses sur cette population à l'heure actuelle.

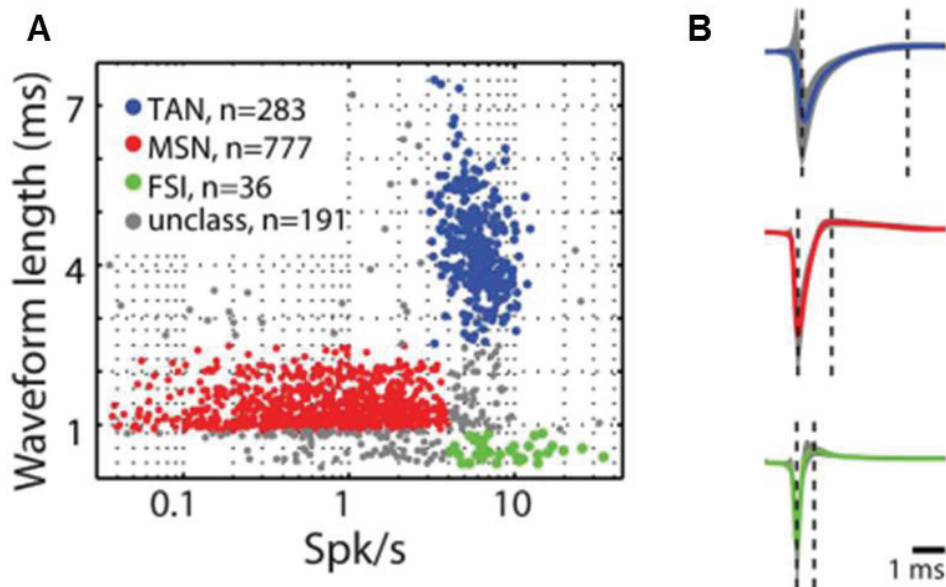


Figure 3 Catégorisation des principaux types de neurones striataux (MSN, TAN et FSI) selon leur fréquence de décharge et la durée de leur potentiel d'action (Adler et al. 2013).

c. Le Globus Pallidus

Le GP ou pallidum est situé médialement par rapport au putamen et en est séparé par la lame médullaire externe. Il est lui-même scindé en deux parties, le GPe et le GPi, par la lame médullaire interne (**Figure 4**). Le pallidum tire son nom de sa couleur pâle due à la fois à sa faible densité neuronale et au fait que de nombreux axones myélinisés entre le striatum et la substance noire le traversent. Il est composé majoritairement de neurones GABAergiques positifs à la parvalbumine. Leurs corps cellulaires sont allongés (jusqu'à 60 μ m) et ils possèdent une arborisation dendritique étendue (jusqu'à 1,5mm) et en forme de disque. Ces disques sont organisés de façon parallèle aux lames médullaires interne et externe (Yelnik et al. 1984). Chacun de ces neurones peut recevoir un grand nombre d'afférences striatales.

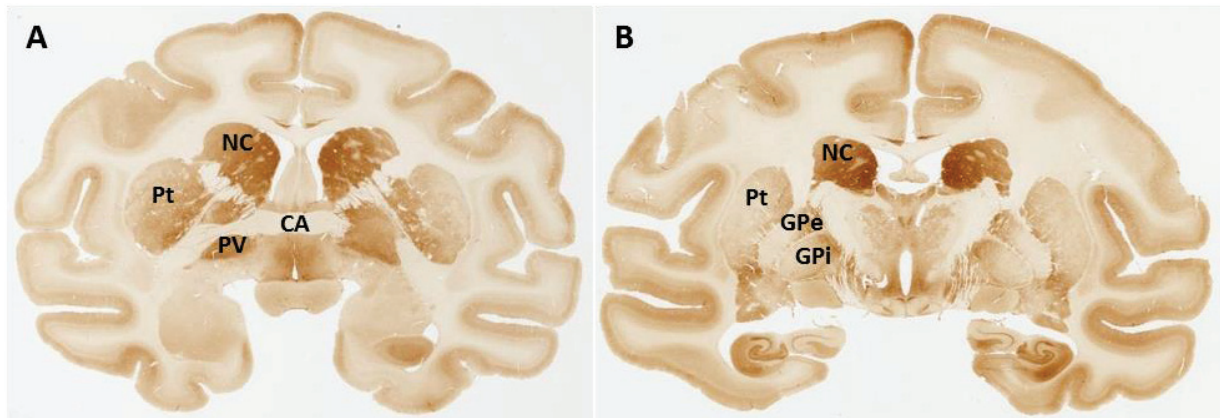


Figure 4 : Représentation du Globus Pallidus à deux niveaux de coupes de cerveau de singe macaca fascicularis. (A) Niveau de la commissure antérieure (CA) où apparaît le pallidum ventral sous la commissure dans l'hémisphère droit. (B) 2 mm postérieur par rapport à la commissure antérieure où apparaissent les deux segments du Globus Pallidus séparés par des lames médullaires : le Globus Pallidus interne (GPI) et le Globus Pallidus externe (GPe). A noter que sur la partie antérieure, seule le GPe est présent. Les coupes sont colorées en immunohistochimie visant la Calbindin et proviennent d'images de coupe: <http://brainmaps.org>

On y trouve également des petits interneurons et d'autres neurones de projection moins décrits (Francois et al. 1984), ce qui est confirmé par des données électrophysiologiques. Ces études ont montré l'existence de profils de décharge différents au sein du GP chez le rat (Kita & Kitai 1991) et chez le primate (Filion et al. 1991).

Le GPe et le GPI sont regroupés en GP de par leur proximité anatomique et leurs similarités neurochimiques mais sont considérés comme deux structures différentes dans l'ensemble des modèles fonctionnels des ganglions de la base. D'ailleurs, chez le rongeur, seul le GPe est appelé GP, et le GPI porte le nom de noyau entopédonculaire en raison de sa localisation dans les pédoncules cérébraux. La partie antérieure ventrale du globus pallidus, qui se situe sous la commissure antérieure chez les primates, porte le nom de pallidum ventral (voir **figure 4A**). Cette partie ventrale du pallidum correspond au territoire limbique du segment externe chez les primates (Francois et al. 2004).

d. Le noyau subthalamique

Le noyau subthalamique (NST) se situe à la jonction du diencéphale et du mésencéphale et a été inclus dans les ganglions de la base plus tardivement que le striatum et le pallidum, qui sont des structures télencéphaliques. Il doit son nom à sa position ventrale par rapport au thalamus (**Figure 5**). C'est la seule structure des ganglions de la base composée de neurones glutamatergiques (Rinvik & Ottersen 1993). Ces neurones possèdent un corps cellulaire de 25µm à 50µm et leur arborisation dendritique s'étend sur 750µm. Les neurones subthalamiques ont un effet excitateur sur le GPi et la Substance Noire *pars reticulata* sur lesquels ils projettent majoritairement (Hammond et al. 1978 ; Robledo & Féger 1990 ; Kita & Kitai 1991).

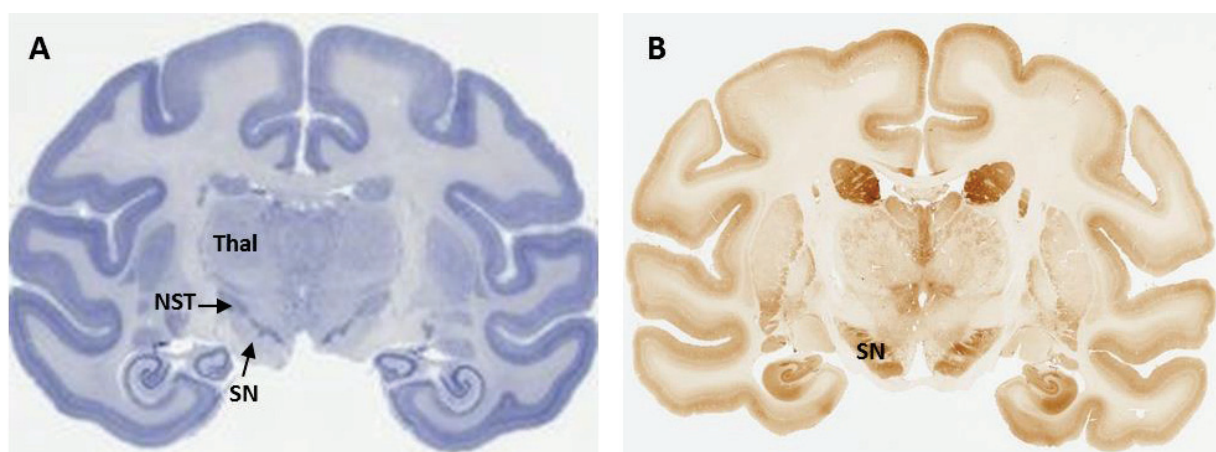


Figure 5 : Localisation du Noyau Subthalamique et de la Substance Noire sur deux coupes de cerveau de singe macaca fascicularis colorées au Crésyl violet (A) et pour la Calbindine (B). Le Noyau Subthalamique (NST) est cette petite structure lentiforme située juste sous le Thalamus (Thal) que l'on peut visualiser en crésyl violet mais pas avec la Calbindin (Structure Calbindin -). Les 2 parties de la Substance Noire, la *pars réticulata* (SNr) et la *pars compacta* (SNc) se démarquent avec les deux colorations, la SNc étant dorsale et médiale par rapport à la SNr.

Le noyau subthalamique est également considéré comme la deuxième voie d'entrée de l'information corticale vers les ganglions de la base puisqu'il présente de nombreuses afférences corticales (Nambu et al. 1996). Ces afférences corticales sont topographiquement représentées au niveau du NST (Parent & Hazrati 1995a). Par ailleurs, il a été montré que le NST et le GPe présentent des connections réciproques sur lesquelles nous reviendrons dans cette partie I. A noter que les projections pallidales sur le NST soutiennent une organisation territoriale de cette

région : une partie dorsolatérale motrice, une région centrale associative et une partie ventromédiale limbique (Haber et al. 1993 ; Shink et al. 1996 ; Karachi et al. 2005).

e. La substance noire et l'aire tegmentale ventrale

La dernière région répertoriée dans les ganglions de la base est la substance noire (voir **Figure 5**). C'est une structure mésencéphalique incluse dans les ganglions de la base plus récemment encore que le NST. On la dissocie, tant anatomiquement que neurochimiquement ou fonctionnellement en SNr et SNc. La SNr est très proche structurellement et fonctionnellement du GPi bien que ces deux régions soient séparées par la capsule interne. La SNr est en effet composée majoritairement de neurones inhibiteurs exprimant le GABA, et forme avec le GPi la sortie principale des ganglions de la base. Cette structure comprend différents territoires fonctionnels. La partie latérale et postérieure est spécialisée dans le contrôle du regard (Hikosaka et al. 2000), tandis que la partie médiane et antérieure serait impliquée dans les fonctions motivationnelles et reçoit d'ailleurs de nombreuses projections du striatum ventral (Sgambato-Faure et al. 2014). La SNr et le GPi projettent massivement vers le thalamus et innervent également le noyau pédonculopontin (NPP) qui lui-même innerve la formation réticulée du tronc cérébral. La SNr projette également vers le colliculus supérieur, projection impliquée dans les fonctions visuelles et oculomotrices (Hikosaka & Wurtz 1985a ; Hikosaka & Wurtz 1985b). Le GPi et la SNr ne projettent pas sur les mêmes noyaux du thalamus comme nous le verrons dans la sous-partie suivante.

La SNc est située médio-dorsalement par rapport à la SNr et possède une forte densité de neurones dopaminergiques. Ces derniers projettent massivement vers le striatum. C'est cette projection, dite nigrostriée, mise en évidence par Spatz dans les années 20, qui fit que l'on inclut la substance noire dans les ganglions de la base. Les neurones situés dorsalement et médialement dans la SNc projettent préférentiellement vers le striatum ventral et médian tandis que les neurones ventraux et latéraux projettent vers les régions dorsales et latérales du striatum (Lynd-Balta & Haber 1994).

L'ATV est une région mésencéphalique située médialement par rapport à la SNc et initialement considérée comme une partie de la substance noire puis décrite comme une entité indépendante par Tsai en 1925. Elle est, à l'instar de la SNc, composée en grande majorité de neurones dopaminergiques. Une partie de ses projections a pour cible le striatum ventral (Lynd-Balta & Haber 1994).

f. Les sorties thalamiques et aires corticales associées

Les structures de sortie des GB que sont le GPi et la SNr projettent massivement vers le thalamus qui lui-même projette vers le cortex frontal. Le thalamus peut être divisé en différents noyaux, la masse latérale, le noyau médiodorsal et le complexe centre médian – noyau para-fasciculaire (CM-Pf) sur lesquels projettent les structures de sortie des GB (Nauta & Cole 1978 ; Ilinsky et al. 1985 ; Sidibé et al. 2002). La masse latérale peut être subdivisée en noyau ventral antérieur pars magnocellularis (VAmc) qui reçoit des projections de la SNr, et en noyau ventral antérieur pars parvocellularis (VApc) et ventral latéral pars oralis (VLo) qui reçoivent des projections du GPi. Le noyau médiodorsal reçoit des projections de la région oculomotrice de la SNr et des territoires limbiques du striatum et du pallidum (Ilinsky et al. 1985; Haber et al. 1993; François et al. 2002). Le centre médian (CM) reçoit principalement des afférences pallidales et projette en retour sur le putamen tandis que le noyau para-fasciculaire est principalement innervé par la SNr et projette en retour sur le noyau caudé (Sidibé et al. 2002).

Ces différentes afférences montrent le maintien d'une territorialité différente des domaines fonctionnels, y compris au sein du thalamus. Cette partition se poursuit même jusqu'au cortex puisque schématiquement, les régions sensorimotrices projettent sur les cortex pré-moteur et moteur supplémentaire, les régions associatives sur le cortex préfrontal dorso-latéral et les régions limbiques sur le cortex orbitofrontal. On peut d'ailleurs noter une dissymétrie entre les aires corticales d'entrée de boucles, projetant sur le striatum, à savoir la quasi-totalité du cortex, et les aires corticales de sortie principalement situées le cortex frontal.

2. Autres modèles de fonctionnement des ganglions de la base

a. Voie directe et voie indirecte

A la même époque que le modèle des boucles cortico-sous-corticales parallèles, le modèle de la voie directe et de la voie indirecte prend une dimension importante car il permet d'expliquer les troubles hypokinétiques des patients souffrant de la maladie de Parkinson et les dyskinésies induites par l'administration de L-Dopa, un précurseur de la dopamine (Albin et al. 1989 ; DeLong 1990, **Figure 6**).

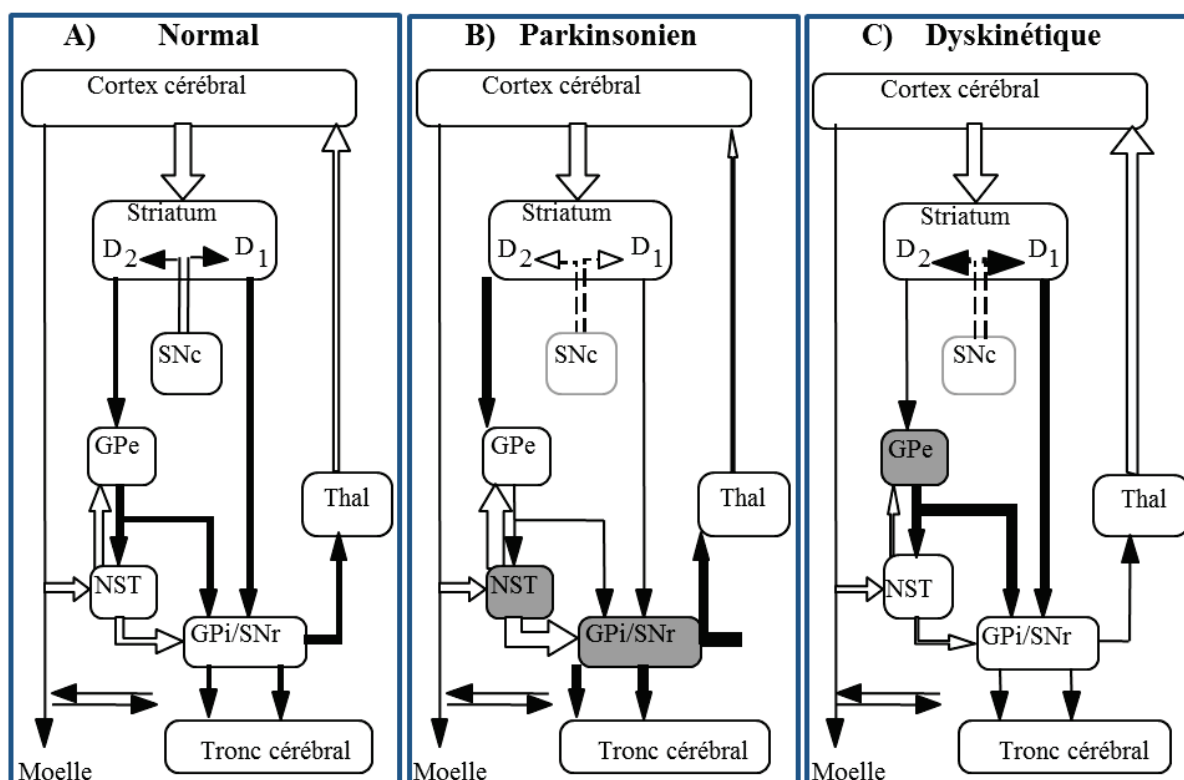


Figure 6 Modèle initial de la double voie pour l'état normal, parkinsonien et dyskinétique (DeLong 1990). Les modifications des niveaux d'activité reposent sur le postulat que la déplétion dopaminergique favorise la voie indirecte striato-pallidale à l'état parkinsonien, tandis que les traitements de substitution dopaminergique favorisent la voie directe à l'état dyskinétique. Les flèches pleines représentent les projections GABAergiques, et les flèches vides les projections glutamatergiques. L'épaisseur des flèches indique le niveau d'activité relatif des neurones. Dans les situations pathologiques, les structures hyperactives sont grisées.

Selon ce modèle, la circulation de l'information au sein des boucles cortico-sous-corticales se fait selon deux voies, la voie directe et la voie indirecte. Ce modèle stipule que ces deux voies sont dissociées dès le striatum. En effet, les neurones épineux moyens du striatum peuvent être séparés en deux populations, chacune appartenant à une voie différente. Les MSN appartenant à la voie directe expriment des récepteurs dopaminergiques de type D1 (Gerfen et al. 1990 ; 1995), ainsi que la substance P et la dynorphine, et projettent directement sur les structures de sortie des GB, qu'ils inhibent via le GABA. Les structures de sortie qui projettent sur le thalamus sont elles aussi GABAergiques. Leur inhibition par les afférences striatales de la voie directe provoque donc une désinhibition des neurones thalamiques, ce qui facilite la transmission

thalamo-corticale. L'autre population de MSN, appartenant à la voie indirecte, exprime des récepteurs dopaminergiques de type D2 (Gerfen et al. 1990 ; 1995) et la met-enképhaline. Ces neurones projettent sur le GPe et provoquent son inhibition. Le GPe, lui-même GABAergique et projetant sur le NST, provoque une levée d'inhibition de cette structure. Or, le NST contient des neurones glutamatergiques excitateurs ciblant le GPi et la SNr. Les structures de sortie sont donc activées lorsque la voie indirecte est activée, ce qui a pour conséquence une inhibition thalamique et indirectement ceci aura un effet suppressif sur la transmission thalamo-corticale. Dans ce modèle, la dopamine possède donc un rôle central grâce à son influence opposée sur ses récepteurs D1 (excitateurs) et D2 (inhibiteurs) présents à la surface des neurones de projection du striatum. Ainsi, lorsque les projections nigrostriées sont activées, cela provoque une activation de la voie directe et une inhibition de la voie indirecte, ceci allant dans le sens d'une excitation thalamo-corticale (Kebabian & Calne 1979 ; Gerfen et al. 1995).

La maladie de Parkinson est notamment caractérisée par une déplétion dopaminergique, ce qui d'après le modèle de la voie directe et de la voie indirecte entraînerait un déséquilibre entre ces voies en faveur de la voie indirecte, provoquant une non-activation corticale et expliquant les troubles akinétiques rencontrés par ces patients (Albin et al. 1989 ; DeLong 1990). L'administration de L-Dopa, elle, permettrait dans un premier temps de rétablir l'équilibre, ce qui se traduit par la période de « lune de miel » de ces patients qui voient la disparition de leurs troubles akinétiques, puis dans un second temps provoquerait un déséquilibre en faveur de la voie directe, provoquant une excitation thalamo-corticale excessive et ayant pour conséquence l'émergence de mouvements involontaires.

b. Du mécanisme de désinhibition vers la sélection d'information

Les neurones du GPi et de la SNr sont toniquement actifs, suscitant une inhibition tonique de leurs cibles. Les axones de la voie directe projettent sur les structures de sortie de façon focalisée tandis que ceux de la voie indirecte émettent, via le NST, des terminaisons étendues. Aussi, lors d'une activation striatale, une partie focale des neurones est inhibée alors que les autres sont activés au niveau des structures de sortie. Ainsi, le message de sortie des GB sera, selon ce modèle, une désinhibition des neurones participant au mouvement, les autres étant au contraire inhibés (Chevalier & Deniau 1990).

Parallèlement, Mink propose un modèle de tri des différents programmes moteurs afin que seul le programme approprié soit initié (**Figure 7**). Dans ce modèle l'information issue du cortex moteur est envoyée au GPi via le NST qui, en excitant fortement le GPi bloque la majorité des programmes moteurs. Cette information corticale est envoyée dans le même temps au striatum et réprime les neurones connectés au programme moteur déclenché. La distribution des activités suscitées au sein du GPi, avec un centre inhibé et une périphérie excitée, serait responsable d'une focalisation des activités corticales sur le programme moteur désiré (Mink & Thach 1993 ; Mink 1996).

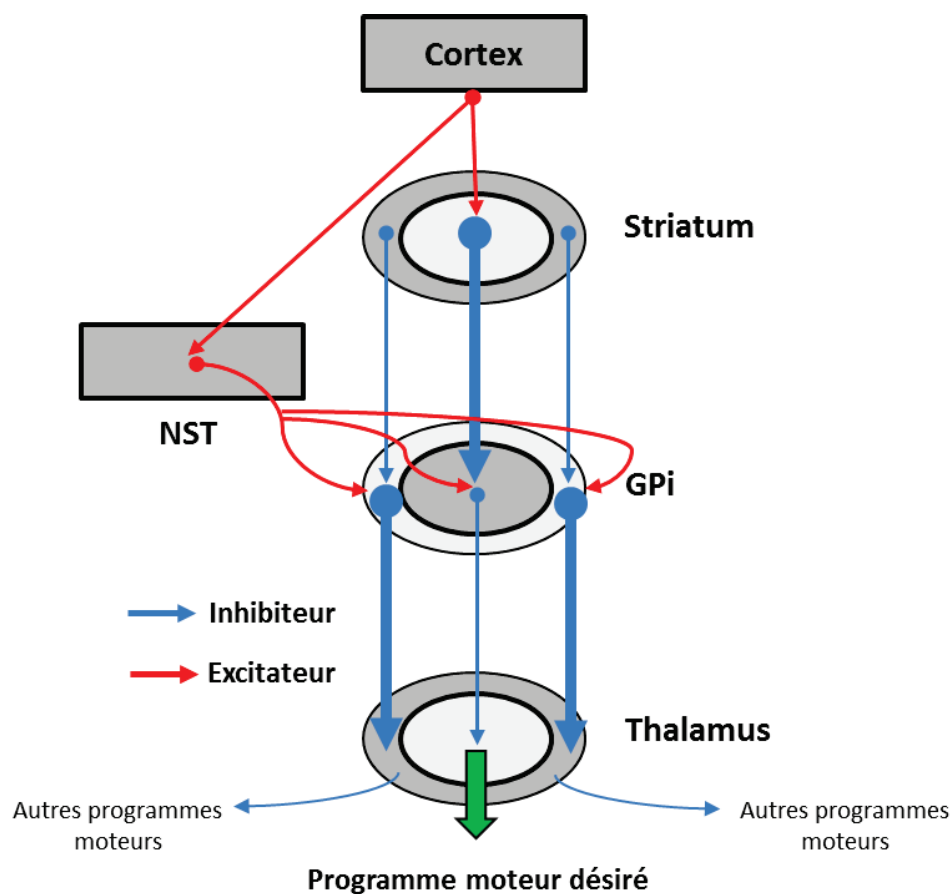


Figure 7 Modèle de fonctionnement des ganglions de la base dans la sélection de l'action tel que proposé par Mink (adapté de Mink et al. 1996).

Une version proche du modèle de Mink est proposée par Nambu (Nambu 2004). Une copie de l'activité du cortex moteur générée pour un mouvement sur le point d'être exécuté est transmise aux GB via la voie hyper-directe, voie anatomiquement connue depuis un certain temps mais

alors peu documentée et qui permet l'envoi de l'information corticale directement au NST, sans passer par les relais striataux et pallidaux. Ceci induit une inhibition des régions thalamiques et corticales impliquées dans le programme moteur désiré mais aussi dans les autres programmes moteurs en compétition. Une autre copie de l'activité du système moteur permet, en passant par la voie directe, une désinhibition focale du groupe de neurones du GPi correspondant au programme sélectionné. Enfin, la troisième copie passe par la voie indirecte et permet la restauration d'une activité élevée dans la région du GPi ciblée par le programme moteur et, ce faisant, y met fin. Ce serait donc le traitement séquentiel d'une même information corticale, via trois voies basales distinctes qui permettrait la sélection d'un programme moteur spécifique et l'inhibition de ses concurrents. Ce modèle discute peu du rôle de la dopamine mais suggère que cette dernière, en modulant l'équilibre entre voies directe et indirecte faciliterait la focalisation de l'information en augmentant le rapport signal sur bruit, le signal correspondant ici au programme moteur désiré et le bruit à ses concurrents.

Redgrave et ses collaborateurs (Redgrave et al. 1999) proposent eux que les ganglions de la base jouent un rôle de sélecteur, intervenant pour résoudre les conflits d'accès à une même ressource, qu'elle soit cognitive ou motrice. L'entrée cortico-striatale la plus saillante sera sélectionnée par la voie directe, la voie indirecte contrôlant le caractère unique de la sélection. L'innervation dopaminergique favorisant la voie directe, l'excès de dopamine pourrait entraîner des changements de sélection excessivement fréquents tandis que sa déficience ne permettrait qu'aux compétiteurs extrêmement saillants d'être sélectionnés. Ainsi, les GB seraient le sélecteur central du cerveau. Les dysfonctionnements possibles d'un tel sélecteur pourraient être à l'origine de certains troubles comportementaux caractérisés, en particulier pour l'existence de séquences comportementales inappropriées et involontaires tels que les tics ou les compulsions (Baxter 2003).

c. Vers des modèles d'intégration de l'information

La plupart des modèles proposés pour décrire le fonctionnement des ganglions de la base sont basés sur l'étude de la boucle sensorimotrice uniquement. Au début des années 1980, Mogenson et ses collaborateurs se demandent comment la stimulation électrique des structures limbiques peut induire un comportement dirigé vers un but, y compris chez des animaux ayant subi une ablation corticale totale (Mogenson et al. 1980). En effet, on ne peut plus dans ce cas

imaginer que l'information permettant l'initiation d'un comportement dirigé vers un but ait été formée à partir de plusieurs passages successifs dans différentes boucles cortico-sous-corticales. Ces auteurs proposent donc que le striatum ventral soit l'interface entre le système limbique et le système moteur, puisqu'il reçoit des afférences limbiques et qu'il projette vers le pallidum ventral, à l'instar du striatum dorsal qui est, lui, impliqué dans l'initiation de réponses motrices. Ils étayent cette argumentation en précisant que les neurones de l'ATV projettent vers le SV et que l'ATV est elle-même impliquée dans l'initiation de comportements orientés vers un but et dans les activités motrices. Ce modèle postule donc l'existence d'une intégration d'informations provenant de différents domaines fonctionnels au niveau du striatum et plus généralement, au niveau des ganglions de la base.

Dans leur revue, Parent et Hazrati (Parent & Hazrati 1995b) ont postulé sur la base de l'étude des afférences corticales au striatum qu'une forte convergence d'informations a lieu au sein des ganglions de la base (**Figure 8**).

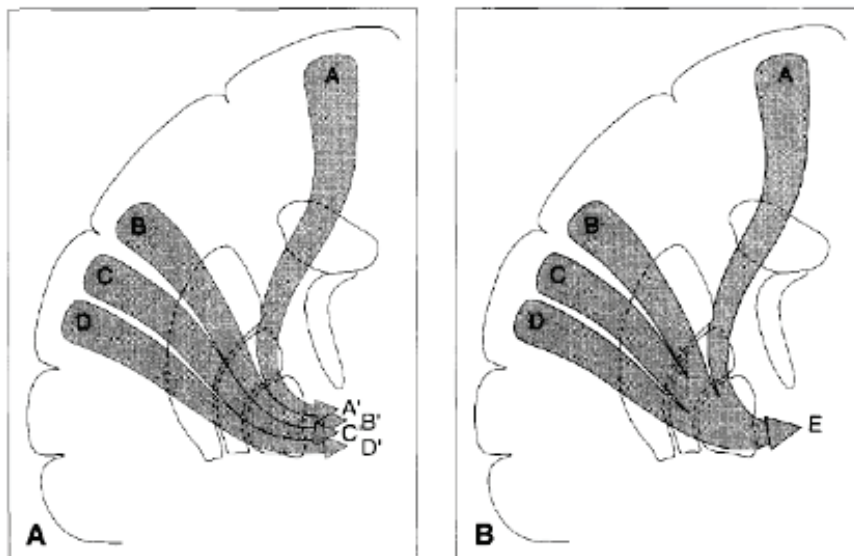


Figure 8 Comparaison du modèle de séparation des différentes boucles cortico-basales (A) et du modèle de convergence de l'information proposé par Parent et Hazrati (1995) et qui appuierait l'hypothèse de Mogenson (B) (Parent et Hazrati 1995).

Cette idée de convergence de l'information se base tout d'abord sur des données anatomiques comme la pluralité des entrées cortico-striatales, associée à l'unicité de la sortie thalamo-corticale. Elle s'appuie également sur le fait que le nombre de neurones et le volume des

structures diminuent à chaque relais dans les boucles fonctionnelles. Le cortex est plus volumineux que le striatum qui est lui-même 20 fois plus volumineux et contient 100 fois plus de neurones que le pallidum (Yelnik 2002). Ainsi, les informations corticales passant dans les boucles cortico-sous-corticales convergeraient au niveau des GB et déboucheraient sur une information de sortie composée de plusieurs modalités fonctionnelles (Percheron & Filion 1991). Pourtant, comme on l'a vu, les études de traçage axonal montraient des délimitations de territoires fonctionnels distincts au sein des structures des GB.

Les zones striatales de projections corticales ne sont pas parfaitement séparées et présentent des zones de recouvrement au niveau des frontières des différents territoires striataux (Parent & Hazrati 1995b). Le même résultat avait été trouvé au sein du pallidum pour les projections striato-pallidales (François et al. 1994). Les neurones de projection du striatum ont de nombreuses collatérales qui permettent des connexions directes entre les populations présentant les récepteurs à la dopamine D1 ou D2 (Yung et al. 1996). De plus, les larges arborisations dendritiques des neurones du pallidum et du NST peuvent créer des synapses avec l'ensemble des territoires fonctionnels au sein de ces structures (Yelnik et al. 1984 ; Parent & Hazrati 1995a). Tous ces résultats suggèrent qu'il pourrait exister des échanges d'informations entre différents territoires fonctionnels au sein de chacune des structures des GB.

Il existe également des connexions entre structures bien plus complexes que celle décrites dans le modèle de la voie directe et de la voie indirecte. Les neurones dopaminergiques mésencéphaliques innervent le striatum et reçoivent une innervation striatale (Haber et al. 2000 ; Haber 2003). Il a été montré chez le primate que pour chaque région striatale, il existe une connexion réciproque avec un groupe de neurones dopaminergiques qui forme une boucle fermée et des connexions non réciproques formant des boucles ouvertes (Haber et al. 2000 ; Joel & Weiner 2000 ; Haber 2003). Ainsi, un groupe donné de neurones striataux peut innervé un groupe de neurones dopaminergiques, qui eux-mêmes peuvent innervé un autre groupe de neurones striataux, qui est innervé par un groupe de neurones dopaminergiques qu'il n'innervé pas (**Figure 9**). Ces boucles striato-nigro-striatales ouvertes peuvent permettre la communication entre les différents territoires fonctionnels au niveau du striatum (Joel & Weiner 2000 ; Haber 2003).

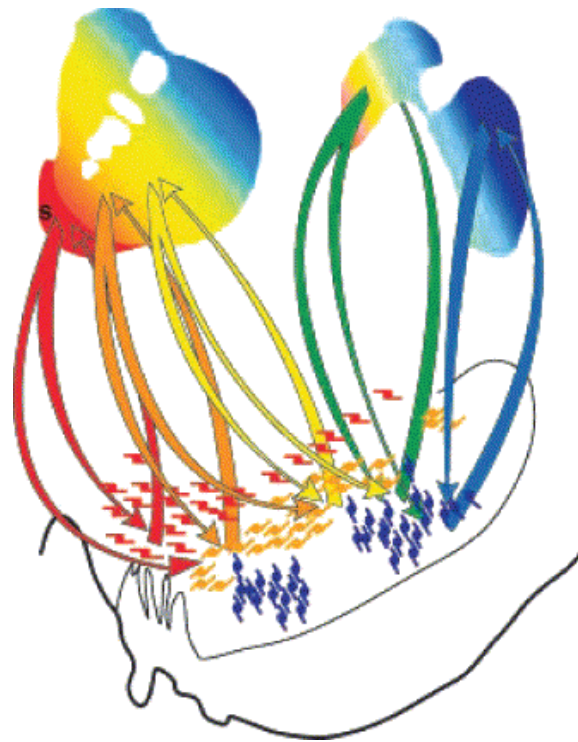


Figure 9 Schématisation des boucles striato-nigro-striatales permettant un autre niveau d'interaction entre les différents domaines fonctionnels du striatum. Les régions limbiques sont représentées en rouge, les régions associatives en jaune et le territoire sensorimoteur en bleu (Haber 2003).

Il a été de plus démontré que la séparation de la voie directe et de la voie indirecte n'est pas totale. Les neurones striataux éfférents peuvent contacter à la fois le GPe et l'ensemble GPi/SNr (Kawaguchi et al. 1990 ; Parent 1990 ; Lévesque & Parent 2005) et une partie de ces neurones striataux co-exprime les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 (Aizman et al. 2000).

Le GPe se présente comme un acteur majeur de la circuiterie interne aux ganglions de la base, puisqu'il présente une connexion réciproque avec le NST et qu'il peut influencer directement les noyaux de sorties, GPi/SNr (Fink-Jensen & Mikkelsen 1991; Shink et al. 1996; Sato et al. 2000; François et al. 2004). Il innerve également le striatum au niveau des interneurones positifs à la parvalbumine, permettant un mécanisme de rétrocontrôle (Kita & Kitai 1994; Bevan et al. 1998). On sait également que le NST et le GPe forment des contacts synaptiques convergents sur les neurones des structures de sortie des ganglions de la base et qu'il existe des boucles ouvertes et fermées, à l'instar de celles décrites entre le striatum et les régions mésencéphaliques

dopaminergiques, entre le GPe et le NST, qui permettraient l'intégration de l'information (Joel & Weiner 2000).

Ces connections complexes ne concernent pas seulement les structures des GB. En effet, le thalamus n'est pas un simple relais entre les sorties des GB et le cortex, et toutes les projections qui en sont issues ne sont pas à destination de celui-ci. Le CM-Pf projette vers le striatum et, dans une moindre mesure, vers le GPe et le NST (Fenelon et al. 1991 ; Sadikot et al. 1992), permettant un rétrocontrôle sous-cortical (Parent 1990 ; Percheron & Fillion 1991). De plus, les cibles corticales du thalamus ne sont pas uniquement frontales. Il a en effet été démontré par des expériences de traçage axonal rétrograde que les régions de sortie des GB pouvaient, via le thalamus, envoyer des informations aux cortex temporal (Middleton & Strick 1996) et pariétal (Clower et al. 2005).

Non seulement le thalamus possède d'autres cibles que le cortex frontal, mais les structures de sortie des ganglions de la base ne projettent pas non plus uniquement vers le thalamus. Le GPi et la SNr innervent également le noyau pédonculo-pontin (NPP), qui lui-même innerve la formation réticulée du tronc cérébral. Cette sortie serait impliquée dans le contrôle de la posture et de la locomotion (Takakusaki et al. 2003). Le GPi innerve également l'habenula, et la partie latérale de la SNr, elle, envoie des projections vers le colliculus supérieur. Enfin, le NPP innerve tous les GB, avec une prédominance pour le NST et la SNc et pourrait permettre un autre rétrocontrôle sous-cortical (Edley & Graybiel 1983 ; Lavoie & Parent 1994).

Ensemble, ces résultats pointent vers un modèle d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base complexe. Les structures des GB sont organisées en territoires fonctionnels anatomiquement séparés mais connectés les uns aux autres. Ces connections inter-territoires se retrouvent au sein de chacune des structures mais également entre différents territoires de différentes structures. De plus, plusieurs structures n'appartenant pas aux ganglions de la base sont ciblées par certains ganglions de la base et/ou les ciblent en retour, comme l'ATV, le NPP, la formation réticulée du tronc cérébral, l'habenula ou le colliculus supérieur.

II. LE SYSTÈME DE RÉCOMPENSE

1. Origines de l'étude du système de récompense

On commence à parler du « système de récompense » dans les années 50, après l'étude d'Olds et Milner (Olds & Milner 1954), au cours de laquelle ils implantèrent des électrodes de micro-stimulation dans diverses régions du cerveau de rat. Quelques jours après la chirurgie d'implantation, les rats étaient placés dans une boîte de Skinner contenant un levier qui, s'il était activé par l'animal, déclenchait une micro-stimulation électrique dans le cerveau de celui-ci. Olds et Milner mirent ainsi en évidence que les autostimulations étaient bien plus fréquentes, voire frénétiques (certains animaux se laissèrent mourir d'inanition parce que trop occupés à presser le levier d'autostimulation) de la part des rats lorsque les électrodes étaient implantées dans certaines régions cérébrales situées le long d'un faisceau de fibres partant de l'ATV : l'hypothalamus, le faisceau médian du télencéphale, le pallidum ventral, le thalamus ventral, le noyau accumbens et le cortex préfrontal médian (Olds & Fobes 1981; McBride et al. 1999). Ce résultat les amena à parler de renforcement positif pour décrire l'acte d'autostimulation puis, plus tard, de système de récompense pour décrire les régions cérébrales impliquées dans ce phénomène. Les mêmes résultats d'autostimulation furent aussi obtenus chez le lapin, le chat, le singe et même l'homme, démontrant la conservation de ce système de récompense par l'évolution (Olds & Fobes 1981). Avant de s'intéresser au système de récompense, revenons sur le renforcement positif et, plus généralement, sur le conditionnement opérant, dont le concept a été décrit et formalisé par Skinner, influencé par les travaux de Pavlov et de Thorndike notamment.

a. Pavlov et son chien : le conditionnement classique

Pavlov définit le conditionnement classique au début du XXe siècle à travers la célèbre expérience sur la salivation réflexe de son chien. Les notions importantes du conditionnement classique, ou pavlovien sont les stimuli neutres (SN), les stimuli inconditionnels (SI), les stimuli conditionnés, ou conditionnels (SC ; pour l'anecdote, le terme « conditionné » souvent utilisé à la place du terme « conditionnel » est issu d'une mauvaise traduction du russe vers l'anglais de l'article de Pavlov), les réponses inconditionnelles (RI) et les réponses conditionnées ou

conditionnelles (RC). Prenons l'exemple du chien de Pavlov pour définir ces différentes notions. Avant conditionnement, le son de la cloche (SN) ne suscite aucune réponse comportementale de sa part. Toujours avant conditionnement, la vue de la nourriture (SI) suscite chez le chien la salivation (RI), réflexe involontaire d'anticipation de la prise de nourriture. Le conditionnement consiste à associer un SN et un SI, en faisant survenir l'un, puis l'autre, dans cet ordre. Pavlov faisait donc systématiquement sonner sa cloche avant de servir son repas à son chien. Le son de la cloche, auparavant SN, devint SC. Dans le même temps, la salivation du chien en anticipation du repas, auparavant RI, devint RC parce que survenant en réponse au son de la cloche (SC) sans autre signe de préparation du repas.

Le conditionnement classique défini par Pavlov décrit bien les mécanismes de conditionnement des réponses involontaires. Mais il faudra attendre les études de Skinner, pour que soit formalisé le concept de conditionnement opérant.

b. Thorndike et ses chats : la Loi de l'Effet

A peu près à la même époque, en 1898, Edward Thorndike, alors doctorant et futur psychologue, étudiait la capacité de résolution de problèmes des chats. Pour ce faire, il enfermait un chat dans une boîte dont l'animal devait découvrir le mécanisme d'ouverture afin de pouvoir se libérer et atteindre de la nourriture. Lors du premier essai, les chats mettaient beaucoup de temps à découvrir l'action adéquate. Puis, au fur et à mesure des répétitions, ils parvenaient à ouvrir la boîte de plus en plus vite. Thorndike déduisit de ce résultat la Loi de l'Effet (Thorndike 1898) selon laquelle l'individu aura tendance à répéter un comportement si celui-ci est suivi d'un effet positif.

c. Skinner, ses rats et ses pigeons : le conditionnement opérant

Les bases du concept de conditionnement opérant ainsi posées par Thorndike, c'est Skinner qui lui donnera son nom actuel, l'étudiera de façon systématique et le définira. Afin de démontrer les mécanismes du conditionnement opérant, Skinner commença par placer des rats dans des cages (qui deviendront les fameuses boîtes de Skinner) vides de nourriture. A force d'explorer leur environnement, les rats finissaient tous par appuyer accidentellement sur un levier placé dans la cage et responsable de la chute d'une boulette de nourriture à proximité. Après

plusieurs appuis sur le levier dus au hasard, tous suivis d'une récompense prenant la forme d'une boulette de nourriture, les rats prirent tous l'habitude d'appuyer sur le levier dès lors qu'ils avaient faim. C'est le renforcement positif. Il survient si la conséquence d'un comportement induit l'augmentation de la fréquence de ce comportement (ici, appuyer sur le levier pour obtenir de la nourriture).

Une autre expérience intéressante de Skinner consista à enfermer des pigeons, chacun dans une boîte, et à délivrer de la nourriture à intervalle régulier sans tenir compte du comportement des pigeons. Il observa que chaque pigeon avait tendance à répéter le comportement spécifique qu'il avait mis en place au moment de la survenue de nourriture. Cette mise en place de rituels montre clairement à quel point former des associations entre son comportement et les stimuli de l'environnement, qu'elles soient logiques ou non, est un processus majeur des organismes possédant un système de récompense.

2. Définition de la Récompense

Il n'est pas évident de trouver instinctivement une définition de la récompense. On pourrait être tenté d'essayer de la définir par les caractéristiques physico-chimiques qui composent le ou les stimuli menant à « la récompense ». Mais ces objets récompensant font justement appel à des récepteurs différents : mécaniques, gustatifs, olfactifs, visuels et auditifs. Quel est donc le substrat commun qui fait que ces objets perçus à travers différentes voies sensorielles sont récompensant ? Wolfram Schultz, dans sa revue de 2006, affirme que la récompense doit être définie à partir des effets qu'elle produit sur le comportement (Schultz 2006). Ceci étant posé, il faut à présent se demander quels sont ces effets. Ils sont classiquement répartis en trois composantes : la composante affective ou « liking », la composante motivationnelle ou « wanting » et l'apprentissage ou « learning » (Berridge & Robinson 2003).

a. Différents rôles de la récompense

Une récompense est la source d'un plaisir ressenti par l'organisme, qu'il en soit conscient ou non. Cet aspect de la récompense est le moins évident à démontrer au niveau comportemental

et est d'ailleurs moins étudié que les composantes motivationnelle et d'apprentissage. Il est en effet plus facile de mettre en place des protocoles permettant de mesurer ces deux dernières composantes. Concernant le « liking », c'est le test de réactivité au goût qui a permis de le démontrer expérimentalement. Il s'agit d'observer les réactions oro-faciales du sujet lorsque celui-ci goûte des aliments ou des boissons plaisantes. Des protrusions de la langue, notamment, ont été observées chez des nouveau-nés humains, plusieurs espèces de primates non-humains (Steiner et al. 2001), des souris et des rats (Berridge 2000) ainsi que des chevaux (Jankunis & Whishaw 2013) lorsqu'il leur a été donné à goûter des solutions sucrées (**Figure 10**). Le partage de ces réactions hédoniques à la récompense entre espèces si variées montre que ce phénomène a été sélectionné au cours de l'évolution et est donc crucial à la survie des espèces. En effet, le plaisir que procure la récompense peut devenir le moteur des deux autres composantes : motivationnelle et d'apprentissage (Berridge & Robinson 2003).



Figure 10 Réactions comportementales involontaires (protrusions de la langue) aux goûts sucrés chez un nouveau-né humain, un grand singe ainsi qu'un rongeur (D'après Berridge 2000).

Les récompenses sont rarement obtenues passivement comme pour le chien de Pavlov. Elles demandent le plus souvent qu'un ou plusieurs comportements soient initié(s) par l'organisme afin de les obtenir. Le phénomène qui permet d'initier ces comportements est la motivation appétitive. C'est elle, entre autres, qui incite un rat dans une cage de Skinner à explorer son environnement. Une fois que la récompense a été obtenue après avoir pressé le levier, c'est encore la motivation appétitive qui va inciter l'animal à presser de nouveau le levier afin d'obtenir une nouvelle récompense. Cette motivation est le fruit de la composante hédonique de la récompense (Berridge & Robinson 2003).

Comme nous l'avons vu à travers la description de la loi de l'effet de Thorndike, du conditionnement pavlovien et du conditionnement opérant, la récompense est à la base de l'apprentissage. C'est en effet son obtention qui va inciter l'organisme à associer un stimulus à un autre (conditionnement pavlovien) ou bien un stimulus à une action ou un comportement, et ce comportement au stimulus récompensant (conditionnement opérant), ce qui poussera l'organisme, lors de la survenue du stimulus conditionné, à répéter ce comportement appris.

b. Différents types de récompenses

La plupart des récompenses jusqu'ici évoquées étaient alimentaires (nourriture ou boisson). Ce type de récompenses est probablement le plus motivant pour les animaux, et donc pour les animaux de laboratoire utilisés depuis plus d'un siècle dans l'étude de ce domaine. Mais il existe bien d'autres types de récompenses, même abstraites. On peut répartir les récompenses en deux catégories, les récompenses primaires et secondaires, auxquelles s'ajoute la catégorie particulière des drogues.

Les récompenses primaires regroupent la prise de nourriture, de boisson et le sexe, soit des éléments indispensables à la survie de l'individu ou de l'espèce. Les deux premières sont de loin les plus utilisées dans les protocoles scientifiques mis en place pour étudier le système de récompense, pour la bonne raison que la quantité donnée est mesurable et morcelable, afin d'être distribuée au cours de plusieurs dizaines voire centaines d'essais. Les récompenses secondaires, quant à elles, ne sont pas directement liées à la survie et sont de natures extrêmement variées, notamment chez l'homme. Chez les animaux, on peut citer les caresses ou la découverte de nouveaux objets. Chez l'homme, les récompenses secondaires peuvent être l'argent, la sécurité, le pouvoir, etc...

Enfin, une dernière catégorie de récompenses, particulière, regroupe les drogues. Elle est particulière en cela que si les drogues ont bel et bien les mêmes effets que les récompenses classiques, à savoir plaisir, motivation, répétition des comportements menant à l'obtention de la récompense, elles agissent non pas à travers des stimuli sensoriels, mais directement au niveau du système de récompense (Wise 2002).

3. Système de récompense et dopamine

a. Mise en évidence du lien entre système de récompense et dopamine

La dopamine, découverte par Holtz en 1938, fut identifiée comme neurotransmetteur en 1957 (Montagu 1957). Elle est synthétisée par des neurones de la SNc et de l'ATV qui projettent massivement vers les régions cérébrales du système de récompense via les voies nigrostriatale et mésocorticolimbique. Ces projections incitent à penser que la dopamine a un rôle à jouer dans le système de récompense (Falck & Hillarp 1959).

En plus de ces données anatomiques, des expériences pharmacologiques viennent confirmer le lien entre ce neurotransmetteur et le système de récompense. Des expériences d'auto-administration intracérébrale d'agonistes dopaminergiques dans les régions du système de récompense provoquent les mêmes effets que l'autostimulation : les animaux augmentaient leur comportement d'auto-administration de l'agoniste. En revanche, lorsque la substance à s'auto-administrer était un antagoniste dopaminergique, les animaux cessaient ce comportement (Gallistel & Karras 1984). Par ailleurs, en cas de lésion complète du système dopaminergique, les animaux lésés souffraient d'apathie et ne s'alimentaient plus malgré la conservation de leurs capacités motrices (Berridge et al. 1989).

Il a également été montré par micro-dialyse que la stimulation électrique des régions du système de récompense engendrait une libération massive de dopamine au niveau des sites stimulés, en particulier au niveau du striatum et du cortex préfrontal (Phillips et al. 1989 ; Wise 1996). C'est grâce à l'enregistrement de l'activité des neurones dopaminergiques que l'on sait qu'ils sont activés en réponse à la nourriture, au sexe, aux drogues ou encore aux environnements nouveaux (Berridge & Robinson 1998 ; Schultz 2007a ; **Figure 11A**). Plus récemment, la technique de Tomographie par Emission de Positons (TEP) a permis de mettre en évidence les mêmes résultats chez l'homme (Leyton et al. 2002 ; Boileau et al. 2003 ; Zald et al. 2004 ; **Figure 11B**).

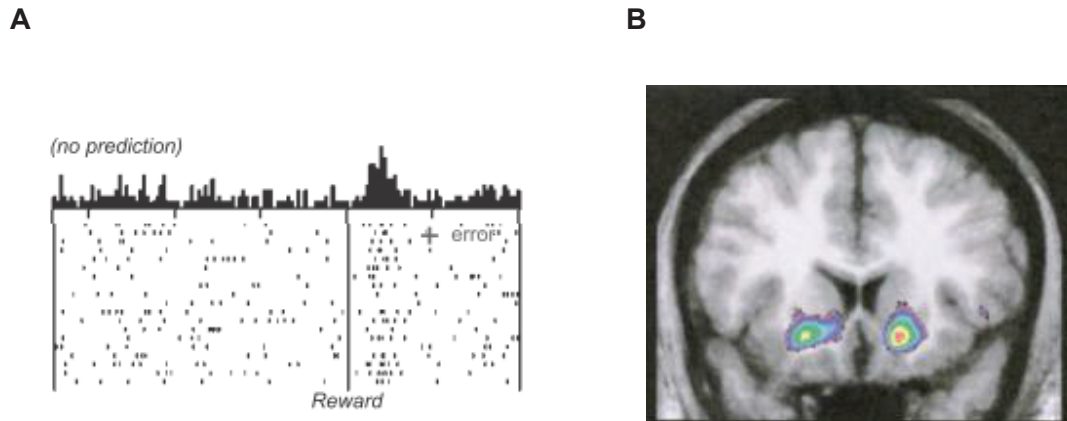


Figure 11 Mise en évidence d'un rôle de la dopamine dans le système de récompense par l'enregistrement de l'activité d'un neurone dopaminergique à la réception d'une récompense (A, tiré de Schultz 2015) et en TEP, par l'effet de l'alcool sur la libération de dopamine mis en évidence par déplacement du raclopride par la dopamine libérée (B, Boileau et al. 2003).

b. Rôle de la dopamine dans le système de récompense

L'implication de la dopamine dans le système de récompense devient rapidement une évidence. Mais dans la ou lesquelles des trois fonctions attribuées à la récompense (plaisir, motivation, apprentissage) est-elle impliquée spécifiquement et de quelle façon ?

La dopamine a très vite été qualifiée de « molécule du plaisir », et son rôle dans le traitement de la récompense est en premier lieu attribué à la fonction hédonique de cette dernière (Wise 1982). Cependant, cette théorie a depuis été remise en cause par différentes expériences. Il a en effet été observé que malgré des lésions des neurones dopaminergiques, les individus lésés conservaient leurs réactions hédoniques quand ils étaient confrontés à des récompenses. Des souris déficientes en dopamine ont également éprouvé une préférence pour le sucrose et la morphine (Cannon & Bseikri 2004 ; Hnasko et al. 2005). Ensuite, la modulation de la concentration cérébrale en dopamine, que ce soit son augmentation ou sa diminution, ne modifie pas les réactions hédoniques comportementales chez l'animal comme chez l'humain (Leyton et al. 2002 ; Volkow et al. 2002 ; Robinson et al. 2005 ; Tindell et al. 2005 ; Berridge 2007) ni les notes subjectives attribuées par des humains à des récompense (Berridge & Robinson 2003 ; Berridge & Kringelbach 2008).

Les principaux travaux d'enregistrement de l'activité des neurones dopaminergiques proviennent de l'équipe de Schultz à partir de la fin des années 1980. Elles montrent que 60% à 80% des neurones dopaminergiques, tant dans la SNc que dans la VTA, sont activés de façon phasique et assez homogène par la réception de récompenses alimentaires et liquides ainsi que par des stimuli conditionnés, visuels ou auditifs, prédicteurs de telles récompenses. D'autres travaux ont montré par la suite, chez le rongeur, que les neurones dopaminergiques peuvent aussi être activés par des stimuli non-récompensant, voire aversifs (Salamone et al. 1994). Ceci a aussi été observé chez le singe sur un sous-groupe de neurones de la SNc par le groupe d'Hikosaka (Matsumoto & Hikosaka 2009). Ces résultats invalident définitivement le rôle de la dopamine dans le codage de l'aspect hédonique de la récompense.

Dès lors, se pose la question de savoir si l'implication des neurones dopaminergiques dans le système de récompense touche la fonction motivationnelle ou la fonction d'apprentissage. A la fin des années 1990, deux modèles soutenant chacun l'un de ces aspects voient le jour : le modèle de « l'erreur de prédiction » (*prediction error* en anglais) soutenu par Schultz et en faveur du rôle de la dopamine dans l'apprentissage, et le modèle de « saillance motivationnelle » (*incentive salience* en anglais) soutenu par Berridge et Robinson et en faveur du rôle motivationnel de la dopamine. A ce jour, ces deux modèles de la fonction de la dopamine dans le système de récompense sont encore débattus.

Modèle de l'erreur de prédiction

Les neurones dopaminergiques sont activés en réponse à des stimuli prédictifs de nourriture et en réponse à la réception de nourriture, mais ils cessent rapidement de répondre à la réception de la récompense lorsque l'association entre le stimulus prédictif et la récompense a été apprise (Schultz 1997 ; Schultz 2006, **Figure 12**). Un aspect fondamental de l'activité des neurones dopaminergiques est qu'elle dépend de la non-prédictibilité des stimuli. En effet, lorsqu'une récompense est reçue par l'individu de façon imprévue, les neurones dopaminergiques vont exhiber une forte activité phasique. Mais dès que la survenue d'une récompense est prévisible, elle cessera de susciter une activité des neurones dopaminergiques. Ces résultats ont donné naissance à la notion d'erreur de prédiction et à la mise en évidence du lien extrêmement étroit entre dopamine et apprentissage appétitif (Schultz & Dickinson 2000).

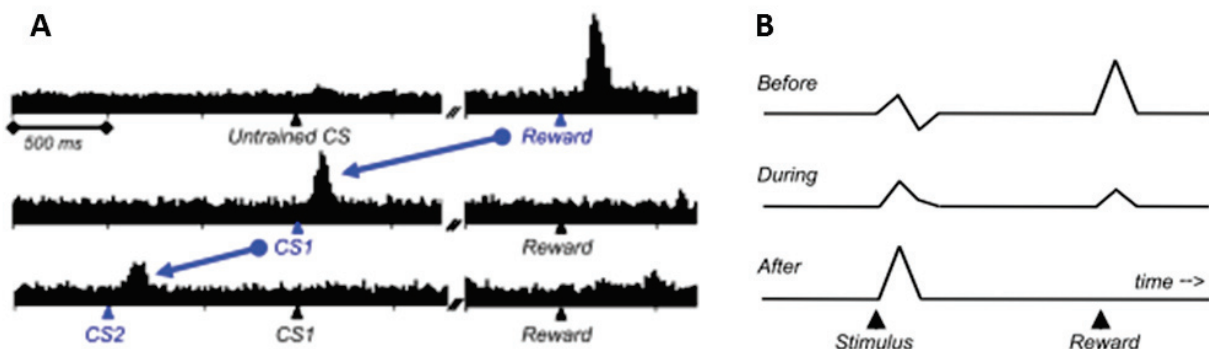


Figure 12 Les neurones dopaminergiques (A : enregistrements et B : schématisation de leur activité) sont activés lors de la réception d'une récompense puis cessent peu à peu de décharger lorsque cette récompense est prédite par un stimulus conditionné. L'activité des neurones répond, après apprentissage, à la présentation du stimulus conditionné mais pas à la réception de la récompense prédite (tiré de Schultz 2015).

L'existence d'une erreur de prédiction nécessite donc une prédiction, une valeur attendue de la récompense. Le lien entre ces deux notions et l'apprentissage a été modélisé sous la forme suivante :

$$V_{attendue}(t+1) = V_{attendue}(t) + (\alpha \times V_{ressentie}(t))$$

« Vattendue » est la valeur attendue, « Vressentie » est la valeur ressentie et « α » est le taux d'apprentissage, compris entre 0 et 1. Un taux d'apprentissage de 0 signifie que l'individu ne changera jamais sa prévision sur la valeur attendue, quelle que soit la valeur ressentie à l'essai précédent, alors qu'un taux d'apprentissage supérieur à 0 signifie que l'individu tient compte de la valeur ressentie et utilise l'erreur de prédiction afin de mettre à jour la prochaine valeur attendue. L'erreur de prédiction est égale à $V_{ressentie}(t) - V_{attendue}(t)$ (Rescorla & Wagner 1972 ; Sutton & Barto 1981 ; Niv & Schoenbaum 2008).

L'erreur de prédiction peut donc être positive si la valeur ressentie d'une récompense est supérieure à la valeur attendue, nulle si la valeur de la récompense correspond à la prédiction, ou négative si la valeur ressentie est inférieure à la valeur attendue. Or, l'activité des neurones dopaminergiques augmente lorsqu'une récompense est reçue de façon imprévisible, reste

stable quand la réception de la récompense est prédite et attendue et diminue lorsqu'une récompense attendue est omise (Schultz et al. 1997; Bayer & Glimcher 2005). Ces résultats montrent que les neurones dopaminergiques semblent coder l'erreur de prédiction en implémentant un mécanisme d'apprentissage par renforcement. Schultz suggère donc que la dopamine joue un rôle dans la fonction d'apprentissage de la récompense plutôt que dans ses fonctions motivationnelle ou hédonique (Schultz 2007a).

Pour aller plus loin, notons que le signal d'erreur de prédiction est proportionnel à la quantité de récompense obtenue, à la probabilité d'obtention (Fiorillo et al. 2003 ; **Figure 13A**) et sensible à l'aspect temporel (Hollerman & Schultz 1998).

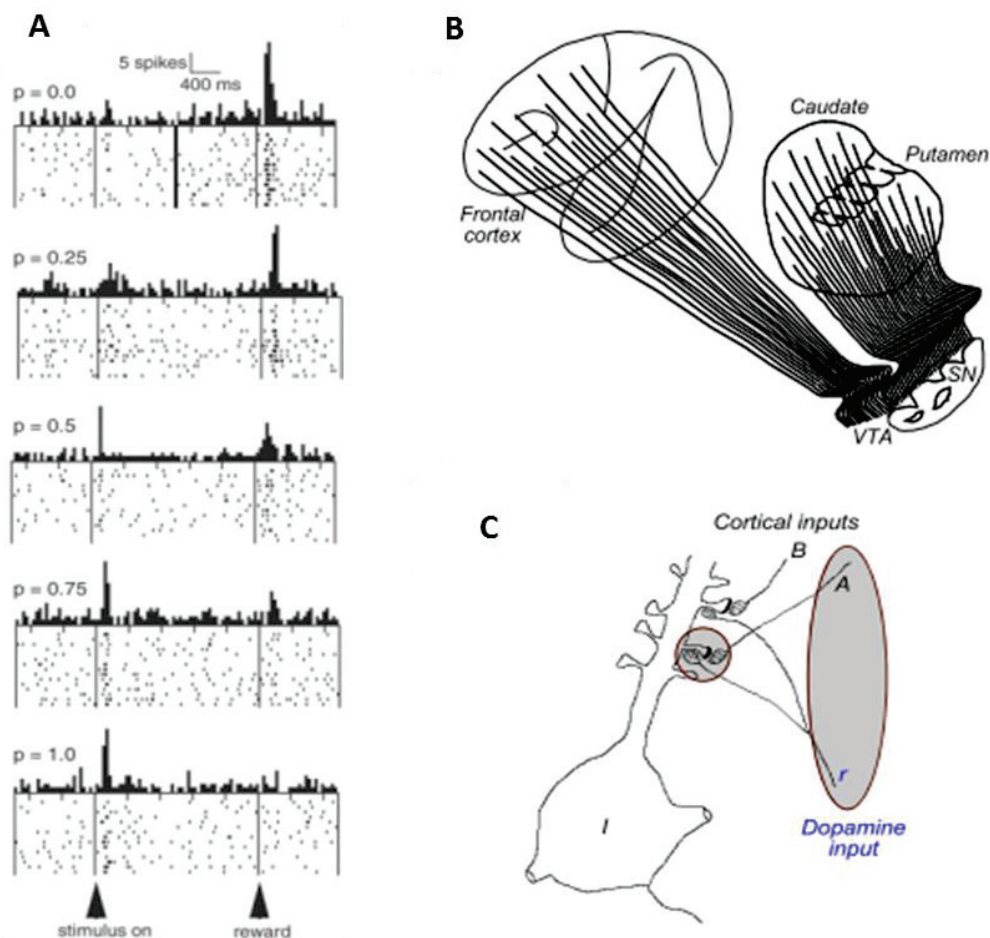


Figure 13 La magnitude de la réponse dopaminergique dépend de la probabilité de réception de la récompense (A, Fiorillo et al. 2003). Schématisation des projections dopaminergiques au striatum et au cortex (B, tiré de Schultz 2015) et de l'action de la dopamine au niveau des synapses cortico-striatales (C ; tiré de Schultz 2015) ;

L'activité dopaminergique est capable de prédire la survenue ainsi que la magnitude attendue d'une récompense. Le signal des neurones dopaminergique est proportionnel à la valeur espérée de la récompense (Tobler et al. 2005). Schultz suggère que le signal d'erreur de prédiction des neurones dopaminergiques agit au niveau du striatum, en modifiant les connexions synaptiques afin d'optimiser les prédictions futures et donc le comportement (Schultz 2007b ; voir **Figure 13 B-C**). Enfin, Cohen et ses collaborateurs ont montré que les neurones dopaminergiques de la VTA encodent l'erreur de prédiction grâce aux neurones GABAergiques de cette même région qui seraient activés en réponse à une récompense attendue, inhibant de ce fait les neurones dopaminergiques adjacents (Cohen et al. 2012).

Modèle de saillance motivationnelle

Berridge et Robinson décrivent la saillance motivationnelle comme le mécanisme permettant de transformer un stimulus perçu et plaisant en stimulus souhaité et capable d'inciter une action volontaire (Berridge et al. 1989; Robinson & Berridge 1993; Berridge 1996). Leur argumentation en faveur d'un rôle motivationnel de la dopamine s'appuie tout d'abord sur la démonstration que cette dernière n'est pas nécessaire pour encoder la valeur hédonique d'une récompense comme nous l'avons vu plus tôt. Ils remettent ensuite en cause la théorie du rôle dopaminergique dans l'apprentissage. Il a en effet été montré que des souris déficientes en dopamine étaient capables d'apprendre qu'une pipette donnait une solution sucrée et l'autre de l'eau, et que lorsqu'elles buaient, elles choisissaient la solution sucrée (Cannon & Palmiter 2003). Par ailleurs, ils expliquent les résultats obtenus dans les expériences montrant un codage de l'erreur de prédiction par les neurones dopaminergiques en disant que si ces neurones codent l'erreur de prédiction, cela ne signifie pas nécessairement qu'ils en sont la cause (Berridge 2007).

Tindell et ses collaborateurs utilisent une tâche permettant de dissocier les composantes d'apprentissage, de motivation et de plaisir (Tindell et al. 2005). Pour ce faire, un essai contient deux SC, un premier, SC+1, au début de l'essai, qui prédit la survenue, après un délai, du deuxième SC, SC+2, qui intervient immédiatement avant la récompense. Les auteurs nous disent que SC+1 a une haute valeur de prédiction puisqu'il est toujours suivi de SC+2 et de la récompense et qu'il suffit à prédire cette dernière. C'est donc lui qui représente le plus la composante d'apprentissage. La récompense, elle, représente la composante hédonique et SC+2 représente la composante motivationnelle. Les auteurs décrivent en effet que les rats, lors de SC+1, continuent à regarder un peu partout autour d'eux alors que lors de la survenue de

SC+2, ils ont la bouche ouverte, prêts à recevoir la récompense. Tindell et ses collaborateurs ont enregistré les neurones du pallidum ventral, l'une des cibles privilégiée des projections dopaminergiques. Or, lorsque le système dopaminergique est stimulé avant une séance expérimentale, les neurones pallidaux, qui en temps normal sont plus activés pour SC+1 que pour SC+2, sont plus nombreux à être plus activés pour SC+2 que pour SC+1, suggérant que c'est la composante motivationnelle qui a été touchée par la manipulation du système dopaminergique (**Figure 14**).

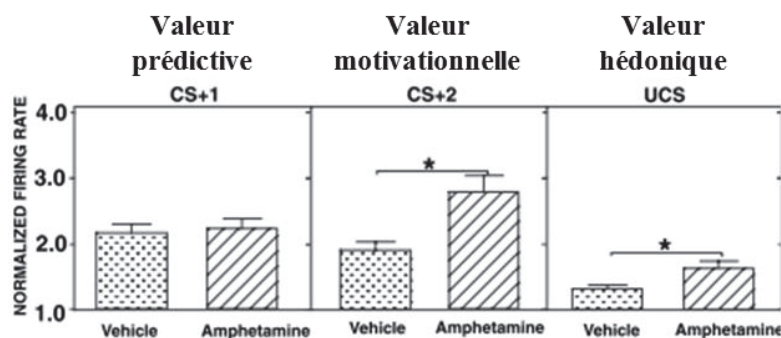


Figure 14 Représentation du taux de décharge moyen normalisé de la population des neurones du PV chez les rats contrôles et chez les rats dont le système dopaminergique a été stimulé par injection d'amphétamines. Chez les rats contrôles le taux de décharge est plus élevé pour CS+1 qui a une haute valeur prédictive que pour CS+2 qui a une haute valeur émotionnelle. La stimulation augmente le taux de décharge des neurones pallidaux pour CS+2. Le système dopaminergique serait donc impliqué dans la composante motivationnelle des récompenses. (Tiré de Tindell et al. 2005).

D'autres études ont été réalisées avec des souris mutantes KO pour le transporteur de la dopamine, le DAT. Ces souris affichaient des taux de dopamine extracellulaire dans le striatum 170% plus importants que ceux de souris contrôles. Il a été montré qu'elles avaient une plus grande motivation à obtenir, approcher et consommer des récompenses sucrées, mais ces souris n'apprenaient pas plus rapidement des tâches pavloviennes ou instrumentales que des souris contrôle (Cagniard et al. 2006; Yin et al. 2006).

Selon certains auteurs, la dopamine serait impliquée dans le codage d'un rapport bénéfice/coût du comportement à effectuer pour obtenir une récompense (Salamone & Correa 2002). En effet, des rats ayant subi une lésion dopaminergique choisissent une petite récompense facile à

obtenir plutôt qu'une plus grande récompense demandant plus d'efforts, contrairement à des rats non lésés (Salamone et al. 1994; Cousins et al. 1996).

Enfin, certains auteurs proposent que la dopamine ait tout simplement un double rôle, à la fois dans le codage de l'erreur de prédiction et dans l'attribution d'une valeur motivationnelle à des stimuli. Ce double rôle pourrait s'exercer par des réseaux dopaminergiques parallèles qui innervent différents territoires des ganglions de la base (Saddoris et al. 2015).

Finalement, si le rôle exact de la dopamine dans le système de récompense est toujours débattu, son implication dans ce système n'est, elle, plus à démontrer. Les projections dopaminergiques ciblent les structures du système de récompense et notamment le striatum et le pallidum ventral, les deux régions qui nous intéressent plus particulièrement dans cette thèse et dont nous allons discuter à présent.

4. Le striatum au sein du système de récompense

La partie ventrale du striatum (ou noyau accumbens) a été très étudiée dans le cadre des recherches sur le système de récompense. Elle a été identifiée dès l'expérience d'Olds et Milner (Olds & Milner 1954) comme un des « centres du plaisir » cérébral.

a. Anatomie

Liens avec le Cortex Orbito-Frontal

Anatomiquement tout d'abord, on a vu que le striatum était fortement innervé par des afférences dopaminergiques du mésencéphale. La partie ventrale et médiane du striatum est également une cible privilégiée des projections du cortex orbitofrontal (OFC pour *OrbitoFrontal Cortex* en anglais (Ferry et al. 2000; Haber & Knutson 2010 ; **Figure 15**), dont il a été montré qu'il était en charge de l'attribution d'une valeur aux récompenses. La représentation de la valeur d'une récompense dans l'OFC est dynamique et varie selon l'état interne. Il a en effet été montré chez le singe que dans cette région les neurones activés lorsque l'animal recevait une récompense sous forme de jus de fruit voyaient leur activité décroître avec l'augmentation de la quantité de jus déjà obtenue. Autrement dit, l'activité de ces neurones est dépendante du niveau de satiété de l'individu (Rolls et al. 1989). Les neurones de cette région sont également sensibles à la

valeur attendue d'une récompense et au délai d'attente avant son obtention (Roesch & Olson 2005). Tremblay et Schultz ont également montré que l'activité de l'OFC est sensible aux valeurs relatives des récompenses et aux préférences de l'individu (Tremblay & Schultz 1999).

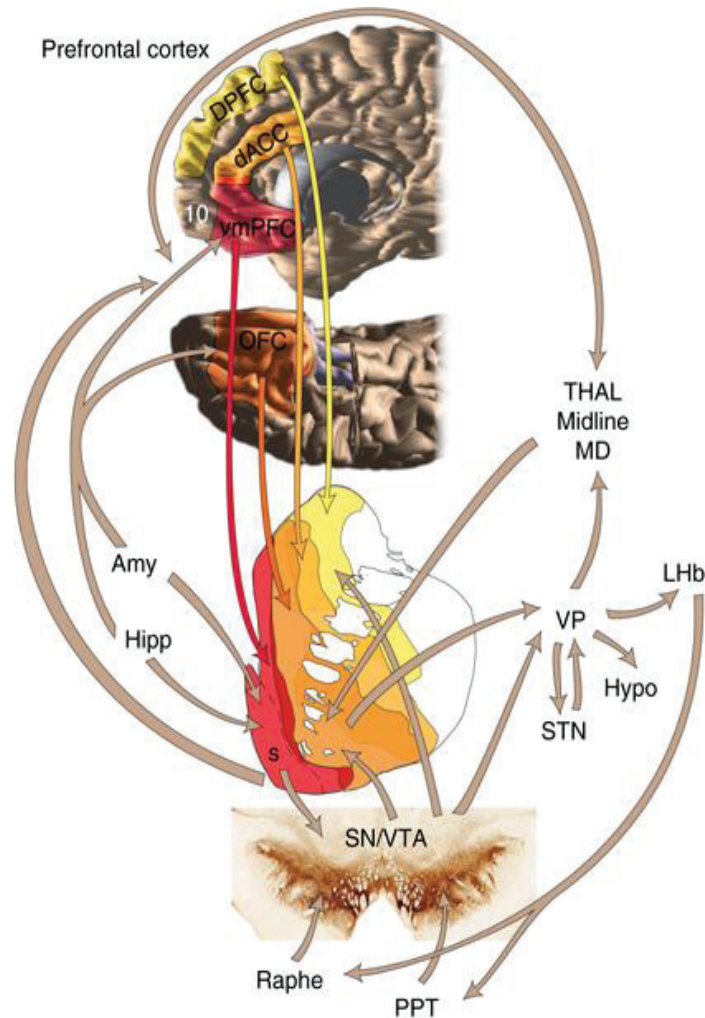


Figure 15 Schématisation des afférences du striatum antérieur selon les différents territoires de cette région. Les flèches rouges représentent les afférences du vmPFC, les flèches orange, les afférences de l'OFC et les flèches jaunes les afférences du dPFC. Les autres flèches représentent les autres connexions majeures du système de récompense (Haber & Knutson 2010) Liste des abréviations : Amy : amygdale ; dACC : Cortex Cingulaire Antérieur dorsal ; dPFC : Cortex préfrontal dorsal ; Hipp : Hippocampe ; LHb : Habenula latérale ; hypo : Hypothalamus ; OFC : Cortex Orbitofrontal ; PPT : Noyau pédonculo-pontin ; S : Shell ; SNc : Substantia Nigra pars compacta ; STN : Noyau Subthalamique ; Thal : Thalamus ; VP : Pallidum Ventral ; VTA : Aire Tegmentale Ventrale ; vmPFC : Cortex Préfrontal ventro-médian.

Liens avec l'Amygdale

L'amygdale, elle aussi une région du système limbique, projette également fortement vers le striatum ventral (Fudge et al. 2002 ; voir **Figure 15**) et est impliquée dans le codage émotionnel, positif et négatif, des stimuli (Small et al. 2003 ; Zald 2003). Il a été montré qu'elle joue un rôle important dans le traitement de la récompense, notamment grâce à ses interactions avec le striatum ventral (Cador et al. 1989 ; Everitt et al. 1989 ; 1999 ; Baxter & Murray 2002 ; Murray 2007 ; Ramirez & Savage 2007). Son rôle dans le traitement des punitions, dans l'anxiété et dans l'apprentissage lié à la peur sera abordé dans la troisième partie de cette introduction.

Des études en IRMf suggèrent que l'OFC pourrait principalement être sensible à la valence des stimuli tandis que l'amygdale serait plutôt sensible à leur magnitude, indépendamment de leur valence (Anderson et al. 2003 ; Small et al. 2003). Il a d'ailleurs été montré que si l'amygdale est nécessaire dans le traitement des émotions, elle ne l'est pas forcément dans le traitement des récompenses (Murray 2007).

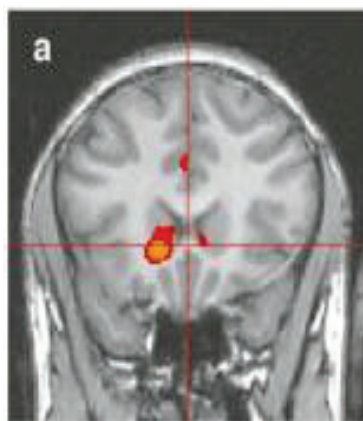
b. Apport des études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme

L'avantage des techniques d'imagerie cérébrale est qu'elles sont non invasives (ou peu invasive en ce qui concerne la TEP), ce qui a permis l'étude du système de récompense chez l'humain. Elles permettent, de plus, de mesurer directement ou indirectement l'activité cérébrale dans l'ensemble des différentes régions cérébrales et ce simultanément. Les apports de ces techniques sur notre compréhension du système de récompense sont importants. Elles ont notamment permis de confirmer l'implication du système de récompense dans le traitement des récompenses secondaires et pas uniquement des récompenses primaires (Knutson et al. 2001). Une augmentation d'activité dans le striatum ventral, l'OFC ou l'amygdale en réponse à des récompenses contrastées avec des stimuli neutres présentant des modalités sensorielles similaires a été trouvée pour des récompenses primaires comme la boisson (Berns et al. 2001; O'Doherty et al. 2001), les odeurs appétitives (Gottfried et al. 2002), les stimuli érotiques (Redouté et al. 2000; Karama et al. 2002) ou les visages attractifs (Aharon et al. 2001; Kampe et al. 2001). Elles ont également été observées en réponse à des récompenses secondaires telles que l'argent (Elliott et al. 2000 ; Knutson et al. 2001 ; Martin-Sölch et al. 2001), les interactions sociales (Rilling et al. 2002 ; Izuma et al. 2008), la musique (Blood & Zatorre 2001 ;

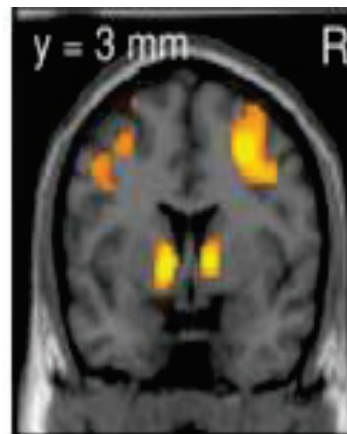
Menon & Levitin 2005), l'humour (Mobbs et al. 2003 ; Azim et al. 2005) ou le retour verbal positif (Daniel & Pollmann 2010).

Une étude IRMf avec récompenses et punitions monétaires contrastées les unes par rapport aux autres a montré une activation striatale plus importante pour les gains que pour les pertes, suggérant que le striatum est plus sensible à la récompense qu'à la punition (Delgado et al. 2000).

L'IRMf a également permis de montrer l'implication du striatum dans la prédiction des récompenses et le codage de la valeur attendue. Le striatum ventral est activé en réponse à des stimuli prédisant des gains monétaires (Knutson et al. 2001 ; 2003), des goûts plaisants (O'Doherty et al. 2002) ou des odeurs plaisantes (Gottfried et al. 2002) mais il ne l'est pas en réponse à des pertes monétaire ni à des goûts déplaisants ou des odeurs aversives. Des études utilisant des paradigmes monétaires ont également montré que l'activité mesurée dans le SV était corrélée à la magnitude attendue des récompenses, mais pas à la magnitude des punitions (Knutson et al. 2001 ; Yacubian et al. 2006 ; **Figure 16**). L'activité du SV est donc corrélée à la magnitude de la récompense obtenue, que cette récompense soit monétaire (Breiter et al. 2001 ; Izuma et al. 2008), des stimuli visuels érotiques (Redouté et al. 2000) ou encore des interactions sociales (Izuma et al. 2008). Dans le cas des récompenses non quantifiables, la corrélation avec l'activité du SV était faite à partir de notes subjectives données par les sujets.



Knutson et al. 2001



Yacubian et al. 2006

Figure 16 Deux exemples d'activations du striatum ventral observées en IRMf durant des paradigmes faisant varier la magnitude de récompenses monétaires attendues. L'activité du SV était corrélée à ces magnitudes (Knutson et al. 2001 ; Yacubian et al. 2006).

Que ce soit dans la phase d'anticipation ou à la réception d'une récompense, l'activité du SV est dépendante de l'état interne du sujet. En effet, lorsqu'un état de satiété pour une récompense est atteint, l'activité du SV diminue (Small et al. 2001). Enfin, le striatum ventral n'encoderait pas seulement la valeur absolue des récompenses mais aussi leur valeur relative. Des études ont suggéré que l'activité dans cette région dépend de la récompense obtenue mais aussi de la récompense alternative qui aurait pu être obtenue (Kuhnen & Knutson 2005 ; Nieuwenhuis et al. 2005 ; Lohrenz et al. 2007).

Ensemble, ces données indiquent que le striatum ventral encode la valeur attendue ainsi que la valeur ressentie de la récompense, ce qui amène certains chercheurs à impliquer le striatum ventral dans le calcul de l'erreur de prédiction (McClure et al. 2004).

Ces études d'imagerie fonctionnelle ont également permis d'étudier d'autres structures que le striatum ventral. Il a été montré que l'activité du noyau caudé en réponse à la réception d'une récompense était plus forte lorsque la tâche demandée au sujet était instrumentale plutôt que pavlovienne. Le striatum dorsal est impliqué dans les processus ayant trait à la récompense lorsque la réception de cette récompense résulte d'un processus actif nécessitant le choix d'une action (Delgado et al. 2003) mais pas lorsque le sujet est passif (Breiter et al. 2001 ; McClure et al. 2003). En somme, d'après Delgado, le striatum dorsal est plus impliqué dans le renforcement instrumental et la sélection de l'action que dans le traitement de la récompense (Delgado 2007). Ceci est d'ailleurs cohérent avec les modèles d'apprentissage par renforcement qui décrivent le striatum dorsal comme étant chargé de renforcer les associations « Action-Récompense » tandis que la partie ventrale est, elle, chargée des associations « Stimulus-Récompense » (O'Doherty et al. 2004).

Les études d'imagerie cérébrale ont permis d'étudier le système de récompense de façon non invasive chez l'humain et de faire progresser notre connaissance de ce système. Elles possèdent malgré tout plusieurs limites. Tout d'abord, leur faible résolution spatiale ne permet pas l'étude de petites structures ou territoires cérébraux, et ce, d'autant plus qu'ils sont localisés profondément dans le cerveau (ce qui est le cas d'une grande partie des ganglions de la base, dont le pallidum). Ces techniques ne permettent pas non plus d'étudier le traitement fin de l'encodage des informations au niveau cellulaire comme le permet l'approche d'enregistrement électrophysiologique. Enfin, l'IRM ne permet pas de déterminer une inférence causale entre la

région dont on mesure l'activité et la fonction que l'on étudie, contrairement à l'approche de perturbation pharmacologique.

c. Apports des études de perturbations pharmacologiques

Il a été montré que l'injection d'antagonistes dopaminergiques dans le striatum ventral de rats provoque l'augmentation du nombre d'auto-administrations de cocaïne de la part de ces animaux. Ce résultat a été interprété comme étant dû à une diminution des effets récompensant de la drogue, ce qui amènerait les animaux à augmenter le nombre d'auto-administrations afin de compenser la diminution du plaisir ressenti (Phillips et al. 1994). Des lésions dopaminergiques à la 6-OHDA des fibres dopaminergiques dans le SV inhibent, en revanche, l'auto-administration de psychostimulants (Roberts et al. 1977; Pettit et al. 1984; Caine & Koob 1994). Cela démontre la nécessité de l'innervation dopaminergique dans cette région striatale dans les processus de traitement de la récompense. Des expériences d'auto-administration ont montré chez le rongeur que les animaux s'auto-administrent des amphétamines (qui ont un effet psychostimulant et sont des agonistes dopaminergiques indirects) ou de la nomifensine (un inhibiteur de la recapture DA) dans le SV (Hoebel et al. 1983; Phillips et al. 1994).

Toutes ces expériences pharmacologiques touchent, au moins indirectement, le système dopaminergique au niveau du striatum, confirmant encore le rôle central de la dopamine dans le système de récompense en général, et au niveau du striatum en particulier.

Les processus de la motivation à initier une action vers un but peuvent également être perturbés par des atteintes non dopaminergiques dans la région striatale. En effet, Worbe et ses collaborateurs ont suscité de l'apathie (soit une perte de motivation) et du dégoût alimentaire envers des aliments normalement appréciés, chez le singe, par des micro-injections d'un antagoniste GABAergique, la bicuculline, dans les parties latérales et ventrales du striatum ventral (Worbe et al. 2009). Les mêmes résultats ont été obtenus via des stimulations à haute fréquence dans ces régions (Worbe et al. 2011). Il a également été montré que l'injection d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques métabotropiques au niveau de l'accumbens, chez le rat, perturbait la motivation appétitive, diminuait les réactions hédoniques au sucrose et augmentait la motivation aversive ainsi que les réactions aversives au sucrose (Richard & Berridge 2011).

d. Apports des études électrophysiologiques

Les expériences d'enregistrement d'activités neuronales ont principalement été réalisées chez le primate non-humain. L'avantage majeur de l'électrophysiologie est son excellente résolution temporelle. Cela permet le découpage des processus cérébraux qui mènent à un comportement dirigé vers un but en phases distinctes. Ce découpage est notamment permis par l'utilisation de délais entre les principaux événements de la tâche. Ces délais permettent de dissocier différents processus fonctionnels (cognitif, moteur et motivationnel) en plus d'identifier des processus propres à l'obtention de la récompense (Tremblay, Worbe et Hollerman 2009 ; **Figure 17A**). Ces processus sont :

- la détection de stimulus conditionnée prédicteur de récompense
- la sélection et préparation de l'action ou mouvement d'approche
- l'initiation et la réalisation du mouvement.
- l'attente ou l'anticipation de la récompense
- la détection de récompense

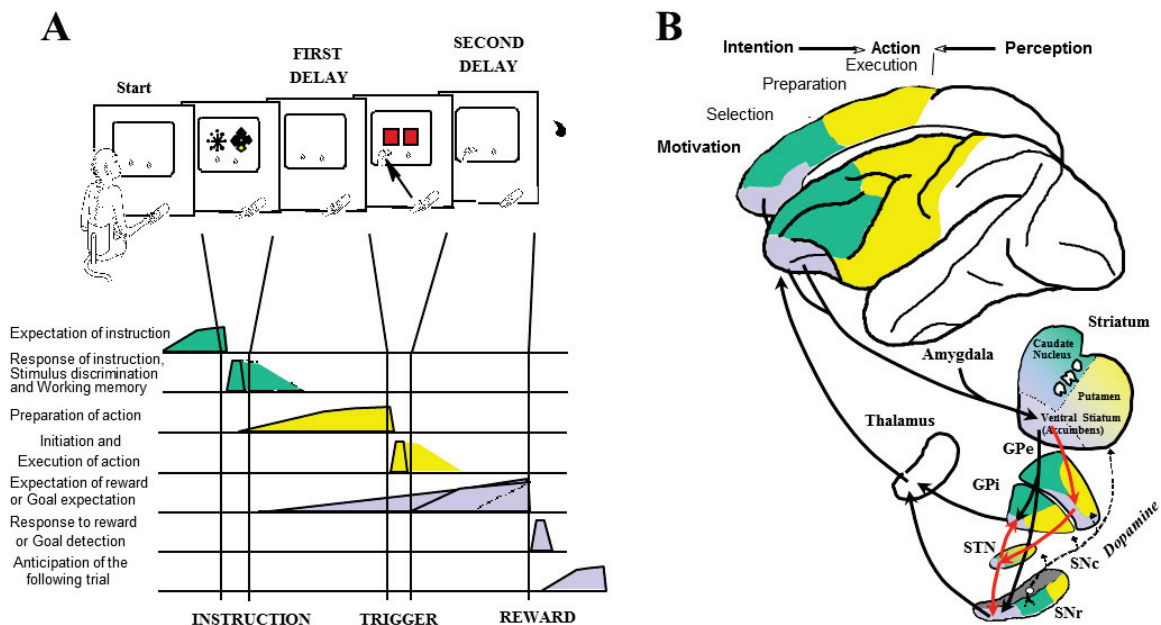


Figure 17 : Représentation des différents types d'activités neuronales enregistrées dans le striatum lors de tâches instrumentales avec délai (A) et selon les différents territoires dans le cortex préfrontal et les structures des ganglions de la base (B ; Tremblay, Worbe et Hollerman 2009).

Les enregistrements effectués dans les différentes régions du système de récompense ont permis non seulement de corroborer les études d'autostimulation concernant les régions impliquées dans ce système, mais aussi d'apporter de nombreux éléments sur l'activité des neurones qui en sont à la base. Des activités neuronales d'anticipation et/ou de réponse à la récompense ont été enregistrées dans le striatum, l'amygdale, le cortex préfrontal médian, le cortex orbitofrontal ou encore le cortex cingulaire antérieur (Schultz 2004 ; Wallis 2007).

Plus particulièrement, les études électrophysiologiques menées au sein du striatum ont permis de faire avancer notre compréhension du rôle de cette structure et des différents types neuronaux qui la composent dans les processus de motivation appétitive et dans ceux de comportements dirigés vers un but.

95% des neurones striataux étant des neurones de projection (MSNs), ce sont ces derniers qui ont été le plus étudiés, enregistrés et décrits. Des activités neuronales en lien avec le mouvement furent enregistrées dans le noyau caudé, le putamen et le pallidum dès les années 1970. Les premiers travaux d'enregistrement de l'activité de neurones unitaires striataux en lien avec la récompense, chez le primate, ont pour la plupart été réalisés par l'équipe de Schultz une vingtaine d'années plus tard. Ainsi, Apicella et ses collaborateurs ont montré que les neurones des parties ventrale et dorsale du striatum répondaient à la réception d'une récompense liquide et que ces activités neuronales n'étaient pas liées à la composante motrice des mouvements de la bouche (Apicella et al. 1991). A noter que la proportion de tels neurones était deux fois supérieure dans le striatum ventral comparé à la partie dorsale comprenant le noyau caudé et le putamen.

Peu de temps auparavant, il avait été montré que des neurones des parties dorsale et ventrale du noyau caudé de singes étaient activés lorsque des morceaux de nourriture étaient montrés à l'animal (Nishino et al. 1984). Par la suite, des études démontrèrent que des neurones striataux étaient activés phasiquement après la réception d'une récompense liquide dans des tâches apprises par les animaux (Hikosaka et al. 1989b ; Apicella et al. 1991 ; 1997 ; Aosaki et al. 1994 ; Bowman et al. 1996 ; Shidara et al. 1998 ; Tremblay et al. 1998). En cela donc, l'activité des neurones du striatum diffère de celle des neurones dopaminergiques. D'autres neurones de cette région sont activés pendant plusieurs secondes en anticipation de la récompense (Apicella et al. 1992 ; Hikosaka et al. 1989b ; Hollerman et al. 1998 ; Schultz et al. 1992). Les neurones striataux montrent également des changements d'activités d'attente de la récompense qui correspondent aux adaptations comportementales de l'animal dans des tâches au cours desquelles des changements de contingence de la récompense interviennent durant

l'apprentissage (Tremblay et al. 1998). L'activité d'anticipation des neurones du SV devient particulièrement importante quand les récompenses sont attendues (Hollerman et al. 1998; Kawagoe et al. 1998).

Les neurones des régions dorsales du striatum (putamen, NC) montrent des changements d'activité maintenus sélectivement pendant l'attente de signaux externes saillants, la préparation du mouvement, les mouvements des yeux ou l'attente de la récompense (Alexander 1987 ; Schultz & Romo 1988 ; Hikosaka et al. 1989a ; Alexander & Crutcher 1990 ; Apicella et al. 1992). Schultz et ses collaborateurs ont montré que les neurones des parties antérieures du putamen et du noyau caudé sont sélectifs pour les actions récompensées (Schultz et al. 2000). Il a été montré que différentes populations de neurones font la distinction entre différentes récompenses : liquides opposées à alimentaires (Miyazaki et al. 2004) ou liquides et alimentaires opposées à la cocaïne (Carelli et al. 2000).

Les travaux réalisés à partir d'enregistrement de l'activité neuronale ont ainsi permis d'identifier au sein du striatum des activités spécifiques au traitement de la récompense mais aussi des activités impliquées dans les différents processus mis en jeu dans les comportements dirigés vers un but récompensant. Ceci appuie le concept d'hétérogénéité fonctionnelle du striatum ainsi que la spécialisation du striatum ventral, non seulement dans le traitement de la récompense mais aussi dans le traitement de la motivation incitative.

Certaines études se sont intéressées aux autres types neuronaux que les MSNs qui composent le striatum. Les TANs exhibent une activité proche de celle des neurones dopaminergiques. En effet, ils diminuent phasiquement leur activité à la réception d'une récompense imprévue ou à la survenue d'un stimulus prédicteur d'une récompense (Apicella et al. 1998; Shimo & Hikosaka 2001) et ils transfèrent leur réponse vers le stimulus prédisant une récompense intervenant en premier (Aosaki et al. 1994 ; Apicella et al. 1997 ; Ravel et al. 2001 ; Shimo & Hikosaka 2001). Cela suggère que les TANs sont impliqués dans l'apprentissage par renforcement positif. De plus, il a été montré qu'un déficit en acétylcholine perturbait les processus d'apprentissage procéduraux liés à une récompense (Kitabatake et al. 2003). Morris et ses collaborateurs proposent que les signaux dopaminergiques et cholinergiques au sein du striatum agissent de concert dans les mécanismes d'apprentissage : le signal cholinergique informerait les GB de « quand » apprendre, le signal dopaminergique de « comment apprendre » et enfin, l'activité cortico-striatale définirait le « quoi » apprendre (Morris et al. 2004). Les FSI, eux, participeraient

au traitement de l'information striatale locale via leur capacité à inhiber les MSNs de façon anticipée (Ramanathan et al. 2002; Mallet et al. 2005) pour faciliter la sélection de l'action dans une condition de choix (Gage et al. 2010).

5. Le pallidum ventral au sein du système de récompense

Le pallidum ventral (PV), chez les primates, comme son nom le précise, est la partie ventrale du pallidum, situé sous la commissure antérieure qui traverse le globus pallidus externe (GPe) dans son pôle antérieur. Cette structure fait partie du télencéphale basal. Le terme pallidum ventral a été utilisé en premier pour décrire, chez le rat, la région située en dessous de la commissure antérieure et s'étendant dans l'espace perforé antérieur qui contient des cellules proches des cellules pallidales. Cette région fut considérée comme faisant partie du pallidum à partir de critères histologiques et parce qu'elle reçoit ses afférences du VS (Heimer 1978). On considère à présent, chez le primate, que le PV englobe les régions sous la commissure antérieure mais aussi le pôle rostral du GPe devant la lame médullaire. Rostralement, il s'étend aussi jusqu'à envahir les parties postérieures du SV.

Le pallidum ventral reçoit ses afférences du striatum ventral principalement, mais aussi des afférences glutamatergiques du NST et dopaminergiques du mésencéphale et du noyau subthalamique (Klitenick et al. 1992; Turner et al. 2001). Les axones du PV projettent aussi en retour sur le SV, le NST (Karachi et al. 2005; Haber & Knutson 2010) ; **Figure 18**) et le mésencéphale, terminant médialement dans la SNc, la SNr et la VTA (Haber et al. 1993; Parent et al. 1997; François et al. 2004). Ces fibres sont moins topographiquement organisées, comparé à celles projetant sur le NST. Là, les terminaisons provenant du PV forment des interfaces avec celles provenant d'autres circuits des GB (Bevan et al. 1996). Selon Haber il projette aussi de façon unilatérale vers le pallidum dorsal, le noyau médio-dorsal du thalamus et l'habénula latérale (**Figure 18**). Le PV envoie également des projections vers le NPP (Haber & Knutson 2010). Enfin, une partie du PV, projette vers le striatum (Spooren et al. 1996). Cette connexion pallido-striatale est étendue par rapport à sa réciproque striatopallidale.

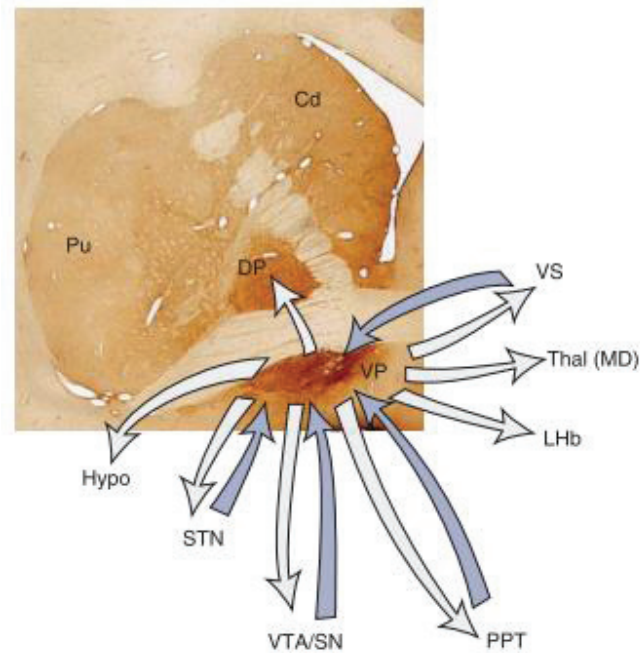


Figure 18 Schéma des afférences et efférences du pallidum ventral selon Haber. Pu, Putamen ; Cd, Noyau Caudé ; DP, Pallidum dorsal ; VP, Pallidum ventral ; Hypo, Hypothalamus ; STN, Noyau Subthalamique ; VTA, Aire Tegmentale Ventrale ; SN, Substance Noire ; PPT, Noyau pédonculo-pontin ; LHb, Habénula latérale ; Thal (MD), Noyau médio-dorsal du thalamus ; VS, Striatum ventral. (Haber & Knutson 2010).

Longtemps considéré comme uniquement impliqué dans les fonctions motivationnelles, et plus spécifiquement comme interface entre la motivation positive et la production des comportements d'approche, le pallidum ventral est depuis le sujet d'un grand nombre d'études sur son rôle dans le système de récompense.

Ce n'est que plus tardivement, comparé aux autres expériences d'auto-stimulation, que l'on mit en évidence que le PV était également un « centre du plaisir » et que les animaux augmentaient leur fréquence d'appui sur le levier pour stimuler cette région, quel que soit la position de l'électrode dans cette structure (Panagis et al. 1995 ; 1997). Il a été montré que cette auto-stimulation dépendait de mécanismes dopaminergiques (Panagis & Spyraki 1996). De nombreuses études, essentiellement chez le rongeur, ont démontré et décrit le rôle de cette région dans le traitement de la récompense et les phénomènes qui y sont associés.

Le PV semble aussi impliqué dans l'aspect hédonique des récompenses. En effet, des lésions du pallidum ventral de rats les ont poussé à refuser de se nourrir et, fait plus étonnant, les réponses hédoniques oro-faciales associées au sucrose n'étaient non seulement plus évoquées, mais même changées en réactions aversives (Cromwell & Berridge 1993). Ces expériences lésionnelles ont même provoqué un évitement actif du sucrose de la part des animaux. Les mêmes résultats ont été obtenus grâce à l'injection de muscimol, un agoniste GABA_A mimant une inhibition GABAergique importante, temporaire et réversible : les rats diminuaient leur consommation d'eau saccharinée et leurs réactions habituellement hédoniques induites par l'eau devenaient aversives (Shimura et al. 2006).

L'injection d'un antagoniste GABA_A, la bicuculline, dans le PV augmente drastiquement le comportement de prise alimentaire. En revanche, les réactions hédoniques face au goût de la récompense n'étaient pas augmentées (Stratford et al. 1999 ; Smith & Berridge 2005 ; Shimura et al. 2006). Ce résultat suggère que la motivation a été augmentée, mais pas la composante hédonique des récompenses. Ceci est comparable à ce qui a été vu avec l'activation des neurones dopaminergiques de la voie mésocorticolimbique, soit une augmentation de la motivation mais pas de l'aspect hédonique (Wyvell & Berridge 2000 ; 2001). On retrouve le même résultat chez l'humain avec la prise de psychostimulants élevant le taux de dopamine : les notations subjectives de l'envie de prise de nourriture ou de drogues étaient augmentées mais pas les notes de plaisir ou d'euphorie (Leyton et al. 2002; Volkow et al. 2002). Chez le rongeur, l'injection de psychostimulants au niveau du PV induit une préférence de place conditionnée (Gong et al. 1996; Fletcher et al. 1998).

Des expériences d'électrophysiologie menées par Tindell et ses collaborateurs ont montré que les neurones du PV sont activés par des stimuli prédisant des récompenses et qu'ils codent également l'impact hédonique de ces dernières (Tindell et al. 2004 ; 2005 ; 2006). Les neurones du PV sont activés phasiquement par un pellet de sucrose, soit une récompense, mais aussi par un stimulus conditionné prédictif de la récompense (Tindell et al. 2004). Si plusieurs SC prédictifs sont présentés à la suite, les neurones du PV sont activés à chaque fois mais plus fortement pour le premier SC. Ils semblent donc coder la valeur prédictive plus que la valeur motivationnelle des SC. Les neurones dopaminergiques sont activés de la même façon (Schultz 2002) mais les neurones du PV, contrairement aux neurones dopaminergiques, continuent à être activés par la réception de la récompense même une fois l'association entre SC et récompense formée. Les neurones du PV codent donc probablement l'information hédonique de

la récompense en plus de la valeur prédictive des SC. Les neurones du PV sont fortement activés par la réception de sucrose infusé oralement et par les réactions hédoniques suscitées. A l'inverse, l'activité de ces neurones est amoindrie lorsque les animaux reçoivent de l'eau salée, qui déclenche des réactions aversives (**Figure 19**). Lorsque les animaux subissent une déplétion en sodium après avoir reçu des diurétiques, les réactions hédoniques à l'eau salée et la magnitude de décharge des neurones deviennent équivalentes à celles suscitées par le sucrose (Tindell et al. 2006 ; **Figure 19**), montrant que ces neurones encodent la valeur subjective de la récompense. Plus récemment, des neurones du PV chez le singe ont été enregistrés et il a été montré qu'ils encodaient la valeur attendue et que de cet encodage dépendrait la facilitation ou l'inhibition d'actions motrices (Tachibana & Hikosaka 2012).

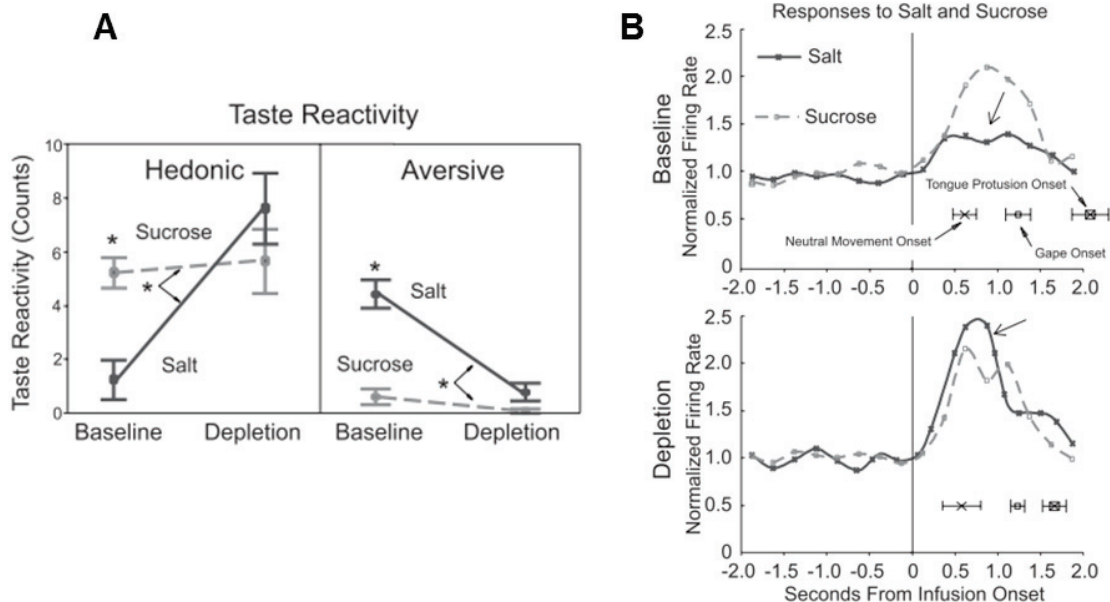


Figure 19 Changement des réponses de réaction au goût et d'activité des neurones du pallidum ventral après déplétion en sodium (A) Après déplétion en sodium, le sel provoque des réponses hédoniques et aversives comparables à celles évoquées par le sucrose. (B) Avant déplétion en sodium (haut), les neurones pallidaux déchargent plus fortement lors de la réception de sucrose que de sel. Après la déplétion, les taux de décharge sont équivalents pour le sucrose et le sel. (Tindell et al. 2006).

Les études en imagerie fonctionnelle du PV chez l'humain sont plus rares du fait de la petite taille de cette structure, de la faible résolution spatiale de ces outils et de la grande proximité entre le SV et le PV qui rend leur distinction difficile. Toutefois, on a pu montrer chez l'humain

l'activation du PV lorsque des odeurs ou des images de nourriture leur faisant envie étaient présentées aux sujets (Stoeckel et al. 2008). Par ailleurs, lorsque l'on présente des images associées à la prise de drogue, même de façon subliminale, chez des sujets souffrant d'une addiction à la cocaïne, le PV montre une activation en IRMf (Childress et al. 2008).

Smith et ses collaborateurs (Smith et al. 2009) suggèrent que le pallidum ventral soit une « voie commune, finale, limbique » pour les signaux de récompense, sans toutefois que cela signifie que toutes les fonctions de la récompense passent par le PV, ni que cette région soit nécessairement la seule voie par laquelle la récompense peut influencer le comportement ou la cognition. Le PV serait suffisant pour augmenter la motivation appétitive et ses neurones peuvent encoder le signal de récompense. Ces éléments en font, tout comme le striatum et plus particulièrement le striatum ventral, un site de première importance dans le traitement des récompenses et des comportements qui y sont associés.

III : TRAITEMENT DE L'INFORMATION AVERSIVE

1. Quelques définitions

a. Punitions et renforcements positifs ou négatifs et comportements de fuite ou d'évitement

Le conditionnement ne concerne pas uniquement le renforcement positif grâce aux récompenses, comme décrit dans la partie précédente. Le conditionnement peut s'effectuer avec des récompenses ou des punitions et de façon positive ou négative. On distingue ainsi :

- Le renforcement positif : un stimulus plaisant (récompense) est ajouté à l'environnement du sujet.
- Le renforcement négatif : un stimulus déplaisant est retiré de l'environnement.
- La punition positive : un stimulus déplaisant est ajouté à l'environnement.
- La punition négative : un stimulus plaisant (récompense) est retiré de l'environnement.

Ce sujet a été étudié grâce, notamment, à des tâches de peur conditionnée chez le rongeur. Dans ces tâches, un stimulus visuel ou auditif neutre est associé avec un choc électrique aversif. Les rats développent très rapidement des réactions de peur à la présentation du stimulus prédictif des chocs.

L'évitement et la fuite sont deux comportements mis en jeu dans des situations faisant intervenir des événements aversifs. Bower et Hilgard (Bower et al. 1981) différencient les deux comportements de la façon suivante : l'évitement est un comportement qui cause la non-survenue d'un événement aversif imminent et prédit via un stimulus, tandis que la fuite est le comportement mis en jeu pendant que le sujet subit un événement aversif en cours et qui lui permet de ne plus le subir. On distingue deux sortes d'évitement : actif et passif. L'évitement actif nécessite de la part de l'individu, à la suite d'un stimulus prédictif d'un événement aversif, un comportement spécifique afin d'éviter cet événement. Par exemple, faire un pas de côté si un ballon fonce droit sur notre visage. L'évitement passif, lui, demande seulement à l'individu en présence d'un stimulus prédictif d'un événement aversif de ne pas initier un comportement qui

lui ferait subir cet événement. Par exemple, ne pas rentrer dans un immeuble en flamme afin de ne pas subir de brûlures. En revanche, la fuite, elle, est toujours active. On va courir hors d'un immeuble en flamme par exemple.

Des expériences pharmacologiques chez le rat ont confirmé la dissociation entre évitement et fuite, du point de vue comportemental et du point de vue neurobiologique. La tâche de labyrinthe surélevé en T consiste à placer un rat soit dans le seul des trois bras qui est entouré de murs soit dans un des deux bras sans murs et donnant sur le vide (Montgomery 1955). Cette tâche permet de faire mettre en place aux animaux testés un comportement d'évitement passif lorsqu'ils sont placés dans le bras entouré de murs (ils restent dans ce bras et ne s'aventurent pas dans les autres), ou un comportement de fuite lorsqu'ils sont placés dans un des bras ouverts (ils se dirigent rapidement vers le bras fermé) (Pellow et al. 1985). Or, l'administration de sérotonine à ces animaux favorise le comportement d'évitement et inhibe celui de fuite. De même, des anxiolytiques provoquent des déficiences dans le comportement d'évitement passif, mais n'impactent pas le comportement de fuite. Au contraire, des agonistes de la cholecystokinine, qui suscitent des attaques de panique, favorisent les comportements de fuite (Pinheiro et al. 2007 ; Graeff & Zangrossi 2010). Les deux types de comportement semblent donc bel et bien différents. Il a été suggéré que l'évitement (passif) est lié au trouble anxieux généralisé, lors de l'anticipation d'un événement menaçant (Deakin & Graeff 1991), tandis que la fuite serait liée au trouble panique, les réactions de panique pouvant être considérées comme des réponses à un danger imminent perçu (Shuhama et al. 2007).

Tout comme les comportements d'approche dirigés vers une récompense, les comportements d'évitement et de fuite sont motivés et s'apprennent. Mais comment se passe cet apprentissage sachant que le succès d'un comportement d'évitement ou de fuite est suivi par l'absence de stimulus primaire ? Il est proposé que l'association entre un SC prédictif d'un événement aversif et cet événement, relevant du conditionnement pavlovien, suscite la peur lors de la présentation du SC. Ensuite, la réponse comportementale permettant de ne pas subir l'événement aversif serait renforcée par la diminution de la peur suscitée par cette réponse. C'est la théorie des deux facteurs, le premier étant le conditionnement pavlovien de peur et le second, la phase de conditionnement instrumental (Mowrer 1951; Lewis et al. 2013). On peut également citer la théorie de réactions de défense spécifique des espèces. Elle énonce qu'en conditionnement pavlovien de peur, des stimuli pertinents d'un point de vue évolutif pour chaque espèce, comme

la vue d'un serpent chez l'humain par exemple, sont plus facilement associés avec un événement aversif que des stimuli non pertinents (Ohman & Mineka 2001).

b. Peur, crainte et anxiété

Il n'est pas évident de définir peur, crainte et anxiété séparément. Elles sont d'ailleurs souvent abordées de façon indifférenciée dans de nombreuses études. La peur est une réaction émotionnelle négative en réponse à un stimulus aversif primaire, et serait liée aux comportements spécifiques d'évitement et de fuite (Lang et al. 2000).

La crainte est un état temporaire d'anticipation aversive généré par un événement de l'environnement qui signale la survenue potentielle d'un stimulus aversif primaire.

Enfin, l'anxiété est une crainte de longue durée qui peut aller jusqu'à devenir chronique. L'anxiété peut être générée par le contexte environnemental, on parle alors de contexte stressant. Elle peut aussi être un état propre à chaque individu et peut aller jusqu'à un état pathologique dans lequel la crainte d'événements aversifs devient anormalement élevée et inappropriée par rapport au contexte. Les situations aversives sont alors perçues comme inévitables (Lang et al. 2000).

Toutefois, on peut considérer que la peur et l'anxiété sont différents degrés d'une même réaction émotionnelle. Elles partagent d'ailleurs de nombreuses réponses physiologiques dues à la mise en jeu du système parasympathique, qui provoque l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (Colombo et al. 2013) permettant d'approvisionner les muscles en énergie, ou de la transpiration pour évacuer la chaleur générée par l'activité musculaire. Elles sont responsables de la production rapide d'adrénaline, qui prépare l'organisme à des réactions rapides de fuite, de défense ou de combat et de l'élévation des taux de cortisol sanguin. La peur peut aussi se manifester par un phénomène de « freezing », qui est une réponse passive paradoxale d'immobilité totale face à un grand danger (Bravo-Rivera et al. 2014). Le freezing s'apparente à une paralysie totale, qui résulterait de l'impuissance de l'organisme de répondre à cette situation et aurait comme intérêt d'empêcher l'initiation d'actions pouvant potentiellement aggraver la situation. Une fois cette situation surpassée et le danger disparu, la peur se dissipe, ce qui peut se traduire par des tremblements, des sueurs froides ou encore un léger étourdissement. La conscience du fait que l'on a eu peur nous vient le plus souvent une fois que cette peur s'est dissipée. La peur est partagée par de très nombreuses

espèces, signifiant qu'elle a été conservée au courant de l'évolution, ce qui témoigne de sa nécessité pour la survie des individus.

c. Anxiété normale et pathologique

Comme évoqué plus haut, l'anxiété peut être définie comme un état émotionnel négatif causé par l'anticipation et l'incertitude quant à la survenue d'événements aversifs futurs (Barlow 2000 ; Duval et al. 2015). Elle peut donc être ressentie même en absence d'événements aversifs primaires et peut ne pas être consciente. Au niveau attentionnel et comportemental, l'anxiété augmente les niveaux de vigilance ainsi que les réactions comportementales d'évitement. L'anxiété permet à un individu de se préparer à devoir affronter une menace éventuelle et, si elle a été conservée au cours de l'évolution, c'est qu'elle est utile voire nécessaire. Être capable de réagir de façon adéquate face à un événement aversif est crucial pour la survie (J. E. LeDoux 2012 ; J. LeDoux 2012 ; Duval et al. 2015). L'anxiété est un état émotionnel normal ressenti par tous. Mais une anxiété trop importante peut en revanche devenir pathologique. Elle est alors qualifiée de trouble anxieux. Les troubles anxieux touchent près de 30% de la population européenne au cours d'une vie (Kessler et al. 2005) et peuvent impacter la qualité de vie des patients de façon très importante. Parmi les pathologies incluses dans les troubles anxieux, on peut citer les phobies, les troubles de stress post-traumatique (PTSD pour Post-Traumatic Stress Disorder en anglais) et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), (DSM IV).

Une phobie est une peur démesurée et non raisonnée envers un objet ou une situation spécifique, comme la peur des espaces confinés (claustrophobie), de l'avion (aérodromophobie), des araignées (arachnophobie) et autres (Duval et al. 2015). Les individus concernés sont conscients et reconnaissent le caractère irraisonné de leur crainte, mais ils ne peuvent que très difficilement lutter contre. Ceci les amène à éviter les situations ou objets phobogènes. Les phobies peuvent conduire à une détérioration de la qualité de vie de par les stratégies d'évitement que les individus vont mettre en place afin de rencontrer le moins possible la situation ou l'objet craint. Par exemple, la phobie sociale, soit la peur d'interagir avec autrui, peut être extrêmement invalidante, source au quotidien d'une forte anxiété pouvant mener à la dépression. Une agoraphobie (peur de la foule) peut conduire des individus à se cloîtrer chez eux. Là encore, le succès des stratégies d'évitement qui permettent de diminuer l'anxiété, va renforcer ce comportement d'évitement.

Les PTSD se développent après exposition à un événement traumatique (accident grave, agression, attentat, guerre etc...) et pendant lequel le sujet aura subi une peur intense, ou un sentiment d'impuissance ou d'horreur (Duval et al. 2015). Cet événement est revécu sous forme de cauchemars et même à l'état de veille, de façon envahissante et incontrôlée. Les PTSD provoquent la mise en place de comportements d'évitement des situations et discussions rappelant l'événement traumatique, ainsi qu'une hypervigilance, des difficultés à se concentrer, de l'irritabilité et des altérations du sommeil. Parmi les comorbidités de ce trouble, citons la dépression et les idées suicidaires.

Les troubles obsessionnels compulsifs, comme leur nom l'indique, se caractérisent par des obsessions, des images ou pensées qui s'imposent involontairement à la conscience de l'individu, et des compulsions, des actes répétitifs que le sujet ne peut s'empêcher de réaliser (Radua et al. 2010 ; Monteiro et Feng 2015). Les obsessions génèrent de l'inquiétude, de l'anxiété, que le patient va essayer de soulager avec les compulsions. Par exemple, de nombreux patients souffrants de TOCs ont pour obsession une phobie des germes et de la contamination et vont tenter de diminuer leur anxiété à ce propos en se lavant les mains plusieurs dizaines de fois par jours. On peut également citer la vérification : les patients vérifient plusieurs fois et refont plusieurs fois les mêmes gestes, comme éteindre la lumière d'une pièce, vérifier que la porte d'entrée est bien fermée etc... Le soulagement de l'anxiété par ces actes compulsifs a pour effet de les renforcer, ils peuvent alors devenir extrêmement envahissants et chronophages.

Etkin et Wagner, dans leur méta-analyse de 2007, décrivent que dans l'anxiété généralisée, les PTSD et les phobies spécifiques, il est observé de façon reproductible une hyper-activation de l'amygdale et du cortex insulaire par rapport aux sujets sains. En revanche, les patients souffrant de PTSD sont les seuls à présenter une hypo-activation du cortex cingulaire antérieur (Etkin & Wager 2007). L'amygdale, l'insula et le cortex cingulaire antérieur sont trois régions dont l'activité est modifiée par des traitements comportementaux induisant une amélioration de l'état anxieux, de la peur (Klumpp et al. 2013 ; Lueken et al. 2013 ; Fonzo et al. 2014). Nous nous attacherons à décrire ces structures cérébrales et leur fonction dans ce domaine au cours de cette partie avant de nous pencher sur l'implication du striatum antérieur et du PV dans le traitement de l'information aversive et des comportements qui y sont associés.

2. Bases neurobiologiques du traitement de l'information aversive

Sehlmeyer et ses collaborateurs, dans leur revue de 2009 (Sehlmeyer et al. 2009) identifient l'amygdale, l'insula et le cortex cingulaire antérieur comme étant des régions clés impliquées dans l'apprentissage par la peur. Dans cette partie nous nous attacherons à décrire ces structures ainsi que leurs fonctions dans le traitement de l'information aversive.

a. Amygdale

L'amygdale est une structure sous-corticale du système limbique enfouie dans la région antérieure et médiane du lobe temporal, en avant de l'hippocampe et sous le cortex péri-amygdalien (**Figure 20**). Son nom lui a été donné par Burdach, un physiologiste allemand, dans la première moitié du 19^e siècle, d'après sa forme en amande (amygdala en latin). L'amygdale est aussi appelée complexe amygdalien car elle est subdivisée en de nombreux sous-noyaux que l'on peut classer en trois groupes : les noyaux basolatéraux, médians et centraux. Les noyaux basolatéraux sont principalement connectés au cortex, plus particulièrement au cortex orbitofrontal et préfrontal médian. Le groupe des noyaux médians possède de nombreuses connexions avec le bulbe et le cortex olfactif. Les noyaux centraux, eux, sont connectés avec l'hypothalamus et le tronc cérébral. L'amygdale reçoit également des projections provenant du thalamus. En retour, elle projette vers l'hypothalamus, le thalamus dorsal, le tronc cérébral et le striatum ventral. Les fibres provenant des noyaux basolatéraux se projettent sur le cortex entorhinal qui représente la voie d'entrée principale de l'hippocampe. Les fibres se projetant sur les noyaux du lit de la strie terminale (BNST pour Bed Nucleus of Stria Terminalis en anglais) sont également très développées (Janak & Tye 2015).

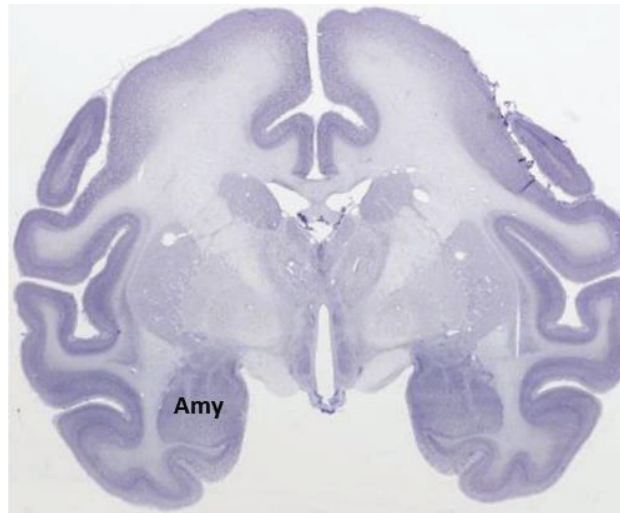


Figure 20 Localisation de l'amygdale sur une coupe de cerveau du singe macaca mulatta colorée au crésyl violet. L'amygdale (Amy) est cette structure très ventrale enveloppée dans le lobe temporal.

Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à son rôle dans le traitement des événements aversifs et des comportements qui y sont associés. Dès 1888, il a été montré que des macaques rhésus présentant une lésion du cortex temporal, incluant l'amygdale, présentaient d'importants déficits sociaux et émotionnels (Brown & Schafer 1888). De larges lésions du lobe temporal antérieur étaient associées à des réactions exagérées envers tous les objets, d'hypo-émotivité, d'absence de peur et d'hypersexualité, entre autres. D'autres singes ayant subi ces lésions présentaient également une incapacité à reconnaître des objets familiers et développaient des comportements d'approche vers tous les objets, ainsi que vers les expérimentateurs, suggérant une absence de peur. Ces symptômes décrivent le syndrome de Klüver-Bucy (Klüver & Bucy 1939). De futures études démontrèrent que ce syndrome était bien dû aux lésions de l'amygdale et non du cortex temporal lui-même. Plus récemment, Amaral et ses collaborateurs (Amaral et al. 2003) ont étudié à nouveau l'effet de lésions de l'amygdale sur des macaques rhésus. Chez l'adulte, cela provoque bien une baisse de la peur envers les serpents mais ne crée pas d'altération dans le comportement social et affiliatif. Les bébés rhésus de deux semaines manifestent également une absence de peur envers les serpents mais aussi lorsqu'ils sont placés dans un environnement social nouveau. Les auteurs concluent que l'amygdale est une structure essentielle dans le système d'évaluation des dangers potentiels.

Il existe des cas cliniques de patients avec des lésions amygdaliennes bilatérales focales dues à une maladie génétique rare, la maladie d'Urbach-Wiethe (Staut & Naidich 1998 ; Feinstein et al. 2011). Ces patients ne montrent aucun comportement lié à la peur. On peut citer la célèbre patiente S.M. qui souffrait de cette maladie et pouvait par exemple manipuler des serpents ou des tarentules sans aucune crainte (Feinstein et al. 2011). Ceci renforce l'idée selon laquelle l'amygdale joue un rôle central dans le déclenchement d'un état de peur. Une lésion bilatérale de l'amygdale réduit la préférence des rongeurs pour un compartiment dans lequel ils n'ont pas reçu de chocs électriques par opposition à un autre compartiment dans lequel ils en ont reçus, suggérant là encore une absence de peur (Robinson 1963).

Il a été démontré que les noyaux amygdaliens possèdent un rôle critique dans l'acquisition et la mémorisation des associations entre stimuli neutres et événements aversifs, dans le cas du conditionnement de peur (LeDoux 1996 ; Davis 1997 ; Fendt & Fanselow 1999). Ledoux propose un modèle à deux voies parallèles du traitement de l'information menaçante. Une voie courte, directe, en provenance des noyaux thalamiques (Doron & Ledoux 2000; Linke et al. 2000), et une voie longue, indirecte, dans laquelle l'information intègre un traitement cortical avant de rejoindre l'amygdale (Mascagni et al. 1993 ; Romanski & LeDoux 1993 ; Shi & Cassell 1997 ; **Figure 21**). Selon que le danger ou la menace est réel ou non, le traitement cortical dans la voie longue maintiendrait ou freinerait l'action de l'amygdale mise en place et responsable de l'expression physiologique de la peur. Ledoux (LeDoux 1994) décrit ces mécanismes à travers l'exemple d'un promeneur pensant voir un serpent. La voie courte active une réponse instantanée de sursaut, de recul et de peur. Parallèlement, dans la voie longue, l'information passe par le thalamus et le cortex visuel primaire pour aller ensuite dans le lobe temporal et enfin sur l'amygdale. Cette information sera bien plus intégrée et complète que celle issue de la voie courte. S'il s'agit bien d'un serpent, l'action de l'amygdale va être renforcée, alors qu'elle sera freinée s'il se trouve que ce n'était pas un serpent.

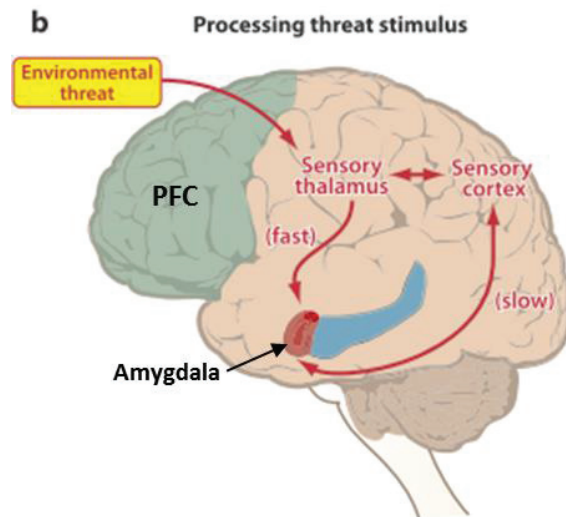


Figure 21 Schématisation de la voie courte (fast) et de la voie longue (slow) dans le traitement amygdalien d'une menace présente dans l'environnement (Rodrigues et al. 2009).

La voie courte, activant l'amygdale sans prendre le temps d'analyser le stimulus, a un rôle dans la survie. Il vaut mieux éviter un stimulus qui se révèle ne pas être un serpent plutôt que ne pas éviter un serpent à temps. Il a été montré que l'activation de l'amygdale par cette voie s'effectue via le colliculus supérieur puis le noyau pulvinar du thalamus sans passer par le cortex (Morris et al. 1999). La voie courte ne demande aucune attention et est automatiquement activée, tandis que la voie haute, elle, est indirecte et peut intégrer des informations cognitives plus complexes. Ces deux voies convergeraient vers les mêmes neurones au sein du noyau latéral de l'amygdale (LeDoux et al. 1991; Li et al. 1996). Cette convergence d'informations serait la base de la mise en place de mécanismes plastiques permettant la mémorisation de l'association entre un stimulus menaçant et l'événement aversif (Maren 2001; Ferreira et al. 2008). La pertinence d'un stimulus détecté au niveau de l'amygdale va par la suite activer les voies de sortie vers l'hypothalamus et le tronc cérébral, générant alors des réponses du système endocrinien, du système nerveux autonome et des voies somato-motrices associées aux émotions.

Le noyau basolatéral de l'amygdale reçoit, lui, de nombreuses afférences de l'hippocampe (Pitkänen et al. 2000; LeDoux 2000; Sah et al. 2003) et serait impliqué dans la peur conditionnée au contexte (Phillips & LeDoux 1992) comme relai des informations contextuelles en vue de leur association à des événements aversifs (Phillips & LeDoux 1992; Maren et al. 1996). En effet, son blocage pharmacologique diminue la qualité du conditionnement à la peur lié au contexte (Nader et al. 2001; Calandreau et al. 2005). De plus, lorsque ce noyau est lésé, l'expression comportementale de la peur conditionnée au contexte est réduite (Gale et al. 2004).

Ce noyau serait également impliqué dans les phénomènes d'extinction de la peur (Herry et al. 2006; Sotres-Bayon et al. 2007).

Des études montrent que l'évitement est également associé à une augmentation de la peur (Eifert & Heffner 2003) et à une augmentation des réponses de conductance de la peau (Jensen et al. 2003; Mobbs et al. 2009). Cependant, l'hypothèse a été émise que le rôle de l'amygdale dans l'évitement est limité au conditionnement de la peur (Werka et al. 1978). Cette hypothèse est cohérente avec la théorie des deux facteurs qui propose que les SC associés par conditionnement à un événement négatif motivent l'évitement et que la diminution de la peur permet de renforcer négativement l'évitement (Mowrer 1951). D'ailleurs, plusieurs études ont montré que l'amygdale était nécessaire à l'apprentissage de l'association entre un stimulus prédicteur d'un événement aversif et cet événement, mais pas au comportement d'évitement chez différentes espèces non humaines (Roosendaal et al. 1993 ; Poremba & Gabriel 1999 ; Lehmann et al. 2000 ; Andrzejewski et al. 2005). Les comportements d'évitement ne parviennent pas non plus à activer l'amygdale chez l'humain, en imagerie, mais activent en revanche le striatum (Jensen et al. 2003 ; Kim et al. 2006). Cependant, des dysfonctionnements de l'amygdale sont liés à des troubles de l'humeur caractérisés par un comportement d'évitement (Etkin & Wager 2007).

Des études d'imagerie cérébrale ont montré chez l'humain que l'amygdale a un rôle prédominant dans la reconnaissance des émotions et des expressions faciales de peur notamment (Morris et al. 1996; Morris et al. 1998). Il a été montré que cette structure est aussi activée par des odeurs très désagréables (Zald & Pardo 1997) et qu'un stimulus visuel effrayant active l'amygdale aussi bien qu'un visage exprimant la peur. De plus, un visage apeuré active plus l'amygdale qu'un visage menaçant chez le sujet sain (Whalen et al. 2001). Enfin, l'activation de cette région à la vue d'un visage exprimant la peur a lieu même si ce visage est présenté de façon subliminale (Williams et al. 2006). La seule lecture de mots aversifs, « meurtre » par exemple, active également l'amygdale par contraste avec la lecture de mots neutres émotionnellement. Ce résultat est vrai également pour des mots émotionnellement positifs, qui activent le striatum (Hamann & Mao 2002). Une méta-analyse récente portant sur 385 études montre les probabilités d'activation de l'amygdale en IRMf selon les différents facteurs expérimentaux (Costafreda et al. 2008). Tous les stimuli émotionnels sont associés à une plus forte probabilité d'activation de l'amygdale que les stimuli neutres. Mais parmi les émotions, la peur et le dégoût ont une plus forte probabilité d'activation de cette région que les émotions

positives. L'amygdale jouerait donc un rôle de détecteur d'émotions, aussi bien négatives que positives. Par ailleurs, un traitement passif d'un stimulus extérieur a une plus grande probabilité d'activer l'amygdale qu'une instruction d'action sollicitant l'attention. L'attention interférerait avec les capacités de traitement de l'amygdale, ce qui desservirait son rôle de détection du danger et d'alerte (Costafreda et al. 2008).

Il a été montré en imagerie TEP et IRMf que le niveau d'activation de l'amygdale baso-latérale lors de la vision de scènes provoquant des émotions négatives ou neutres prédisait la force du rappel du souvenir après un délai. Les sujets qui montraient une plus grande activation de l'amygdale lors de la vision de la scène et qui déclaraient avoir été plus émus étaient aussi ceux qui se souvenaient le mieux des scènes visionnées (Canli et al. 2000). D'ailleurs, des patients avec l'amygdale lésée ne voient pas leurs capacités mnésiques améliorées par la charge émotionnelle d'un événement (Cahill et al. 1995).

L'activation de l'amygdale est exagérée chez les sujets anxieux (Thomas et al. 2001). Une étude en TEP a montré que l'accroissement de l'anxiété de sujets souffrant de phobie sociale au moment de s'exprimer en public était accompagné par une sur-activation de l'amygdale par rapport aux sujets contrôles (Tillfors et al. 2001). L'activation de l'amygdale chez ces sujets est également plus forte que celle des sujets sains à la vue de visages exprimant la colère ou la peur. De plus, l'activation amygdalienne était positivement corrélée à la sévérité de leurs symptômes (Phan et al. 2006). D'après Ledoux (LeDoux 1998), les troubles anxieux seraient dus à l'activation anormale du circuit court mentionné plus tôt. Ces sur-activations pourraient entraîner une attribution de valence aversive exagérée aux stimuli qui provoqueront donc à nouveau une sur-activation de l'amygdale lorsque les individus les percevront à nouveau et constituer ainsi un cercle vicieux.

L'amygdale serait donc impliquée dans les processus de détection et de mémorisation des stimuli et de contextes prédictifs d'événements aversifs et de leur association avec les événements aversifs. Elle ne serait toutefois pas nécessaire pour produire un comportement d'évitement appris. Cette structure aurait également pour fonction de générer des réponses physiologiques et comportementales rapides à la détection d'un danger.

b. L'Insula

Le cortex insulaire, également appelé insula, constitue le 5^{ème} lobe cortical du cerveau. Il peut être divisé en une large partie antérieure et une postérieure. L'insula joue un rôle dans les fonctions liées aux émotions ou à la régulation de l'homéostasie notamment. Ces fonctions incluent la perception, le contrôle moteur, la conscience de soi et les expériences interpersonnelles. L'insula antérieure reçoit des afférences provenant du noyau ventro-médial du thalamus et, de façon importante, du noyau central de l'amygdale. L'insula antérieure projette en retour vers l'amygdale également (Nieuwenhuys 2012 pour revue). Chez le macaque rhésus, il a été observé d'importantes connexions réciproques entre l'insula et la majorité des noyaux de l'amygdale. La partie postérieure de l'insula projette majoritairement vers la partie dorsale du noyau latéral et vers le noyau central de l'amygdale, tandis que l'insula antérieure, projette vers les aires antérieures de l'amygdale et vers les noyaux médian, cortical, accessoire, basal magnocellulaire, médial-basal et latéral de l'amygdale (Mufson et al. 1981).

L'insula antérieure est impliquée dans l'aversion alimentaire et le dégoût, qui partagent des caractéristiques communes avec l'anxiété et la peur, en cela qu'ils provoquent des comportements d'évitement et un apprentissage par conditionnement à partir de stimuli aversifs qu'il est préférable d'éviter. Il a en effet été montré que cette région était activée lorsque les sujets sentaient des odeurs produisant un fort sentiment de dégoût, voyaient des visages exprimant le dégoût (Wicker et al. 2003), des images de mutilations et de contamination (Wright et al. 2004) et même lorsque les sujets se contentent d'imaginer des scénarios faisant intervenir le dégoût (Jabbi et al. 2008). Il a également été montré que la stimulation électrique de l'insula antérieure chez le macaque pouvait provoquer du dégoût chez l'animal (Caruana et al. 2011). L'insula serait impliquée dans la sensation de nausée et cette sensation serait nécessaire dans le conditionnement lié au dégoût (Penfield & Faulk 1955 ; Fiol et al. 1988 ; Contreras et al. 2007 ; Catenoix et al. 2008). L'ablation du cortex insulaire empêche d'ailleurs les réponses de dégoût conditionnées par l'injection de chlorure de lithium chez le rat, sans modifier le dégoût non conditionné provoqué par la quinine (Kiefer & Orr 1992). Le cortex insulaire antérieur est donc une structure clé dans l'apprentissage du conditionnement au dégoût et dans l'évitement des stimuli prédictifs d'un stimulus aversif.

De plus, l'insula est également impliquée dans la perception de la douleur (Nakata et al. 2014), et aurait un rôle dans les modifications de prise de décision dues à l'anticipation aversive et à l'anxiété (Engelmann et al. 2015). Elle serait d'ailleurs également impliquée dans les troubles

obsessionnels compulsifs (Millet et al. 2013). Enfin, Knutson et ses collaborateurs ont montré que l'insula était activée lorsque le prix d'achat d'un bien était perçu comme trop élevé, avant que la décision de l'acheter ou non soit prise, suggérant son implication dans l'aversion à la perte monétaire et dans la prise de décision, notamment dans le rejet (Knutson et al. 2007).

c. Le cortex cingulaire antérieur

Des études de neuro-imageries ont montré l'implication du cortex cingulaire antérieur (CCA) durant le traitement de stimuli émotionnels tels que des expressions faciales de peur (LeDoux 1996). Il a été montré que le CCA était activé lorsque les sujets sentaient des odeurs produisant un fort sentiment de dégoût ou bien voyaient des visages exprimant le dégoût (Wicker et al. 2003). Une étude a comparé les structures cérébrales activées durant les réponses conditionnées au dégoût et les réponses conditionnées à la peur en IRMf chez des sujets sains. Cette étude montre une implication du cortex cingulaire dans les deux types de réponse (Klucken et al. 2012). Tout comme pour l'insula, une étude d'imagerie a montré que cette région était activée par des stimulations douloureuses chez l'humain (Nakata et al. 2014). Chez les patients phobiques, la partie dorsale du cingulaire antérieur est activée, là aussi comme pour l'insula, durant l'anticipation du stimulus lié à la phobie (Straube et al. 2007). De plus, l'anxiété subjective des patients phobiques corrélait bien avec l'activation du CCA rostral et dorsal.

Le CCA est impliqué dans l'évaluation du rapport coût-bénéfice chez les primates non-humains (Kennerley et al. 2006 ; 2011 ; Hosokawa et al. 2013) et humains (Talmi et al. 2009), et est une région clé dans les comportements dirigés vers un but et la prise de décision basée sur la valeur (Lee & Seo 2007). Des micro-stimulations focales du CCA pré-génual induisent un biais négatif dans la prise de décision basée sur la valeur (Amemori & Graybiel 2012), ce qui démontre une implication de cette structure dans l'évaluation subjective des stimuli (Padoa-Schioppa 2011 ; Cai & Padoa-Schioppa 2012). Enfin, plusieurs études d'imagerie chez l'humain ont décrit l'implication du CCA dans les troubles anxieux (Phan et al. 2005 ; Milad & Rauch 2012 ; Del Casale et al. 2013).

Anatomiquement, on peut noter que le CCA (aires de Brodmann 24, 25, 32, et 33) projette vers l'amygdale, le thalamus, le cortex orbitofrontal et le striatum ventral (Kobayashi 2011 ; Kunishio & Haber 1994).

d. BNST et substance grise périacqueducale

Finalement, en plus de l'amygdale, de l'insula et du CCA, on peut également mentionner le BNST et la substance grise périacqueducale comme faisant partie des structures cérébrales participant au traitement de l'information aversive, de la peur et de l'anxiété. En effet, l'inactivation du BNST provoque un effet anxiolytique chez le rat (Fendt et al. 2003) et les réponses comportementales dues à l'anxiété chez l'animal nécessitent l'intégrité de cette structure (Taughner et al. 2014). Il fait également partie des structures activées chez les patients phobiques lors de l'anticipation de l'objet de leur phobie (Straube et al. 2007). Le BNST est considéré comme faisant partie de « l'amygdale étendue » du fait de ses nombreuses connections réciproques avec cette structure et de leurs rôles dans le traitement des menaces (Fox et al. 2015). La stimulation de la substance grise péri-acqueducale induit un comportement de panique chez le rat (Fernandez De Molina & Hunsperger 1959 ; Moers-Hornikx et al. 2011) et l'activation de cette structure au cours de chirurgies cérébrales sur patients éveillés induit de forts sentiments de peur ainsi que des changements autonomiques proches de ceux observés au cours d'attaques de paniques (Nashold et al. 1969 ; Amano et al. 1978).

Le réseau cérébral de la peur est donc composé de plusieurs structures cérébrales au nombre desquelles le striatum et le pallidum ventral n'ont pas été comptés durant de longues années et dont le rôle dans le traitement de l'information aversive est débattu aujourd'hui. Cependant, le nombre d'éléments suggérant plus ou moins directement que ces structures ont bel et bien un rôle à jouer dans ce type de traitement ne cesse de s'accroître. Ce sont ces éléments dont nous allons traiter dans cette dernière sous-partie introductive.

3. Implication du striatum et du PV dans le traitement de l'information aversive

Le striatum et le pallidum ventral n'ont commencé à être mentionnés dans les études du traitement de l'information aversive qu'assez récemment. Mais depuis quelques années de plus en plus d'études pointent le rôle de ces deux structures dans le traitement des événements aversifs.

Au cours de cette sous-partie, nous répertorierons les données suggérant ou montrant ce rôle. Nous commencerons par décrire les connections entre différentes structures dont on connaît bien le rôle dans le traitement de l'information aversive et le striatum et le PV, pour nous intéresser ensuite aux études d'imagerie, d'électrophysiologie, puis aux études de perturbations pharmacologiques et enfin à la pathologie.

Le striatum possède, comme on l'a vu, de nombreuses afférences de l'ensemble du cortex ainsi que de structures sous-corticales et il projette à son tour sur plusieurs structures. Parmi les afférences du striatum, on compte l'amygdale, le cortex insulaire antérieur et le cortex cingulaire antérieur (Haber & Knutson 2010) ce qui en ferait une cible convergente pour recevoir des informations aversives. Par extension, le PV est fortement connecté, de façon réciproque, avec le striatum ventral et pourrait donc lui aussi avoir un rôle de traitement sur ces informations aversives. De plus, le PV projette également sur les structures de sortie des GB ainsi que sur l'hypothalamus latéral (Haber & Knutson 2010), ce qui pourrait suggérer un rôle sur les réactions végétatives dues à la peur et à l'anxiété. Par ailleurs, la stimulation électrique de cette région induit une suppression d'activité des neurones de l'habenula (Hong & Hikosaka 2013). Or, les neurones de cette structure encodent les stimuli aversifs également (Hikosaka 2010).

L'avènement des études d'imagerie a permis de faire significativement progresser la compréhension du rôle du striatum et du PV au-delà du traitement de la seule récompense. Dès 2003, il est montré que le striatum ventral est activé en anticipation d'événements aversifs (Jensen et al. 2003 ; **Figure 22**). Mais il est également activé lors du comportement d'évitement mis en place dans le cadre d'un conditionnement aversif (Delgado et al. 2009). Cette structure est également activée pendant le conditionnement aversif chez l'humain (Pohlack et al. 2012). Et finalement il a été montré que l'anticipation d'événements aversifs renforce la connectivité entre le cortex orbitofrontal et le striatum ventral (Bolstad et al. 2013). Levita, Hoskin et Champi ont mis en évidence une augmentation de l'activation du striatum ventral chez l'humain lors de

l'évitement actif et une désactivation de cette région lors de l'évitement passif d'un événement aversif. Les magnitudes des activations et désactivations étaient de plus corrélées avec les taux d'anxiété des sujets (Levita et al. 2012). Cette même étude a également souligné l'existence d'une interaction entre le striatum ventral et l'amygdale, grâce à des analyses de connectivité fonctionnelle, lors de l'évitement actif, mais pas lors de l'évitement passif. L'activité striatale est aussi associée à l'intensité de l'état anxieux lors de l'anticipation d'un événement aversif (Yang et al. 2012).

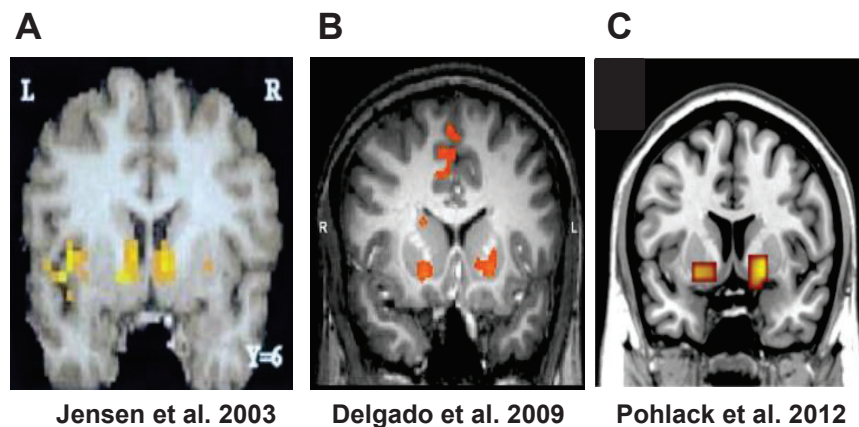


Figure 22 Activation du striatum ventral en IRMf chez l'humain lors de l'anticipation (A ; Jensen et al. 2003) et l'évitement (B ; Delgado et al. 2009) de stimuli aversifs primaires ainsi que pendant le conditionnement aversif (C ; Pohlack et al. 2012).

Beaucoup d'études d'imagerie qui documentent une activation du SV documentent aussi une activation du PV qui chevauche celle du SV. Mais, ces méthodes manquent d'une bonne résolution spatiale pour distinguer les deux structures (Haber & Knutson 2010). Aussi peut-on penser que les études pointant une activation du SV dans l'anticipation ou l'évitement d'événements aversifs concernent aussi le PV (**Figure 23**).

Il a été montré chez le rat qu'il existe des neurones du striatum ventral activés dans une tâche de conditionnement pavlovien par un SC prédictif d'un événement aversif (Setlow et al. 2003) mais également lors de la réception de l'événement aversif (Roitman et al. 2005). La majorité de ces neurones était spécifique soit des stimuli appétitifs soit des stimuli aversifs.

Neurosynth: "Punishment"

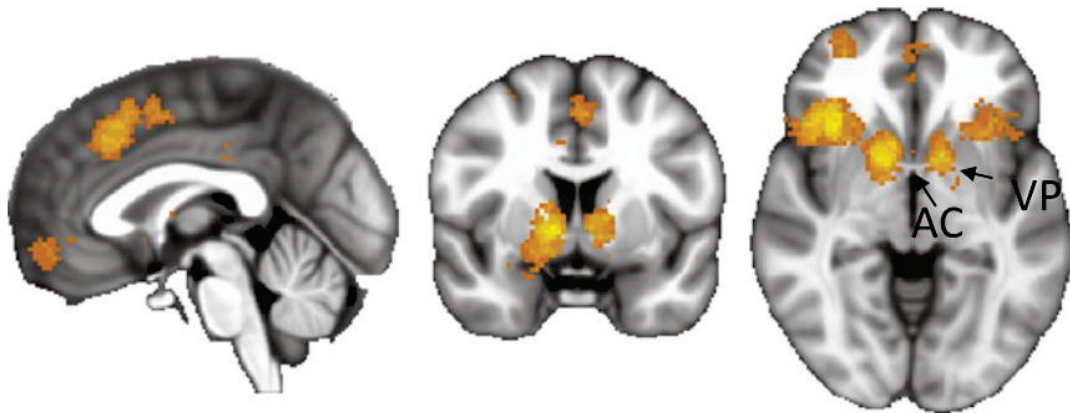


Figure 23 Régions activées selon une méta-analyse comprenant les études ayant étudié la punition. On peut noter l'activation du striatum ventral et du pallidum ventral (VP) (Tiré de Bartra et al. 2013).

Si très peu d'études d'enregistrement d'activités neuronales dans le striatum et le pallidum ventral ont été réalisées lors de tâches impliquant des stimuli aversifs chez le primate non-humain, on peut tout de même citer celle d'Adler et de ses collaborateurs utilisant des stimuli aversifs dans une tâche pavlovienne (Adler et al. 2012). Cette étude montre que les MSNs ainsi que les TANS répondent à la présentation de stimuli associés à un événement aversif, mais ne permet pas de montrer l'implication de ces neurones dans l'évitement actif de stimuli aversifs. Il était connu que la grande majorité des TANS dans le striatum répondent à la réception non prévue d'une récompense ou d'un événement aversif (Ravel et al. 1999). En revanche, peu d'entre eux répondent à la réception d'un stimulus neutre, comme un son.

Matsumoto et Hikosaka ont décrit l'existence de deux types de neurones dopaminergiques dans le mésencéphale qui produisent des signaux motivationnels positifs ou négatifs (Matsumoto & Hikosaka 2009). La modulation dopaminergique des neurones striataux et du pallidum ventral ayant un rôle primordial dans la génération de comportements dirigés vers un but, l'existence d'une population de neurones dopaminergiques spécialisés dans le traitement de la motivation négative est une indication potentielle de l'existence de ce type de traitement dans ces cibles dopaminergiques

Worbe et ses collaborateurs ont induit des comportements stéréotypés compulsifs de toilettage et de mordillement des doigts, qui sont caractéristiques d'un état anxieux. Ces effets ont été obtenus chez le primate non-humain en augmentant l'activité neuronale locale grâce à l'injection d'un antagoniste GABA dans la partie ventrale et centrale du striatum antérieur (Worbe et al. 2009 ; **Figure 24 A**).

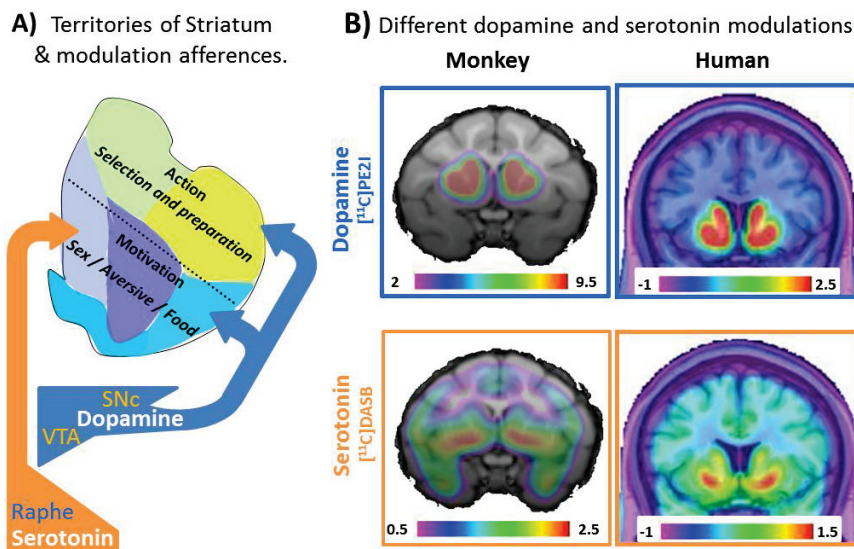


Figure 24 Représentation des territoires striataux obtenus d'après les manifestations provoquées par des injections locales de bicuculline et des afférences dopaminergiques et sérotoninergiques (A). Images de TEP avec après injection des radioligands PE2I, fixant le transporteur de la dopamine et DASB, fixant le transporteur de la sérotonine (B). Ces radioligands sont fortement fixés dans le striatum, indiquant la présence de nombreuses afférences dopaminergiques et sérotoninergiques dans cette région (Tiré de Tremblay, Worbe et Hollerman, 2009).

Un autre élément permettant de suspecter le rôle du striatum dans le traitement de l'information aversive et des troubles anxieux est le fait que cette région, essentiellement dans sa partie ventrale, reçoit de nombreuses afférences sérotoninergiques du noyau raphé (Szabo et al. 2002 ; voir **Figure 24 B**). Or, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS), qui permettent une présence accrue de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique et donc une plus forte stimulation sérotoninergique sur les cibles des fibres du noyau raphé, sont largement utilisés dans le traitement des troubles anxieux. Ceci suggère donc un lien entre la sérotonine, ses effets thérapeutiques sur les troubles anxieux et une possible action dans le striatum ventral ou le PV, qui est aussi une cible de l'innervation sérotoninergique (Parent et al. 2011).

De la même façon que pour le striatum, des injections de bicuculline dans le PV de macaques ont été réalisées par l'équipe du Dr. Tremblay, et, là aussi, des comportements stéréotypés compulsifs ont été obtenus (Grabli et al. 2004), pointant cette structure comme potentiellement impliquée dans le traitement des informations aversives et l'expression de comportements caractéristiques d'états anxieux. Hikida et ses collaborateurs ont inhibé la transmission synaptique des neurones de la voie indirecte chez la souris, ce qui a eu pour effet de provoquer un déficit d'apprentissage dans une tâche d'évitement aversif (Hikida et al. 2010). De plus, une étude d'optogénétique chez la souris a montré que ces dernières évitaient un levier permettant de stimuler la voie indirecte au niveau du striatum, suggérant là encore un rôle de cette voie dans les processus aversifs (Kravitz et al. 2012).

En 2006, Greenberg et ses collaborateurs rapportent les résultats d'une campagne de stimulation cérébrale à haute fréquence ciblant le striatum chez des patients souffrant de TOCs (Greenberg et al. 2006). La même année paraît une étude dans laquelle il est montré que la stimulation du striatum ventral a induit des réactions de panique et de peur chez un patient atteint d'un trouble obsessionnel compulsif, suggérant donc fortement un rôle de cette région dans l'anxiété et la peur (Shapira et al. 2006). Il a également été montré dans une méta-analyse que les patients TOCs possédaient des noyaux caudés de plus grand volume par rapport aux sujets contrôles (Radua et al. 2010). Saxena et ses collaborateurs ont rapporté une augmentation d'activité dans le noyau caudé de patients souffrants de TOCs (Saxena et al. 1998). Concernant les PTSD, on a noté une diminution de l'activité du striatum ventral en imagerie chez des patients voyant des visages exprimant la joie (Felmingham et al. 2014), suggérant un lien entre ce trouble anxieux et cette région cérébrale.

Les éléments suggérant une implication du pallidum ventral dans le traitement de l'information aversive sont moins nombreux que pour le striatum. Mais la grande proximité anatomique, à la limite du chevauchement et les fortes connections entre ces deux structures (Parent 1990 ; Spooren et al. 1996) suggèrent que le PV puisse aussi avoir un rôle dans l'encodage des stimuli aversifs. Enfin, Hattingh et ses collaborateurs soulignent que nombre d'études en imagerie utilisent de petits échantillons de patients, notamment les études sur patients présentant des troubles anxieux, ce qui rend la possibilité de faire ressortir des activations de petites structures cérébrales profondes plus difficile encore (Hattingh et al. 2012). Leur méta-analyse a permis de

montrer une activation du GP, et notamment du PV chez les patients souffrant d'anxiété sociale (Figure 25).

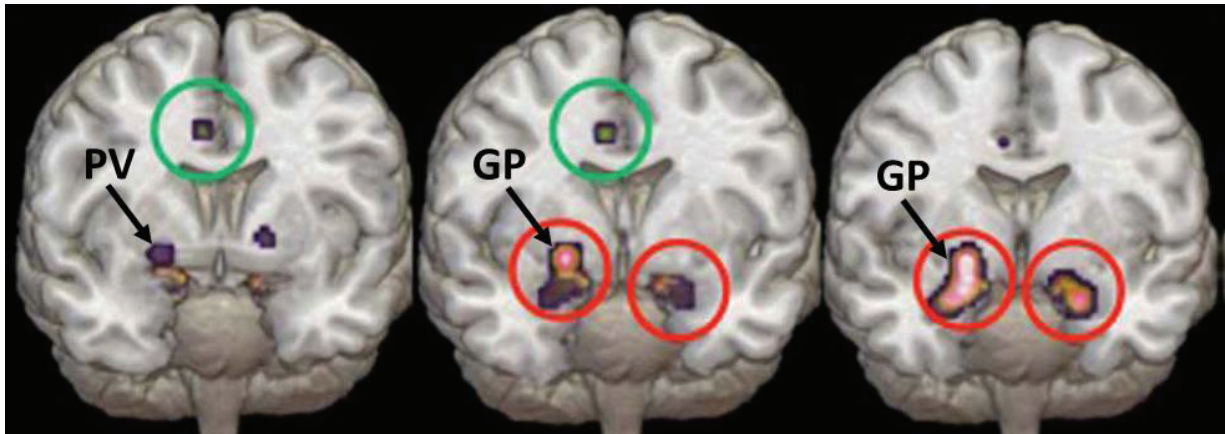


Figure 25 Reconstructions des régions cérébrales activées d'après une méta-analyse portant sur l'anxiété sociale. On peut noter l'activation du Globus Pallidus (GP) et du Pallidum Ventral (PV) notamment (Tiré de Hattingh et al. 2012).

PROBLEMATIQUE

A l'issue de cette revue bibliographique, il apparaît donc clair que les ganglions de la base et, plus particulièrement, le striatum antérieur et le pallidum ventral forment des cibles d'intérêt pour l'étude de la motivation aversive, de l'anxiété et du traitement des événements aversifs. Si, comme on l'a vu, il a été montré que ces régions étaient impliquées dans ces mécanismes, trop peu d'études se sont intéressées aux bases neuronales les sous-tendant, et, à notre connaissance, l'activité neuronale en lien avec le comportement d'évitement n'a jamais été étudiée au niveau de l'activité unitaire chez le primate non-humain dans le striatum antérieur et le PV.

Nous nous sommes donc proposé d'enregistrer ces activités chez le macaque lorsque ceux-ci réalisaient une tâche leur demandant tour à tour de réaliser des comportements d'approche vers une récompense et d'évitement envers un événement aversif. Nous avons inclus des délais entre les événements de cette tâche, afin de pouvoir discriminer les activités de sélection, de préparation et d'initiation de l'action, et d'anticipation et de réception des événements aversifs de façon distincte.

Associée à cette approche corrélative, nous avons utilisé une approche de perturbations pharmacologiques locales pour pouvoir mesurer l'impact d'un dysfonctionnement de ces régions cérébrales dans les comportements mis en place par les animaux dans le contexte aversif de la tâche.

Ces travaux sont présentés dans la partie suivante sous forme de deux manuscrits, l'un portant sur les expériences menées au niveau du striatum et l'autre sur celles menées au niveau du pallidum ventral. Les deux manuscrits ont été rédigés en anglais pour être soumis dans des revues scientifiques internationales. Le premier, dont je suis premier auteur, est en préparation pour une soumission tandis que le second manuscrit a été soumis à la revue *Cerebral Cortex* et nous sommes en attente d'une réponse. Une discussion portant sur ces travaux suivra la présentation des deux manuscrits.

ETUDES EXPERIMENTALES

Etude 1 : Anterior striatum encodes aversive processes and its disturbance lead to anxiety-related disorders in primate

Cette étude porte sur le striatum antérieur. La version de l'article présentée ici est en préparation et devrait être soumise dans les semaines suivant le dépôt de cette thèse.

TITLE: Anterior striatum encodes aversive processes and its disturbance lead to anxiety-related disorders in primate

Authors: Augustin Richard^{1, 2}, Yosuke Saga^{1, 2}, Guillaume Drui^{1, 2}, Eiji Hoshi^{3, 4}, Philip Tobler⁵, Véronique Sgambato-Faure^{1, 2} and Léon Tremblay^{1, 2}

Affiliations:

¹ Centre de Neurosciences Cognitive, UMR-5229 CNRS, 67 boulevard Pinel 69675, Bron, cedex, France

² Université Claude-Bernard Lyon1, 69100, Villeurbanne, France

³ Frontal Lobe Function Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo 156-8506, Japan

⁴ Japan Science and Technology Agency, CREST, Tokyo 102-0076, Japan

⁵ Laboratory for Social and Neural Systems Research (SNS-Lab), Department of Economics, University of Zurich, Blümlisalpstrasse 10 CH-8006 Zurich, Switzerland

Corresponding author: Léon Tremblay
Centre de Neurosciences Cognitives – UMR 5229
67 boulevard Pinel
69 675 Bron cedex
France
Telephone/facsimile: 04 37 91 12 24/04 37 91 12 10
E-mail address: leon.tremblay@isc.cnrs.fr

Brief running title: Aversive activity in primate striatum

Key Words: Basal Ganglia, Macaque, Neuronal recording, Bicuculline, Anxiety

SUMMARY

The striatum is well known to be a key region involved in appetitive motivation, goal-directed behavior and learning processes related to reward. New evidences suggest that the striatum could be also involved in aversive motivation and learning avoidance behaviors. With the goal of determining the neural bases of the striatum involvement in aversive processes and the behavioral disturbances induced by their dysfunctions, we developed a delayed response task during which monkeys had to perform an approach behavior in order to get a reward and an avoidance behavior so not to undergo an aversive event. By neuronal recording, we have shown that in the striatum, there are neurons activated by conditioned stimuli that predict aversive events, others neurons were activated during avoidance execution and a third group when waiting specifically the aversive outcomes. These neurons which preferentially or selectively encode aversive information are widely distributed in the anterior striatum (ventral striatum, putamen and caudate nucleus) and have primarily expressed their activities during the aversive context when the monkeys expressed active avoidances. Together, these results from neuronal recordings and local perturbations show that the anterior striatum has the neural bases to encode aversive information as well as appetitive information and that the integrity of their activities is essential to select adapted goal-directed behaviors, approach/avoidance towards appetitive/aversive outcomes. Disturbances or overactivation of this specific subpopulation of aversive neurons inside the striatum could be involved in anxiety-related disorders like obsessive compulsive disorder or panic disorders.

INTRODUCTION

To be able to predict an aversive event from an environmental cue, to select and initiate an appropriate behavior and to finally succeed to avoid the aversive outcome is a set of primordial processes to ensure one's survival. The striatum has been largely described as a key cerebral region involved in these different processes of goal-directed behaviors in a context of appetitive motivation and reward learning. Yet, some recent evidences led to think that the striatum is also involved in this set of neuronal processing to predict aversive events and avoid their negative outcomes.

Several evidences led us to study the involvement of the striatum into aversive encoding. First, fMRI studies in human subjects showed modifications of ventral striatum (VS) activity during aversive event anticipation (Bolstad et al., 2013; Jensen et al., 2003) and during active avoidance for aversive outcomes (Delgado et al., 2009). Second, we know from anatomical studies in monkey (Chikama et al., 1997; Haber et al., 2006; Sgambato-Faure et al., 2014) that the VS receives projections from cerebral structures well known to be involved in aversive encoding such as the amygdala, the orbitofrontal cortex (OFC) and the insula (Büchel et al., 1998; Nitschke et al., 2006; Simmons et al., 2004). It has also been shown that a population of dopaminergic neurons is activated by aversive stimuli (Matsumoto and Hikosaka, 2009; Budygin et al., 2012) and the striatum receives many dopaminergic inputs (Lynd-Balta and Haber, 1994). Moreover, it has been showed that high frequency stimulations performed in the VS had a positive impact on obsessive compulsive disease (OCD) patients by diminishing negative symptoms, including the anxious state (Greenberg et al., 2006, 2010), but can also produce behavioral expression of aberrant aversive anticipation, panic and fear reaction (Shapira et al., 2006). Finally, local and reversible perturbations of neuronal activities inside the ventral striatum in monkey, elicited through microinjections of bicuculline (a GABA-A antagonist) or by high frequency stimulations, evoked stereotyped behaviors such as compulsive grooming or liking and biting fingers, which could be considered as behavioral expressions of an anxious state produced by an excess of aversive anticipation (Worbe et al., 2009, 2011).

Despite all of these evidences targeting the striatum as a key region not only for reward processing but also for aversive information processing and the behavioral expression of their disturbances, very little is known about the neural basis of aversive encoding by the striatal neurons. The first aims of the present study were to record a large population of striatal neurons inside the anterior part, including the VS, to determine the percentage of neurons which encode aversive information, to determine the nature of these activities and to compare them between an aversive context when the monkeys expressed active avoidance for aversive outcome and appetitive contexts when they expressed an approach to obtain an appetitive outcome. To address these questions, we adapted a delayed reward task which has previously allowed studying the neuronal bases of the anterior striatum on appetitive motivation (for review see Hollerman et al., 2000; Tremblay et al. 2009). The new version of this task has required the monkeys to perform an approach behavior in order to get a reward (apple juice) and an avoidance behavior so not to undergo an aversive event (an air puff directed toward the face). This approach/avoidance task has already been used with success to also study the involvement of the VP, one target of the VS, in aversive encodings and control of active avoidance (Saga et al., submitted). Finally, to determine the impact of the striatal activities in the control of motivation and behaviors, we also disrupted striatal activities with local bicuculline injections while monkeys performed this task in appetitive and aversive contexts.

MATERIALS & METHODS

Subjects

Neuronal recording experiments were conducted on two monkeys (one female *macaca mulatta*, 12 years old, 5 kg; one male *macaca fascicularis*, 4 years old, 5 kg) hereafter respectively referred as monkey T and monkey S. Pharmacological experiments were conducted on monkeys T, S and a third subject, monkey C (male *macaca fascicularis*, 4 years old, 4.5 kg). Animal care and housing were in strict accordance with the National Institutes of Health guidelines (1996) and the recommendations of the European Communities Council Directive of 2010 (2010/63/UE) as well as the French National Committee (2013/113).

Behavioral task

The delayed response task adapted for this study comprised a single-cue variant (named "Imperative condition") and a dual-cue variant (named "Choice condition"), which were presented in alternating blocks (see below). To perform both variants of task the monkeys were sitting on a contention chair in front of a tactile screen. Each trial was initiated by the monkey putting the left hand on the bar between him and the screen. In the imperative condition, after a 1.0-1.3s variable period during which a white dot was presented in the middle of the screen, a conditioned stimulus (CS) associated with a specific outcome (unconditioned stimulus, US) appeared on the left or right position of the screen (Figure 1A). The offset of the CS occurred 1.0s after its onset and was followed by a 1.5-2.0s variable delay period. Two green square targets were then presented on the screen at the two positions. When the monkey selected the target on the position previously occupied by the CS, it performed an approach behavior whereas if it selected the other target it performed an avoidance behavior. Once a target was selected, a second 1.5-2.0s variable delay occurred, immediately followed by either the US associated with the CS if monkey performed an approach or nothing if the monkey performed an avoidance behavior. The inter-trials interval lasted for 0.8-1.5s. The outcome of each trial was either apple juice delivered for 180ms (equivalent of 0.2mL) in monkeys' mouths, as a reward, if they approached the correct target in an appetitive trial, a 2.0 bars air puff directed at the face for 180ms if they performed an approach behavior during an aversive

trial, or nothing, if they either performed an avoidance behavior, no matter what kind of trial was presented, or an error (See Saga et al., submitted for further details).

Three different types of error were observed in monkeys when performing this task, each of them leading to the repetition of the exact same trial until a correct answer was performed. First kind of error was “Premature response”, which occurred if monkeys released the bar after the onset of the white dot and before the onset of the targets. Three periods of time were differentiated: pre-CS, CS and pre target. Second kind of error was “Omission”, which occurred if monkeys kept their hand on the bar for the whole trial and didn’t select a target within 2.0s after their onset. Third and last kind of error occurred if the monkey touched the screen while the targets were presented but failed to reach one of them and was called “Out of target”.

The time course of the choice condition trials and the type of errors are strictly the same as for the Imperative condition. The only difference was that two CSs were presented simultaneously in each trial, one appetitive and one aversive (Figure 1B). Monkey could then choose to perform approach toward the appetitive stimulus and avoidance from the aversive stimulus or approach toward the aversive stimulus and avoidance from the appetitive stimulus. Ten different CS images were used, five associated with appetitive US and five associated with aversive US (Figure 1C). Each appetitive CS image was paired with a specific aversive CS image of the same domain. There were five different domains: two representing objects, one representing food and two representing monkeys (one pair represented faces and the other social interaction scenes). The two CS presented in Choice condition always belonged to the same pair. In an Imperative bloc, the CS presented belonged to the same domain for 10 correctly performed trials in a row.

As previously mentioned, Imperative and Choice conditions were presented in blocs to monkeys. A bloc of Imperative condition consisted in 60 trials including 60% appetitive trials and 40% aversive trials as long as the monkey performed only correct trials. In case of an error, the trial was repeated and could change

the proportion of appetitive/aversive trials predefined. An aversive trial performed correctly was always followed by an appetitive trial monkeys would still be motivated in completing aversive trials correctly. An appetitive trial performed correctly was followed by another appetitive trial 50% of the time, with a maximum of two appetitive trials in a row, or an aversive trial. Each choice condition bloc consisted in 40 trials. Every work sessions (training, recording, and microinjection) began with two Imperative blocs followed by a Choice bloc itself followed by two Imperative blocs, etc. Only one exception to this routine was made for monkey C microinjection and control sessions, because the only way to have this monkey work long enough during microinjection and control sessions was to present alternatively one imperative bloc and one choice bloc, never two imperative blocs in a row. PRESENTATION software was used to program the task and control different behavioral parameters such as the presence of monkey's hand on the bar, touch screen detection, the opening of electrovalves for reward delivery, the detection system for licking and heart rate. Monkeys training period lasted for 10 to 12 months between the first times they sat in the contention chair and the time when they learnt all task conditions and regularly performed them daily.

Surgical procedure

Once monkeys learnt how to perform the task, we implanted a head fixation system and a chamber to record neuronal activity and perform intracerebral microinjection. Briefly, aseptic surgery was performed under isoflurane anesthesia. Antibiotics and analgesics were used to prevent postsurgical infection and pain. Plastic and titanium screws were implanted in the skull, and the head fixation ring was attached using acrylic resin. For each monkey, part of the skull over the right frontal lobe was removed, and a recording chamber was implanted to permit access to the anterior part of the striatum. To measure heart rate during the task, we implanted a cardiac beat measurement instrument (Data Science International) under the left axillary skin in monkeys T and S. To determine the coordinates of our region of interest inside the striatum relative to the position of the recording chamber, we performed on each monkey a T1-weighted MRI scan (1.5 T, Sonata; Siemens; CERMEP, Lyon, France) some days after their surgical implantation.

Neuronal Recordings

Neurophysiological recordings were acquired with epoxyite-insulated tungsten microelectrodes (2.5 - 3.5 M Ω at 1 kHz, FHC) on monkeys T and S. We also used an electrode with eight plots to perform some of the recordings from monkey S' striatum (U-probe, Plexon Inc., Dallas, TX, USA). Both kinds of electrodes were guided into the brain through a 23 gauge guide tube used to pass the dura. Electrodes were driven by a NAN-A micromanipulator controlled by computer (NAN Instruments Ltd.). Neuronal potentials were amplified by a multi-channel amplifier (Plexon Inc.). Neuronal and cardiac signals and behavioral events monitored by PRESENTATION were all saved on Spike2 software via the CED interface (CED).

Bicuculline Microinjections

Bicuculline microinjections were performed on monkeys T and S once all neuronal recordings were achieved. A 30 gauge cannula, filled with a 15 μ g/ μ L bicuculline (Sigma) solution and connected with a Hamilton micro-syringe was driven into the brain by a NAN-A micromanipulator to the injection site through a 23 gauge guide tube still used to pass the dura. After a 5min waiting period once the cannula was in position in the brain, the monkey started to perform the task: two Imperative blocs and one Choice bloc for monkeys T and S, and two Imperative blocs and two Choice blocs alternatively for monkey C. The microinjection was then performed at the speed of 1.0 μ L/min for a total of 3.0 μ L injected. The task started again after a 5min delay following the end of the microinjection. Cannula was left in situ until the end of the session to prevent diffusion of the bicuculline in upper regions of the striatum. A minimum of three days delay was always respected between two microinjections. Cardiac signals and behavioral events monitored by PRESENTATION were saved on spike2 via the CED interface.

Data Analysis

Behavioral analysis

We counted the total number of time each monkey performed an approach or avoidance behavior, premature responses, omissions or touching out of the target in appetitive and aversive context of the Imperative condition and the number of time they selected the appetitive or the aversive outcome or performed the different errors in Choice condition. The behavioral performances from the neuronal

recordings sessions were summed for monkeys T and S. As for monkey C, the control days without microinjections were used to describe its normal behavior. We used the χ^2 test to compare the correct choices performed by monkeys with chance level. Student test was used to compare the reaction times and the movement times time between the different conditions and context.

Neuronal activity

Spikes were sorted off-line on Spike2. Spike2 files were then exported to Matlab, software on which all the analysis were performed. Neuronal activity analysis considered only the correct trials. Only the neurons whose signal remained clear and stable for at least 30 Imperative trials (including at least 10 appetitive trials and 10 aversive trials) were taken into account for analysis. Trials were cut in three main periods: CS period extended from 1000ms prior to CS onset until 700ms following CS offset; Action period extended from 700ms prior to targets onset until 700ms after targets onset; US period extended from 700ms prior to US onset to 1000ms after US onset. The 1000ms pre-CS period was used as the neuron baseline except for the neurons exhibiting a variation of activity during this time. In such case, another baseline period was chosen. For each neuron, spikes were summed trial by trial in 200ms windows sliding with a step of 25ms. These windows were compared one by one to the baseline period with the Wilcoxon signed rank test. Neuronal activity in a window was considered as significantly different from the baseline activity if the test rejected the null hypothesis with $p < 0.01$. If at least seven consecutive significantly different windows belonged to the same period (CS, Action or US), the neuron was considered as being activated for this period.

Wilcoxon rank sum test was used to compare neurons activity during the appetitive and aversive trials. 200ms windows sliding with a step of 25ms were compared to each other. The neuronal activity of a window was considered as context dependent if the test rejected the null hypothesis with $p < 0.01$. If at least five consecutive windows belonging to the trial period during which the neuron exhibited an activity were context dependent, the neuron was considered as context dependent. A context dependent neuron was classified as appetitive if the spike rate during appetitive trials was higher than during the aversive trials and as aversive otherwise. If a context dependent neuron exhibited a significantly increased activity compared to the baseline in only one context (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.01$), it was classified as

specific for this context. Whereas if a context dependent neuron exhibited a significantly increased activity compared to the baseline in both context, it was classified as preferential for the context with a higher spike rate.

Bicuculline microinjections

Injection Sessions were separated in pre-injection sessions and post-injection sessions. Pre-injection sessions were composed by two Imperative condition blocs and one Choice condition bloc for monkeys T and S and two Imperative condition blocs and two Choice condition blocs presented alternatively for monkey C. Approach and avoidance, Premature Responses, Omissions and Out of Targets in appetitive, aversive and choice trials were compared during pre and post-injection sessions and between control sessions (physiological serum injections or no injection at all) and different striatal locations of injections with 2 ways ANOVAs (F1: control session or location of injection; F2: time).

RESULTS

Three monkeys were trained between 10 months and a year to perform an Imperative (a single CS) and a Choice (2 CSs) condition of a delayed response task. Once they exhibited consistent performances we recorded neuronal activity inside the different territories of the anterior striatum from two monkeys and we elicited local disturbances inside the striatum by bicuculline microinjections in three monkeys, while they were performing the task. A total of 850 neurons were recorded from monkeys T (430) and S (420). Before the presentation of the neural recordings and the behavioral effects of local disturbance, we will first describe the behavioral performances of the 3 animals in the task in both conditions: Imperative and Choice conditions. The analysis of neural recordings data, which aimed to demonstrate the existence and to describe the nature of aversive related activities is developed in the second part of the results. Subsequently, thirty-nine bicuculline microinjections were performed in the anterior striatum (AC+4 to AC+6) of the three monkeys, in the same regions where were recorded neuronal activities. These experiments, designed to study the impact of local disturbances of these regions while the task was performed, are presented in the last part of this section.

Behavioral Results

In Imperative condition, when performing appetitive trials, the three monkeys initiated approach behavior to get the reward in more than 95% of trials (Figure 1D). Regarding aversive trials, unlike the appetitive trials, the three animals chose to perform an approach behavior toward the target associated with the aversive outcome in only near 40% of the trials (Figure 1E). Thus, in about 60% of the trials, all monkeys chose to avoid the target associated with aversive outcome, resulting in receiving nothing and moving on to next trial. This avoidance ratio in aversive trials is way above the random rate of 50% (K χ^2 test, p-value < 0.001 for all monkeys; Figure 1E). Interestingly, each of these monkeys was able, at some point during the training phase, to exhibit avoiding performances in aversive context in over 90% of the trials. Yet, after the introduction of the delay period between the selection of the target and the reception of the US, avoidance performances fall to 60% even though it did not affect the performance in appetitive and choice

trials. This diminution of performance in aversive context had, however, the great advantage of enabling us to record neuronal activity while monkeys performed enough approach and avoidance trials.

The delay between the onset of targets and the initiation of the action, starting with the bar release, is called reaction time (RT). The three monkeys showed longer reaction times during aversive trials, both for approach and avoidance behaviors, compared with approach behavior in appetitive trials (t-tests, p-value < 0.001 between appetitive trials RT and approach in aversive trials RT, between appetitive trials RT and avoidance in aversive trials RT for the three monkeys; Figure Suppl. 1A). The same results were found regarding the movement time (MT) which is the time spent between the bar release and the touch of the screen (Figure Suppl. 1B). Three different kinds of errors occurred during the task: Premature response (PR) when the monkey released the bar before the onset of targets, Omission when the monkey chose not to respond at all and kept its hand on the bar at least until targets disappeared, Out of target when the monkey, instead of reaching one of the two targets, misaimed and touched the screen anywhere else. The first two types of errors, premature response and omission, were significantly observed more frequently in aversive trials compared with appetitive trials for all the animals (Figure Suppl. 1C). These results put together show that the three monkeys well learnt the differences between appetitive and aversive trials, that they knew the associations between each CS and its corresponding US, and that they developed different and specific behaviors (in terms of approach, avoidance, RT, MT and errors ratio) depending on the trial context.

As for the Choice condition, all monkeys chose to perform an approach behavior so to get the reward in more than 95% of the correct trials (K χ^2 test against chance rate, p-value < 0.001 for all monkeys; Figure 1F). Plus, RT, MT and errors ratio were close to those obtained in appetitive trials and were also significantly different from RT, MT and errors ratio exhibited in aversive trials (p<0.001 for RT, MT and error ratios; Supplemental 1A, B and C). Overall, all monkeys seemed to perform an approach behavior in choice condition, such as if the aversive CS was not even presented.

We then compared the approach behavior rate in appetitive trial and the avoidance rate in aversive trials, for each kind of conditioned stimuli (object, food and social images) in order to check if there were different performances depending on the images presented. The three monkeys showed an approach rate over 95% within the appetitive context and under 50% within the aversive context (meaning they performed an avoidance behavior more often) for each kind of domain (K χ^2 test against chance rate, p-value < 0.001 for the three domains, both in appetitive and aversive trials, and for monkey T,S and C; Figure 1G). Interestingly, for two monkeys, it was the aversive food image, the lemon, which led to higher avoidance performances.

Identification, context expression and localization of striatal neurons associated to aversive encoding.

Among the 850 recorded neurons, 44.7% were task related. 32% (123/380) of the task related neurons exhibited aversive context related activities and 46% (176 neurons) appetitive context related activities. The 21% remaining were non-selective neurons (Table 1). Several examples of aversive and appetitive context-related activities are shown in Figure 2A. The context-related neurons can be selective for a context, meaning they are activated only in aversive or appetitive context (most of the examples in Figure 2A), or preferential, in which case they are activated in both contexts but with a significant greater amplitude in one of them (see example 3 and 5 in figure 2A). Non-selective neurons exhibit the same amplitude of activity in both contexts. Among aversive context related neurons, 56% (69/123 neurons; see table 1) were selective and 44% (54/123 neurons) were preferential. A similar ratio between the selective activities (58%) and the preferential activities (42 %) was found for the appetitive neurons.

The task-related neurons were either CS-related, action-related or US-related. In the caudate nucleus, 28% of the task-related neurons were CS-related compared to less than 15% in putamen and ventral striatum (Table 1; Figure 2B). As for Action-related neurons, the highest percentage of these neurons was found in the putamen. Finally, more than 50% of task related neurons recorded in the ventral striatum were US-related. This relies well with what we know about the different functions of these territories.

Indeed, the caudate nucleus is an associative territory involved in cognitive processes, when the putamen is more involved in motor functions and the ventral striatum in motivational ones.

We then wondered in which proportions task-related neurons were modulated by the context (aversive or appetitive), the image presented as CS (object, food or social), the position of the CS on the screen (left or right) for CS-related neurons or the direction of movement for action-related and US-related neurons. In every territories, and for every event-related category of neurons, context was the parameter modulating the greater number of neurons (Table 1). A large majority of the task-related neurons (75%) was modulated by the context. CS, action and US-related populations of neurons, recorded from the three striatal territories, contained both appetitive and aversive neurons. Indeed, appetitive and aversive neurons showed a homogeneous and interspersed distribution in the whole anterior striatum (see Table 1 and figure 2B). Close percentages and distributions were found for these two neuronal populations between the two animals.

We regrouped aversive context related neurons according to the event they were related to in order to form 3 sub-populations: a first group of 20 CS-related neurons, mainly from the caudate nucleus, , a second population of 30 action-related neurons mainly from the putamen and a third sub-population of 30 US-related neurons from the ventral striatum (Figure 3A). Several time windows were delimited to study these sub-populations: CS presentation (1.0s) for the CS population; pre-action, from 0.3s prior to the bar release to the bar release itself; action, from the bar release to 0.3s after it; pre-US from 0.3s prior to the US onset to the US onset itself; US, from US onset to 0.3s after it. Two ways ANOVAs (F1: context activity; F2: time) were performed for each of the three populations during the appropriate time windows. CS population had significantly different activities (F1: $p < 0.001$) in appetitive and aversive context during CS presentation. Same result was found in pre-action window (F1: $p < 0.001$) and action window (F1: $p < 0.001$) for action population, and in both pre-US and US windows (F1: $p < 0.001$ each time) for US population, (Figure 3A).

Then, we investigated how aversive related neurons were activated in the presence of the appetitive modality in choice condition (Figure 3B; Table 2). We compared the activity in choice to the activity exhibited in aversive context during CS-period for the CS-population, pre-action and action periods pooled

for action-population and pre-US and US periods pooled for US-population. Only one neuron, belonging to the CS population, had significantly increased activity in choice condition compared to aversive context with single CS. In contrast, more than half of the CS-related and action-related neurons and about 90% of US-related neurons had significantly lower activity in the Choice condition. Some activities almost disappeared during choice condition as illustrated in the examples in figure 3B. Then, we performed the same analyses for appetitive related neurons (Figure 4A; Table 2). Like for the aversive populations, appetitive populations had significantly different activities in appetitive and aversive context ($F_1: p < 0.001$ for CS-population, action window for the action population and pre-US and US windows for US population; $p < 0.05$ for pre-action window for the action population). In Choice condition, unlike aversive populations, appetitive neurons exhibited in majority the same level of activity as in the appetitive context. The presence of the aversive CS and the risk of getting the aversive US at the end of the choice trials do not affect the activity of more than 60% of the appetitive CS-related neurons, nearly 90% of the action-related neurons and 70% of US-related neurons (Table 2). However, 30% of appetitive CS-related neurons had a lower activity during CS presentation in Choice condition (see example in figure 4B). This suggests that the encoding of appetitive CS by these neurons can be devaluated by the presence of the aversive CS. Similarly, the risk to get the aversive US at the end of choice trials significantly decreased the activity of 30% of neurons with anticipation or response activity to the appetitive US (table 2 and figure 4B).

During this study we used images from different domains (object, food and social) associated either to appetitive or aversive US. As specified in Table 1, some CS-related neurons were linked to specific images. Thus, we wanted to determine whether the activities of CS-related populations of neurons were more specific for a domain than another. As shown in Figure 5A, no differences were found at population level between activities recorded in object, food or social trials during CS presentation, for both aversive and appetitive populations. At the individual neuron level, analysis showed that most of the CS-related neurons responded in similar ways to the three types of images used in this study (Figure 5B).

Yet, some neurons with preferential activities for a domain of image were recorded in both populations (see Figure 5B-C). Interestingly, among the 6 aversive neurons exhibiting an activity modulated by the

image domain, 4 had a higher activity during the lemon image presentation (see example figure 5C), the same image that gave the best performances in avoidance (Figure 1G).

The fact that the two animals studied displayed both approach and avoidance behaviors in aversive context allowed us to address two important questions regarding the action-related activities inside putamen, as well as the US-related activities inside the ventral striatum. Do action-related neurons exhibiting preferential activity in aversive context encode the behavior (approach or avoidance) or do they rather encode the aversive context? Did the behavior performed by the animals changed US-related neurons' expectation regarding the aversive US? We found no significant difference, at the population level, between the activities exhibited when an approach or an avoidance behavior was performed, during pre-action and action periods for the action population, and during pre-US period for the US population (Two ways ANOVAS, F1: $p > 0.05$ in both cases; Figure 6A). At individual neurons level, we found only one aversive action-related neuron showing a significant modification of activity during avoidance trials compared to approach trials (Figure 6B). As for US anticipation activities, four aversive US-related neurons had a greater activity after an avoidance behavior compared to after an approach behavior, while only two neurons exhibited the opposite pattern of activity: a decrease of aversive anticipation due to avoidance behavior (figure 6B).

Finally, we wondered if CS population neurons were modulated by the expectancy of the next trial. We studied these neurons' activities during pre-CS period, from 0.5s prior to CS onset. Trials were gathered in 3 categories accordingly to their probability to be appetitive or aversive trials: 100% chances to be appetitive (trials that followed a correct aversive trial), 100% chance to be aversive (trials that followed two correct appetitive trials in a row), uncertainty (trials that followed a single correct appetitive trial). Appetitive CS-related population was not modulated by next trial expectancy (Figure 5A, 2 ways ANOVA, F1: $p > 0.05$) whereas aversive CS-related population was modulated by this criteria (F1: $p < 0.01$). Post-hoc t-test revealed significant difference between activities anticipating aversive trials and appetitive trials ($p < 0.001$), activities anticipating uncertain trials and appetitive trials ($p < 0.001$) but not between activities anticipating aversive trials and uncertain trials ($p > 0.05$). However, when looking at individual neurons'

activities, we noticed that inside both aversive and appetitive populations, 10 neurons had their activity modulated by next trial expectancy (Figure 7B). Maybe this result was not noticeable at the population level for appetitive population because of opposite pattern of activation between appetitive neurons. Two examples of neurons modulated by next trial expectancy are presented in Figure 7C. These results indicate that the anterior striatum is able to encode the probability to encounter an appetitive or aversive event at the individual neuron level. Moreover the expectancy of an aversive event seems to be more strongly encoded in anterior striatum than the expectancy of an appetitive event.

Local perturbations inside the anterior striatum modify aversive-directed behaviors

In order to go further into the demonstration of the striatum involvement in aversive information processing, we performed bicuculline micro-injections in the different regions of the anterior striatum. Bicuculline is a GABA_A antagonist which provokes a local impairment by suppressing the inhibition in the area where it is injected. Therefore, we hypothesized that if the striatum is indeed involved in aversive information processing, these local and reversible disruptions would affect not only appetitive behaviors but aversive ones as well. We performed thirty-nine microinjections in the three monkeys' anterior striatum (21 on monkey T, 8 on monkey S and 10 on monkey C; Figure 7A, Table 3). 82% microinjections (32 out of 39) elicited a behavioral effect. It took between 2 to 30 minutes for the effects to appear after the injection and they could last for more than 120 minutes. There were task-related effects but also other manifestations, such as vocalizations or rejections of a free reward (juice). Bicuculline injections induced two main effects: 1) a general loss of motivation to initiate behavioral responses characterized by a sharp increase of uninitiated choices, called omissions, in all conditions (appetitive and aversive contexts in Imperative condition and in Choice condition; Figure 8C) and 2) a selective perturbation of active avoidance characterized by an increase of premature responses (bar released before targets onset) only in the aversive context during Imperative condition (Figure 8D-E).

Fourteen injections induced an omission effect (8 over 21 for monkey T, 6 over 10 for monkey C), all performed in the caudate nucleus and the ventral striatum (Figure 8A and Table 3). No omission effect was elicited from the putamen. Premature responses effect was obtained 12 times, by injections

performed in the putamen and the central part of the ventral striatum, mainly in the posterior part of the anterior striatum (AC +4). Six injections produced mixt effects, with both premature responses and omissions (2 in monkey T, 1 in monkey S and 3 in monkey C). These effects were all elicited in the ventral striatum (AC +6 and AC+4) close to both sites evoking pure premature responses effect and sites evoking pure omission effect.

Omission effect was characterized by a strong reduction of initiated choices by the monkeys. This effect largely disrupted their performances in all types of trials: during appetitive and aversive trials in Imperative condition and during Choice condition (Figure 7C). Just before the injection and then after every series of three blocks, we tested if the monkeys were willing to drink free reward deliveries (n=10 times). Thanks to an optical fiber system located under the juice dispenser, we could detect if monkeys accepted or rejected the free reward by measuring the number of tongue movements just before and during the free juice deliveries. All three monkeys systematically accepted the reward deliveries during control days and pre-injection test. However, omission effect was associated to a rejection of the free reward deliveries for 8 injections over the 14 eliciting this effect (see table 3). This result strongly suggests that the effect was indeed a loss of motivation toward the juice. Yet, we also noted a strong increase of heart rate on monkey T during omission effects, heart rate increasing from about 150 beats per minute during pre-injection period to 190 at the peak of the effect (Figure 7F). Furthermore, 7 of these injections also induced vocalizations or grunts by monkeys. The loss of motivation to initiate any kind of behavior, approach or avoidance, and free reward rejections suggest a loss of motivation toward food, but heart rate increase and vocalizations seem to indicate an anxiogenic effect.

Unlike omissions effect, premature responses were elicited in only one type of trials, the aversive ones (Figure 7D, E). In monkey T, an increase of the heart rate was also found associated with premature responses, but much smaller than the one associated with omission effect. Nevertheless, when the three periods of measurements post injection are pooled together and compared to the three periods (also pooled together) obtained from control days, the increase of heart rate is significant (t-test, $p < 0.01$). None of these injections induced vocalizations and no monkey refused the free reward deliveries. We then focused on the period during the trials, when those premature responses were initiated by the monkeys

and delimited three time windows: pre-CS period, when monkeys anticipate CS onset; during CS presentation; after CS presentation, during pre-target period when the monkeys prepare their response. For all monkeys the rate of premature responses became abnormally high compared to control sessions during the 3 time windows. Interestingly, for two of the three monkeys, this rate of premature responses is highest during the period preceding the CS, when the animals anticipated the aversive CS to come. This is also during this pre-CS period that, for the three animals, in Choice condition, the injections in the ventral striatum induced the strongest increase of premature responses rate (results not shown). In monkey T, increases in heart rate were observed in association with the premature responses for 3 of 4 injections inside the ventral striatum and for no injection (0/3) in the putamen (table 3). Here again, for the ventral striatum, the heart rate increase and the elicitation of the effect specifically in the aversive context suggest an anxiogenic effect.

Premature response effect also reduced active avoidance performance in completed aversive trials (see 9B). This reduction in the ability to produce active avoidance was significantly higher for injections performed in the ventral striatum compared to those performed in the putamen. Moreover, this failure was accompanied by a lateralization of the animal responses to the left target on screen, contralateral to the injection. Again this lateralization was stronger for injections in ventral striatum, where significant effects emerge for almost all injections (see Table 3), than for injections in the putamen where significant effect appeared only by pooling the data (see Figure 9B). Finally, one last difference was observed between the premature response effects induced by injections in the putamen and those induced from the ventral striatum. During the learning period, in order to help monkeys to perform active avoidance correctly, we used a guiding parameter during targets presentation. The target to be selected to avoid the aversive US was slightly bigger than the other one. We kept some blocks of Imperative condition containing this guiding parameter in aversive trials during target presentation. This guiding parameter led to an avoidance performance improvement close to 40% during control sessions compared with the blocks without the guiding parameter (Figure 9B). During the premature response effects elicited from the putamen, this avoidance performance improvement was up to 80% whereas it was only up to 15% in premature response effect elicited from the VS. This result shows that injections into the putamen did not lead to a

loss of motivation to avoid aversive US but rather to a loss of the ability to remember which target to touch. This loss was corrected thanks to the guiding parameter. Whereas disturbances in the ventral striatum seemed to induce a loss of the motivation to avoid aversive US, since the guiding parameter did not influence the performance to avoid the aversive US. All put together, these results indicate that the premature response effect was different depending on if it was provoked by an injection in the putamen or the ventral striatum.

DISCUSSION

The development of an approach/avoidance task enabled us to study the neural bases of the anterior striatum involvement in aversive processes and the behavioral effects associated with dysfunction of their activities in non-human primate. In imperative condition of this task, we have identified a neuronal population that encodes different aversive processes. Perturbation of these activities induced anxiety-related disorders that support striatum involvement in normal and pathological behaviors associated with aversive events and contexts. Implication of these results on the normal and pathological neurophysiology of Basal Ganglia will be discussed in the following sections after our comments on the strengths and limits of the task we used in this study.

Development of the approach/avoidance task to study aversive processes in non-human primate:

To study striatum involvement in the different processes involved in an aversive instrumental task, we adapted the classical delay task used many times to study appetitive coding in different regions of the reward system (see Tremblay et al. 2009; Schultz, 2015). The three monkeys learnt how to perform an approach behavior in appetitive and choice trials to get a reward. The three of them exhibited very similar behaviors in term of performance rate, reaction times, movement times and error rates. Monkeys also learnt how to avoid aversive event even though the avoidance rate was way smaller than approach rate in appetitive and choice trials. Once again, they all exhibited very comparable avoidance performance. This failing to avoid aversive event more than 65% of aversive trials may be explained by the fact that the specific way to perform avoidance behavior in the task is quite unnatural. As they mostly did during first training phases, it is way more convenient to let the hand on the lever and perform an omission, or to do a premature response. Only the perspective of unblocking a following appetitive trial, with the promise of a reward, drove them to perform this specific avoidance. Although it is an unnatural specific avoidance behavior, this is the same movement required in appetitive trials to obtain the reward, and it allows discriminating neuronal activity coding the movement (reaching movement) and neuronal activity coding the behavior (approach toward a reward and avoidance from an aversive event). This avoidance ratio can also be explained by the introduction of the second delay, between target selection and US delivery. This

delay is necessary to discriminate neuronal activities related to the action and to the US anticipation. Before the introduction of this delay, during training phase, the three monkeys were able to perform an avoidance behavior in aversive trials more than 90% of the time. The delay may have weakened the reinforcing link between the behavior and the outcome. Moreover, in order to have enough aversive trials while we recorded neurons, for statistical reasons, and to be able to record several neurons during daily sessions, the ratio of aversive/appetitive trials in a bloc was maybe borderline for the monkeys. This may have created a habituation or resignation, from the monkeys, to receive the air puff and then lowered their motivation to avoid this event. Despite these limits, we were able to show striatum neurons involvement in aversive coding, using the imperative condition of the task, as we did in the ventral pallidum previously (Saga et al. submitted).

One of the strengths of the task design is that monkeys performed the task in two different conditions: a choice condition with dual CSs and an imperative condition where animals were guided by a single CS (appetitive or aversive) and had to approach or avoid the expected outcome. The aversive trials during imperative condition were very important for the expression of neurons specifically encoding aversive context. Most of the aversive neurons exhibited a decreased activity in choice condition whereas appetitive neurons showed more often a similar activity in this condition. In choice condition, the monkeys performed almost only approached behavior toward the reward with similar characteristics (RT and MT) as the appetitive trials in imperative condition. This means that monkeys payed no attention to the aversive CS although it was presented beside the appetitive one. This suggests that despite their apprehension of getting the air puff during aversive trials, monkeys knew they would be able to get the reward and had very few risks of getting the aversive outcome in choice condition. This shows that the choice condition was insufficient to study the aversive behavior (active avoidance was not observed during this condition) and the neural basis related to aversive events. Therefore, the introduction of the imperative condition was a very good way to study these issues.

That being said, the comparison of activities between the two conditions (imperative and choice), appeared more interesting for the appetitive neurons. Indeed, although the majority of appetitive CS-

related neurons have the same activity in both conditions, some have shown a significant devaluation and others a significant potentiation of their activities by the presence of the aversive CS beside the appetitive one. Also, although we didn't find any behavioral markers suggesting a possible influence of the risk to get the aversive outcome during choice condition, all neurons with reward expectation activities had lower activity in the choice condition (aversive risk) than in the imperative condition (no risk).

A subpopulation of neurons inside the anterior striatum encodes different aversive processes:

The existence of a wide variety of activities inside the anterior striatum has already been demonstrated (Hollerman et al., 1998). These activities can be linked to conditioned stimuli that predict the reward (Schultz et al., 1992), to preparation and initiation of a rewarding approach (Schultz and Romo, 1988) and to anticipation or response to the reward (Schultz et al., 1992). We also found these well-known activities in this study with an expected preferential distribution: CS-related activities were more frequent in the caudate nucleus, action-related ones in the putamen and reward-related activities in the ventral striatum. But, the most important result is that we were able to record neurons coding for the same processes in aversive context in all the anterior striatum territories with the same distribution. So far, to our knowledge, no study ever showed neurons specifically related to aversive stimuli in non-human primates' striatum during goal-directed behavior in aversive context. It has been shown that striatal projection neurons and tonically active neurons (TANs) respond to stimuli associated with an aversive event, but in a pavlovian task (Ravel et al., 1999; Adler et al., 2012). The fact that aversive neurons were recorded in all regions of the striatum and were activated for all events of the task, like the appetitive neurons, strongly suggests that they are involved in all processes required for aversive goal-directed behavior: identification of environmental CS which predicts aversive risk, anticipation of the aversive US, initiation of action to avoid the aversive US and finally, anticipation and detection of the aversive US. This supports the results found in fMRI in humans' studies. Indeed, striatal activations were found during anticipation of an aversive event (Jensen et al., 2003) and during avoidance behavior (Delgado et al., 2009).

Previous local perturbation study revealed territorial involvement in different kind of motivational processes: sexual manifestations were produced by bicuculline injections in the medial part of the

striatum, anxiety-like behaviors in the central part of the ventral striatum and loss of food motivation in the lateral part of the ventral striatum (Worbe et al., 2009). To investigate an eventual neuronal coding of stimuli related to these kinds of domains, we used different CSs images linked to these different domains of motivation (social, object and food). Contrary to what was expected, only few neurons were activated depending on the presented images' domain. This may well be explained by the fact that associations between each CS and the unique kind of reward (pleasant liquid) or the aversive event (unpleasant mechanical stimulation) were very well learnt. The investigation of territorial specificities in the coding of different kind of rewards and aversive events may require a task in which CS images are associated with really different aversive motivational outcome (air puff, saline and a social punishment for instance). Depending on striatal regions, from 37% to 56% of task related neurons were specific to appetitive or aversive stimuli, suggesting that there are two different populations of neurons coding for the opposite motivational valences. It has been proposed that aversive neurons population is part of the indirect pathway which projects to Pallidum (Saga et al. submitted). Indeed, Hikida and colleagues showed, by the optogenetic approach on rat, the involvement of this pathway in aversive learning (Hikida et al., 2013). Yet, these percentages also mean that from 44% to 63% of task related neurons were preferential for appetitive or aversive stimuli but were still activated in the other context, or were even non-selective and activated with the same amplitude in both contexts. Thus, despite the clear existence of two different populations encoding each a specific motivational valence, it is important to note that around half task related-neurons, in the striatum, are recruited to perform the task in both contexts. These neurons could be more involved in functions that are needed to perform the task in both contexts. This is the case of attentional processes and movement controls which are brought into play in both contexts. This probably explains why we have recorded very few neurons coding specifically avoidance in the anterior putamen. These neurons are more linked to movement controls and we have used, in both contexts, a reaching movement for approach and avoidance. Neurons coding active avoidance may be located in another striatal area not investigated in our study. It is also possible that we have rarely recorded specific avoidance activities because the task required a non-natural avoidance behavior. As the behavioral results suggest, monkeys knew how to perform an active avoidance. Yet, this behavior may not have been associated with the CS as well as the approach behavior toward reward was associated with appetitive

CS. This weak association could be due to the absence of any noticeable outcome when monkeys avoided the aversive event. Monkeys, instead of interpreting that as a successful behavior, may have wonder if they performed the trial correctly. Supporting this hypothesis, we found no neuron being activated around the predictable period of outcome delivery when monkeys performed a correct active avoidance. This hypothesis could also explain the low performance in aversive avoidance (65% in average for all monkeys) and the fact that we have observed few significant change during aversive anticipatory activities, when the monkeys avoided the aversive outcome compare to when they approached it. Indeed, one of the essential properties of the avoidance behavior is to decrease the aversive anticipation or the anxiety induced by the aversive context (Grupe and Nitschke, 2013). Therefore, we should have had a greater number of neurons like the one shown in Figure 6B whose aversive anticipation activity was significantly lower when the monkey avoided the aversive outcome.

A significant number of CS-related recorded neurons were activated during pre-CS period, suggesting that they were anticipating the CS for the next trial. In imperative condition, monkeys had the possibility to predict next type of trial: appetitive, aversive or uncertain trial, based on the previous trials. Interestingly, only the aversive CS population exhibited a significantly higher level of activity during the pre-CS period. This population's activity was increased before aversive and uncertain trials. Uncertainty leads to anxiety as well as the threat of undergoing an aversive event (Grupe and Nitschke, 2013). This last result showed that this subpopulation of neurons recorded in anterior striatum, which encode aversive CS, is also modulated by the uncertainty, which makes these neurons ideal candidates to be involved in an anxiety network.

Inhibitory dysfunction inside the anterior striatum leads towards an excess of aversive motivation and impairs the active avoidance:

Bicuculline is a GABA_A antagonist which prevents the inhibition of the region where it is injected and results in a local increase of activity (Worbe et al., 2009). In our study, bicuculline effects mostly appeared between 2 to 25 minutes after the injection, strongly suggesting a local effect rather than an effect due to the diffusion in neighboring regions or structures, according our previous study (Worbe et al., 2009). Two

main effects were evoked by this local inhibitory dysfunction inside the anterior striatum: 1) a general loss of motivation mainly characterized in the task by omissions in all contexts and 2) a specific increase of premature responses associated to a reduction in the ability to produce active avoidance in the aversive context.

The premature responses effect was observed only in aversive trials and was accompanied by a small, but significant, increase of heart rate. This effect was obtained mainly from injections in the putamen and the central part of ventral striatum. The effect appeared more intense and was frequently associated with a strong disturbance of the ability to produce active avoidance when it was produced from the central part of the ventral striatum. This is the same region where anxiety-like behaviors, characterized by compulsive grooming, had already been produced (Worbe et al., 2009). This is also the same ventral striatum territory linked to Ventral Pallidum (François et al., 2004) where the same effect was induced by bicuculline injection (Saga et al. submitted). These results highlight the involvement of this region in behavioral disorders such as obsessive compulsive disorders, in which aversive anticipation and avoidance are important components. It is precisely in this central region of the anterior ventral striatum that morphological (Radua et al., 2010) and functional (Milad et al., 2013) abnormalities have been observed in obsessive compulsive disorders. Interestingly the premature responses often occurred before CS presentation, before the animal is able to know with certainty which context will be displayed in the upcoming trial. This can be associated with an anxiogenic effect due to an increase of aversive anticipation activities. In humans, anxiety disorders can induce an excessive aversive anticipation as well as maladaptive avoidance behaviors (Nitschke et al., 2006). In this pathological context, the premature responses could be interpreted as a maladaptive avoidance or an escape behavior against the risk to see an environmental predictor of an aversive outcome. This excess of aversive motivation may be due to an inability to control the anxious state induced by bicuculline or the inability to produce the active avoidance previously learned.

The second behavioral disturbance induced by local dysfunction inside the anterior striatum, called omission, occurred frequently in a dramatic way since the monkeys quickly refused to perform any trial, leaving their hand on the lever without producing any response. This behavioral effect could be

assimilated to the apathetic state described previously by Worbe and colleagues who also observed a food aversion associated to the injections performed in the lateral part of the ventral striatum (Worbe et al., 2009). Indeed, monkeys, in this present study, often refused to drink free reward during the omission effect but not only from injections in the lateral part of ventral striatum, also from those performed in the caudate nucleus. This observation supports a loss of appetitive motivation behind this omission effect. However, this omission effect was often associated to a strong heart rate increase and vocalizations, suggesting also an anxiogenic effect with aversive reactions close to fear or panic states (Shapira et al., 2006). From this point of view, omissions can be interpreted as passive avoidance or freezing reaction to avoid the risk of undergoing the aversive event. This hypothesis is mainly supported by this surprising increase of heart rate observed during the omission effect. Indeed, an increased heart rate is a physiological marker of anxiety (Thayer et al., 2012) and the freezing reaction is a behavioral response commonly observed in rodents during fear elicited by aversive outcomes (Choi et al., 2010; Lázaro-Muñoz et al., 2010; Bravo-Rivera et al., 2014) or amygdala disturbances (Maren, 2001). Finally, the anterior caudate nucleus, where we recorded neurons with aversive CS anticipation, is the striatal territory where we observed the strongest increase of heart rate associated to omission effects. This suggests that the anterior caudate nucleus may have an important role in aversive anticipation and anxiety in normal and pathological states.

Conclusion

In summary, this study performed in non-human primate has shown the existence of a subpopulation of neurons that specifically encodes aversive processes as it was previously shown for appetitive ones. Local perturbations impair appetitive motivation as well as aversive ones by induction of two forms of maladaptive avoidance behaviors (omission and premature responses). Neuronal recordings and local perturbations in monkeys' striatum showed the involvement of this "reward region" in aversive information processes as well as in active avoidance from aversive events. Striatum may then be referred as a key region for both appetitive and aversive motivational and learning processes and not only as a reward system region.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the French National Agency of Research (ANR-11-LABX-0042 and ANR-11-IDEX-0007) and the Swiss National Science Foundation (CRSII3-141965 and PP00P1_150739). A.R was supported by Fondation pour la Recherche Médicale grant (DEQ20110421326). We thank Jean-Luc Charieau, Fabrice Hérant, Jonathan Faure, and Serge Pinède for technical assistance.

Any Conflict of Interest: None.

REFERENCES

- Adler, A., Katabi, S., Finkes, I., Israel, Z., Prut, Y., and Bergman, H. (2012). Temporal convergence of dynamic cell assemblies in the striato-pallidal network. *J. Neurosci.* 32, 2473–2484.
- Bolstad, I., Andreassen, O.A., Reckless, G.E., Sigvartsen, N.P., Server, A., and Jensen, J. (2013). Aversive event anticipation affects connectivity between the ventral striatum and the orbitofrontal cortex in an fMRI avoidance task. *PLoS ONE* 8, e68494.
- Bravo-Rivera, C., Roman-Ortiz, C., Brignoni-Perez, E., Sotres-Bayon, F., and Quirk, G.J. (2014). Neural structures mediating expression and extinction of platform-mediated avoidance. *J. Neurosci.* 34, 9736–9742.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R.J., and Friston, K.J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20, 947–957.
- Budygin, E.A., Park, J., Bass, C.E., Grinevich, V.P., Bonin, K.D., and Wightman, R.M. (2012). Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions. *Neuroscience* 201, 331–337.
- Chikama, M., McFarland, N.R., Amaral, D.G., and Haber, S.N. (1997). Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J. Neurosci* 17, 9686–9705.
- Choi, J.-S., Cain, C.K., and LeDoux, J.E. (2010). The role of amygdala nuclei in the expression of auditory signaled two-way active avoidance in rats. *Learn. Mem.* 17, 139–147.
- Delgado, M.R., Jou, R.L., Ledoux, J.E., and Phelps, E.A. (2009). Avoiding negative outcomes: tracking the mechanisms of avoidance learning in humans during fear conditioning. *Front Behav Neurosci* 3, 33.
- François, C., Grabli, D., McCairn, K., Jan, C., Karachi, C., Hirsch, E.-C., Féger, J., and Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain* 127, 2055–2070.
- Greenberg, B.D., Malone, D.A., Friehs, G.M., Rezai, A.R., Kubu, C.S., Malloy, P.F., Salloway, S.P., Okun, M.S., Goodman, W.K., and Rasmussen, S.A. (2006). Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31, 2384–2393.
- Greenberg, B.D., Rauch, S.L., and Haber, S.N. (2010). Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology* 35, 317–336.
- Grupe, D.W., and Nitschke, J.B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 488–501.
- Haber, S.N., Kim, K.-S., Maily, P., and Calzavara, R. (2006). Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J. Neurosci* 26, 8368–8376.
- Hikida, T., Yawata, S., Yamaguchi, T., Danjo, T., Sasaoka, T., Wang, Y., and Nakanishi, S. (2013). Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 342–347.
- Hollerman, J.R., Tremblay, L., and Schultz, W. (1998). Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *J. Neurophysiol.* 80, 947–963.

- Hollerman, J.R., Tremblay, L., and Schultz, W. (2000). Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog. Brain Res.* 126, 193–215.
- Jensen, J., McIntosh, A.R., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Remington, G., and Kapur, S. (2003). Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 40, 1251–1257.
- Lázaro-Muñoz, G., LeDoux, J.E., and Cain, C.K. (2010). Sidman instrumental avoidance initially depends on lateral and basal amygdala and is constrained by central amygdala-mediated Pavlovian processes. *Biol. Psychiatry* 67, 1120–1127.
- Lynd-Balta, E., and Haber, S.N. (1994). The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience* 59, 625–640.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 897–931.
- Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459, 837–841.
- Milad, M.R., Furtak, S.C., Greenberg, J.L., Keshaviah, A., Im, J.J., Falkenstein, M.J., Jenike, M., Rauch, S.L., and Wilhelm, S. (2013). Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *JAMA Psychiatry* 70, 608–618; quiz 554.
- Nitschke, J.B., Sarinopoulos, I., Mackiewicz, K.L., Schaefer, H.S., and Davidson, R.J. (2006). Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage* 29, 106–116.
- Radua, J., van den Heuvel, O.A., Surguladze, S., and Mataix-Cols, D. (2010). Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 701–711.
- Ravel, S., Legallet, E., and Apicella, P. (1999). Tonicly active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Exp Brain Res* 128, 531–534.
- Schultz, W. (2015). Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol. Rev.* 95, 853–951.
- Schultz, W., and Romo, R. (1988). Neuronal activity in the monkey striatum during the initiation of movements. *Exp Brain Res* 71, 431–436.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., and Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci* 12, 4595–4610.
- Sgambato-Faure, V., Worbe, Y., Epinat, J., Féger, J., and Tremblay, L. (2014). Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct Funct.*
- Shapira, N.A., Okun, M.S., Wint, D., Foote, K.D., Byars, J.A., Bowers, D., Springer, U.S., Lang, P.J., Greenberg, B.D., Haber, S.N., et al. (2006). Panic and fear induced by deep brain stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 77, 410–412.
- Simmons, A., Matthews, S.C., Stein, M.B., and Paulus, M.P. (2004). Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport* 15, 2261–2265.
- Thayer, J.F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J.J., and Wager, T.D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 747–756.

Tremblay, L., Worbe, Y. and Hollerman, J (2009) The ventral striatum: A heterogeneous structure involved in reward processing, motivation and decision-making. Book: Reward and decision-making. Edited by JC Dreher and L Tremblay. Academic Press, Elsevier. p:271-289.

Worbe, Y., Baup, N., Grabli, D., Chaigneau, M., Mounayar, S., McCairn, K., Féger, J., and Tremblay, L. (2009). Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb. Cortex* 19, 1844–1856.

Worbe, Y., Epinat, J., Féger, J., and Tremblay, L. (2011). Discontinuous long-train stimulation in the anterior striatum in monkeys induces abnormal behavioral states. *Cereb. Cortex* 21, 2733–2741.

TABLES

Table 1: Numbers and percentages of task-related neurons inside the different striatal territories and their preferential activities.

	Caudate Nucleus n=118	Putamen n=138	Ventral Striatum n=124	Total Striatum n=380
Aversive	36 (30.5 %)	46 (33.3 %)	67 (33.1 %)	123 (32.4 %)
- Selective/Preferred	20/16	21/25	28/13	69/54
Appetitive	51 (43.2 %)	58 (42.0 %)	67 (54.0 %)	176 (46.3 %)
- Selective/Preferred	30/21	30/28	42/25	102/74
Non Selective	31 (26.3%)	34 (24.6 %)	16 (12.9 %)	81 (21.3 %)
CS-related	33 (28.0 %)	19 (13.8 %)	15 (12.1 %)	67 (17.6 %)
-Context/Image/Position	26/7/10	11/1/1	12/1/6	49/9/17
-Aversive/Appetitive	15/11	5/6	2/10	22/27
Action-related	36 (30.5%)	52 (37.7 %)	36 (29.0 %)	124 (32.6 %)
-Context/Image/Direction	22/2/8	30/0/12	26/0/6	78/2/26
-Aversive/Appetitive	5/17	12/18	9/17	26/52
US related	39 (33.1 %)	62 (44.9 %)	65 (52.4 %)	166 (43.7 %)
-Context/Image/Direction	35/1/4	59/0/3	64/1/6	158/2/13
-Aversive/Appetitive	16/19	28/31	29/35	73/85

Percentages represent the proportion of each kind of neurons in each territory. For CS-related neurons, we checked if their activity was modulated by the position of the CS on the screen whereas for Action-related and US-related neurons, we checked if it was modulated by the direction of the movement performed by the monkey.

Table 2: Comparison of neuronal activity between Imperative and Choice contexts.

		CS	Action	US
AV neurons	Increase	1 (5.9%)	0	0
	No change	6 (35.3%)	11 (47.8%)	3 (10.3%)
	Decrease	10 (58.8%)	12 (52.2%)	26 (89.7%)
AP neurons	Increase	2 (10.0%)	1 (4.2%)	0
	No change	12 (60.0%)	21 (87.5%)	21 (70.0%)
	Decrease	6 (30.0%)	2 (8.3%)	9 (30.0%)

Numbers and percentages of neurons are expressed relative to the observed changes (increase or decrease activities and no significant changes).

Table 3: Description of every bicuculline injections performed.

N°	Monkey	Territory	Anteriority (AC)	Task effects	Other observations	Heart rate (%)	Latency (min)	Duration (min)
1	T	VS	+4	Omissions	Vocalization	+53	<5	>120
2	T	VS	+4	Omissions		+24	25-30	50
3	T	VS	+4	Omissions		+20	<5	>90
4	T	VS	+4	Omissions	Reward Rejected, Vocalization	+43	<5	>120
5	T	VS	+4	Omissions		-	15	>120
6	C	VS	+4	Omissions		-	<5	>60
7	C	VS	+4	Effect mixt	Vocalization	-	<5	>60
8	C	VS	+4	Effect mixt	Vocalization	-	15-20	>60
9	T	VS	+4	Effect mixt		+23	10-15	>120
10	T	VS	+4	Poor performance, PR, Lat		-	<5	>60
11	T	VS	+4	Premature Responses/Lat		NS	5	>90
12	T	VS	+4	Premature Responses/Lat		+10	<25	>60
13	T	VS	+4	Premature Responses/Lat		+10	<5	>120
14	S	VS	+4	Premature Responses/ Lat		+28	5-10	>60
15	S	VS	+4	Premature Responses		-	<5	>60
16	S	VS	+4	NS	Vocalization	-	10	>120
17	S	VS	+4	NS	Vocalization	-	5-10	>90
18	S	VS	+4	NS		-	25-30	<60
19	T	VS	+6	Omissions	Reward Rejected	+22	<5	>120
20	C	VS	+6	Omissions	Reward Rejected, Vocalization	-	<5	>90
21	C	VS	+6	Omissions	Reward Rejected, Vocalization	-	0-1	70
22	C	VS	+6	Omissions	Reward Rejected, Vocalization	-	0-1	>60
23	S	VS	+6	Effect mixt	Vocalization	-	25-30	>60
24	T	VS	+6	Effect mixt	Reward Rejected	-	<5	54
25	C	VS	+6	Effect mixt		-	<5	>60
26	S	VS	+6	NS		+10	5-10	15
27	T	Cd N	+4	Omissions		+32	12-15	>90
28	T	Cd N	+4	Omissions	Reward Rejected, Vocalization	+40	<5	>120
29	C	Cd N	+4	Omissions	Reward Rejected, Vocalization	-	0	>60
30	C	Cd N	+6	Omissions	Reward Rejected	-	12-15	>60
31	T	Cd N	+6	NS		NS	/	/
32	T	Put	+4	Premature Responses		-	20-22	>70
33	T	Put	+4	Premature Responses		-	<5	>60
34	T	Put	+4	Premature Responses		-	30	>60
35	T	Put	+4	Premature Responses		NS	13-15	>60
36	T	Put	+4	Premature Responses		NS	<5	>60
37	T	Put	+6	Premature Responses		NS	<5	>120
38	S	Put	+6	NS		-	/	/
39	C	Put	+6	NS		-	/	/

The anteriority of the injection is relative to the Anterior Commissure (AC). Latency is the time between the end of the injection, and the first noticeable manifestations of a behavioral perturbation. The percentage of Heart rate augmentation is measured at the peak effect and compared with pre-injection period. Cd N, Caudate nucleus; Put, Putamen; VS, Ventral striatum; Effect mixt= premature response and omission; Lat= Lateralization; NS= No significant effect; - = No measurement

CAPTION TO FIGURES

Figure 1: (A) Description of the behavioral task: appetitive and aversive trials time course in Imperative condition. (B) Time course in choice condition trials. Every trial started when monkey hold the bar. Then, CS was presented on one side of the screen and followed by a delay. After that, two target were presented and monkey had to select the target located on the same side of the previous CS to perform an approach or the opposite target to perform an avoidance. Depending on if the monkey performed an approach or an avoidance, it received (or not, respectively), after a second delay, the US predicted by the CS. (C) Images used as CSs. They belonged to three different domains: object, food and social. (D) Percentage of approach (Apr., blue) and avoidance (Avd., red) behavior among corrects trials for monkeys T, S and C in appetitive trials and (E) aversive trials of the imperative condition. (F) Percentage of approach of the appetitive target (AP, blue) and approach of the aversive one (AV, red) in choice condition. (G) Percentage of approach in appetitive (blue) and aversive (red) trials according to the different domains of images presented: Objects (O), Food (F) and Social (S).

Figure 2: (A) Examples of neurons activity during Imperative condition trials. Upper part of each example is a raster plot representing each spike during all appetitive (blue) and aversive (red) trials. Each line of the raster represents one trial. Lower part of each example represents the mean spike per second discharge of the neuron across the appetitive (blue line) and aversive (red line) trials. Left columns show examples of aversive neurons and right column examples of appetitive neurons. (B) Cartography of all task related neurons at two anteriorities, AC+6 and AC+4. Circles represent neurons recorded from monkey T and squares neurons recorded from monkey S. On the upper side is represented the cartography of neurons depending on the context in which they preferentially or selectively activated. Larger blue circle or square stand for appetitive specific neurons, smaller blue ones for appetitive preferential neurons, larger red ones for aversive specific neurons and smaller red ones for aversive preferential neurons. White circles and squares stand for non-specific neurons. On the lower side, Neurons are represented according to the event they were related to. Purple circles or squares stand for CS-related neurons, green ones for Action-related neurons and orange ones for US-related neurons.

Dashes represent not task-related neurons. Cd: Caudate Nucleus; Pt: Putamen; VS: Ventral Striatum; AP: appetitive; AV: aversive.

Figure 3: (A) Representation of aversive neuronal populations' activities. Solid lines represent the mean activity of the population during aversive (red) and appetitive (blue) trials. Shaded areas around the lines represent the SEM. Gray areas delimit time windows of interest for each population. Stars point out a significant difference between activity in aversive and appetitive context during window of interest tested with a 2 ways ANOVA (F1: context activity; F2: time; ***: $p < 0.001$). (B) Mean activity of each neuron of the different populations during choice trials during specific time windows. These activities have been normalized from the activity of each neuron exhibited during aversive trial during the same specific time window. Significant difference between aversive and choice mean activity is represented by a red link (threshold for $p < 0.05$). Otherwise, no difference between activities is represented by a black link. Beside each representation of normalized individual activities is presented an example of a neuron activity in aversive, appetitive and choice trials. Each example correspond to the neuron marked with a star on the normalized activity panel. AP: appetitive trials; AV: aversive trials; CH: choice trials.

Figure 4: (A) Representation of appetitive neuronal populations' activities. Solid lines represent the mean activity of the population during appetitive (blue) and aversive (red) trials. Shaded areas around the lines represent the SEM. Gray areas delimit time windows of interest for each population. Stars point out a significant difference between activity in appetitive and aversive context during window of interest tested with a 2 ways ANOVA (F1: context activity; F2: time; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$). (B) Mean activity of each neuron of the different populations during choice trials during specific time windows. These activities have been normalized from the activity of each neuron exhibited during appetitive trial during the same specific time window. Significant difference between appetitive and choice mean activity is represented by a blue link (threshold for $p < 0.05$). Otherwise, no difference between activities is represented by a black link. Beside each representation of normalized individual activities are presented two examples of neurons' activity in appetitive, aversive and choice trials. Each example correspond to the

neuron marked with a star on the normalized activity panel. Upper star corresponds to upper example AP: appetitive trials; AV: aversive trials; CH: choice trials.

Figure 5: (A) Representation of different neuronal CS-populations' activities depending on the domain. Only aversive trials were considered for aversive population and appetitive trials for the appetitive population. Solid lines represent the mean activity of the population during object (brown), food (orange) and social (green) trials. Shaded areas around the lines represent the SEM. Gray areas delimit time windows of interest for each population. (B) Mean activity of each neuron of the different populations during object, food and social trials during specific time windows. These activities have been normalized from the mean activity of each neuron exhibited during object, food and social trials during the same specific time window. Each neuron exhibiting an activity significantly modulated by the domains of image is represented in red for the aversive population and in blue for the appetitive one (threshold for $p < 0.05$). Otherwise, no difference between activities is represented by a black link. (C) Examples of neurons from each population. Each example correspond to the neuron marked with a star on the normalized activity panel. O: Object; F: Food; S: Social.

Figure 6: (A) Representation of different neuronal Action and US-populations' activities during aversive trials depending on the behavior performed by monkey: approach toward the aversive target or avoidance from it. Solid lines represent the mean activity of the population when monkeys chose to approach the aversive target (dark purple) and to avoid it (light pink). Shaded areas around the lines represent the SEM. Gray areas delimit time windows of interest for each population. (B) Mean activity of each neuron of the different populations during avoidance and approach trials during specific time windows. These activities have been normalized from the mean activity of each neuron exhibited during approach and avoidance trials during the same specific time window. Significant difference between approach and avoidance mean activity is represented by a red link (threshold for $p < 0.05$). Otherwise, no difference between activities is represented by a black link. Beside each representation of normalized individual activities is presented an

example of neuron's activity in aversive approach and avoidance trials. Each example correspond to the neuron marked with a star on the normalized activity panel. Appr.: Approach; Avd.: Avoidance.

Figure 7: (A) Representation of different neuronal CS-populations' activities depending on the next trial predictions. Solid lines represent the mean activity of the population before certain appetitive trial (blue), certain aversive trial (red) and uncertain trial (purple/pink). Shaded areas around the lines represent the SEM. Gray areas delimit time windows of interest for each population. (B) Mean activity of each neuron of the different populations before certain appetitive, uncertain and certain aversive trials during specific time windows. These activities have been normalized from the mean activity of each neuron exhibited during appetitive, uncertain and certain aversive trials during the same specific time window. Each neuron exhibiting an activity significantly modulated by the prediction of upcoming trial is represented in red for the aversive population and in blue for the appetitive one (threshold for $p < 0.05$). Otherwise, no difference between activities is represented by a black link. (C) Examples of neurons from each population. Each example correspond to the neuron marked with a star on the normalized activity panel. AP: appetitive; AV: aversive trial.

Figure 8: (A) Cartography of bicuculline injections at anteriorities AC+6 and AC+4. Circles stand for injections performed in monkey T, squares for monkey S and triangles for monkey C. Injections were classified in four categories according to their result: no effect (white), omissions (blue), premature responses (red) and mixed effect between omissions and premature responses (blue/red). Percentage of each kind of errors produced in each kind of trials (appetitive: AP; aversive: AV and choice: CH) are represented for control sessions (no injection or saline injection) in monkeys T and C (B), injections in VS that produced omissions in monkeys T and C (C), injections that produced premature responses in monkey T in the VS (D) or the Putamen (E). For, B, C, D and E, each point in abscise represents a bloc, white part is pre-injection period and gray part post-injection period. (F) Heart rate during pre-injection and post-injection period for omissions injections, premature responses injections (from VS and Putamen), and

control sessions. Error bars represent the SEM. Stars mean there is a significant difference between the point under the star(s) and its equivalent in control (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).

Figure 9: (A) Period during which premature period are produced: pre-CS, CS, pre-target for monkey T in the putamen and in the VS, monkey C in the Vs and monkey S in the VS Stars mean there is a significant difference between the injection sessions and control sessions. (B) Performance is the ratio between good choice and bad choice. During aversive trials, good choice is avoidance and bad choice is approach behavior. Lateralization is the ratio between selection of the left target and selection of the right target. 100% means the monkey always chose left target and 0% that it always chose right target. Guiding influence represents the performance (good choice/bad choice) improvement of the monkey when there was a guiding parameter toward the good choice during target presentation. Each of this panel represents what happened during correct aversive trial for monkey T during control sessions, premature response injections elicited from the putamen and premature response injections elicited from the VS sessions.

(*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; t-test).

Supplemental 1: (A) Mean reaction times for approach in appetitive trials, approach in aversive trials, avoidance in aversive trials and approach in choice trials for monkeys T, S and C. (B) Mean movement times for approach in appetitive trials, approach in aversive trials, avoidance in aversive trials and approach in choice trials for monkeys T, S and C. (C) Percentage of each kind of error produced in appetitive, aversive and choice trials for monkeys T, S and C. Error bars represent SEM. (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).

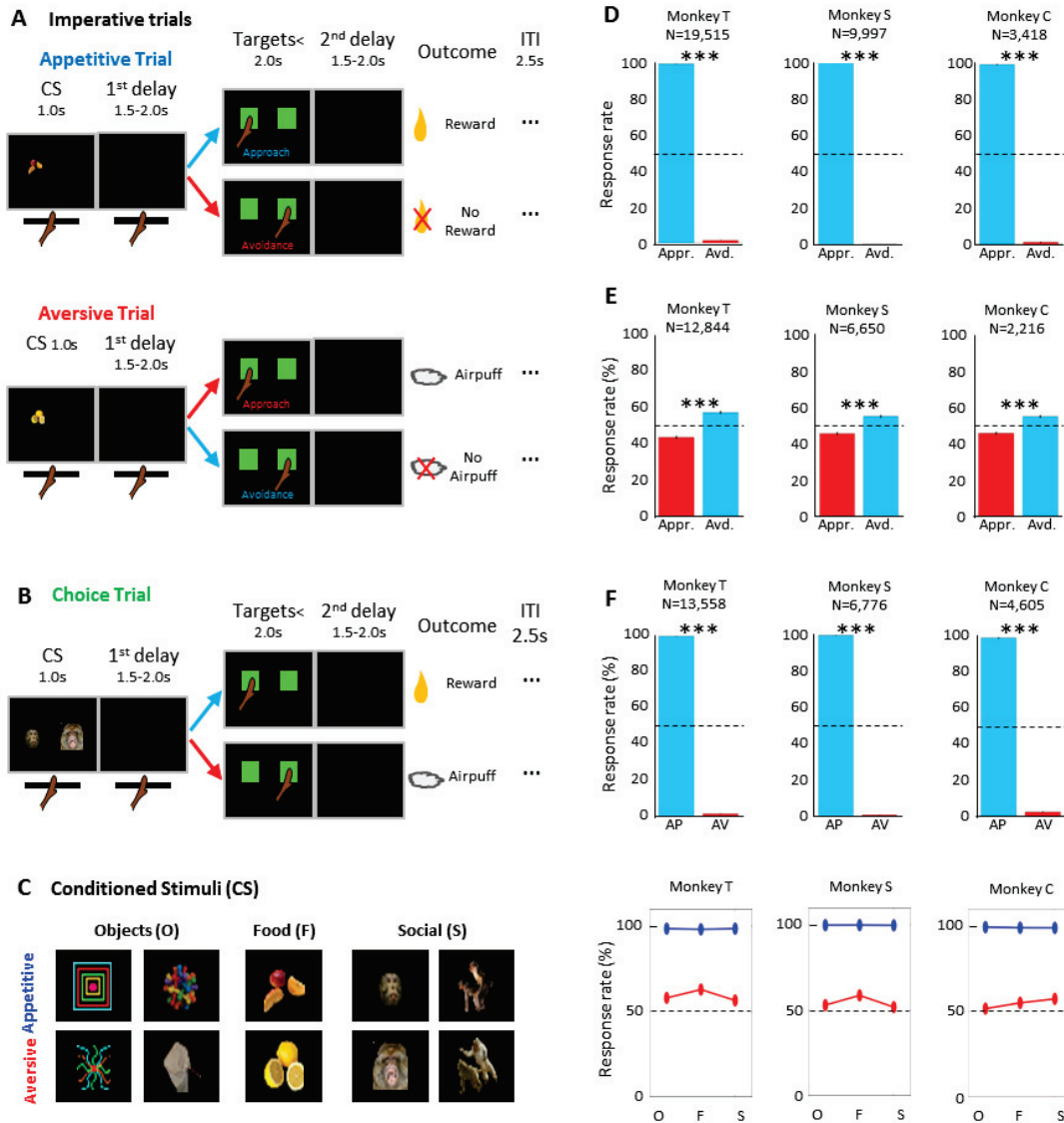


Figure 1

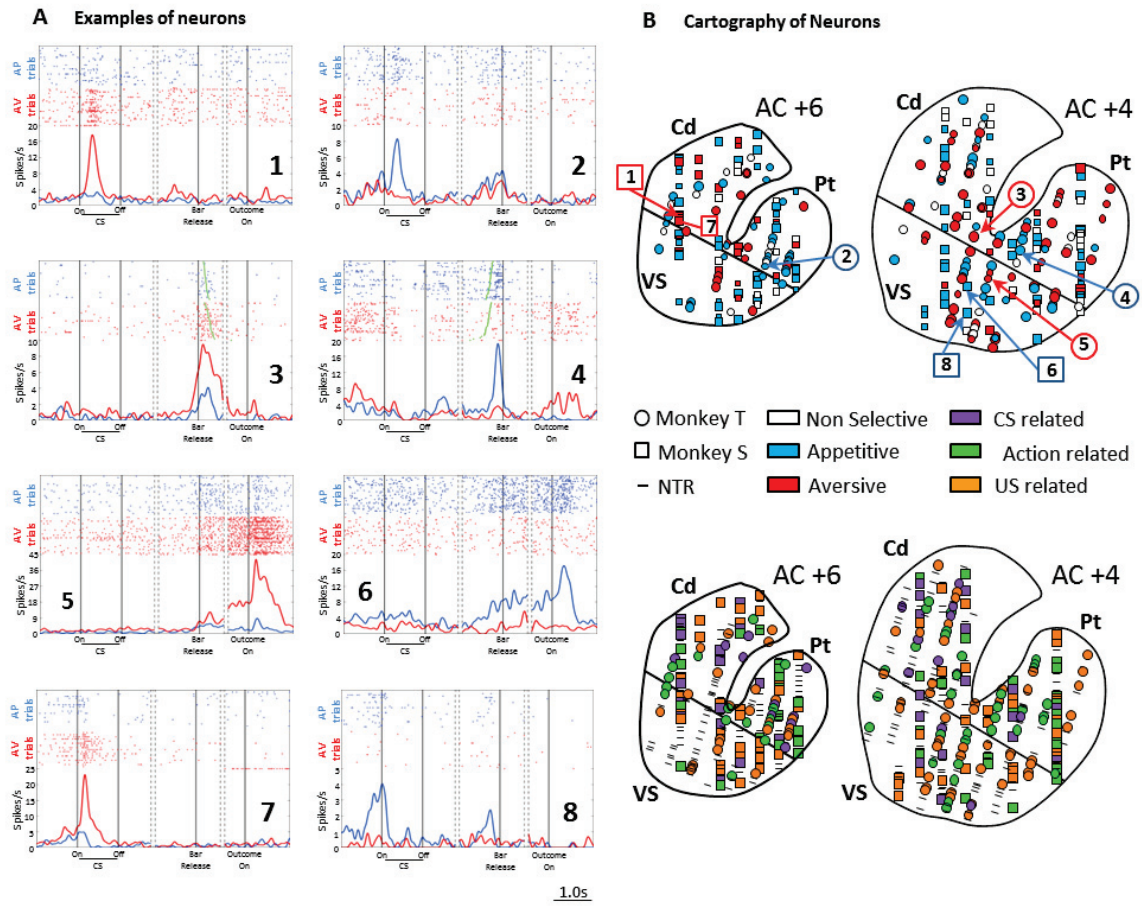
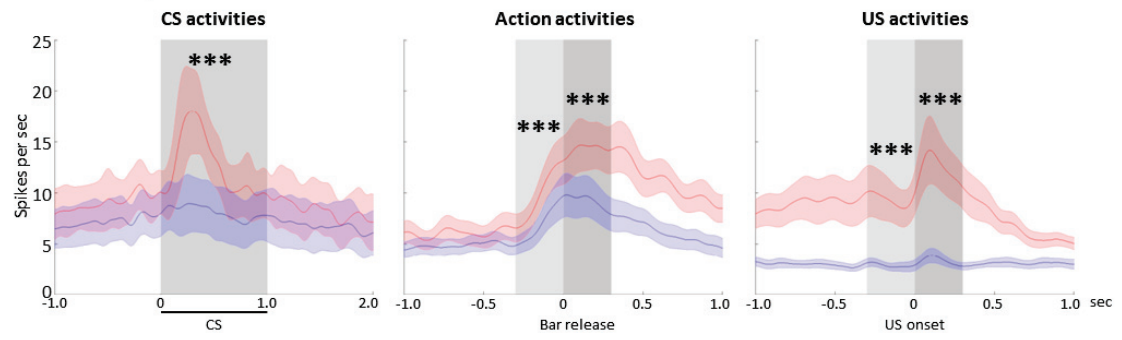


Figure 2

A Aversive Population



B Comparison between Aversive and Choice context

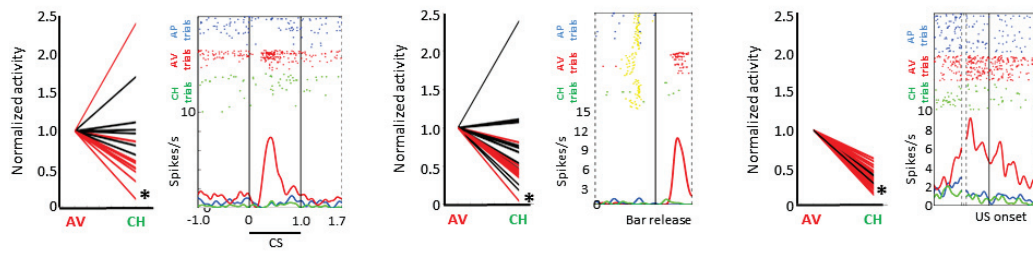
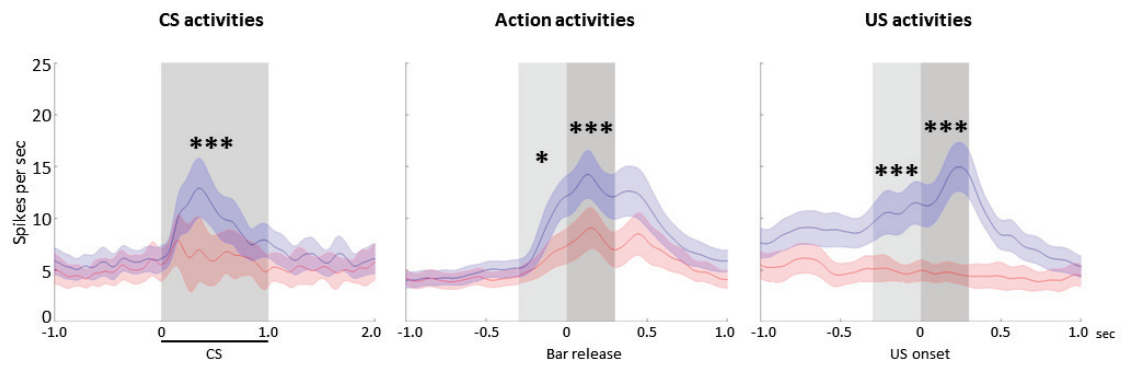


Figure 3

A Appetive Population



B Comparison between Appetitive and Choice context

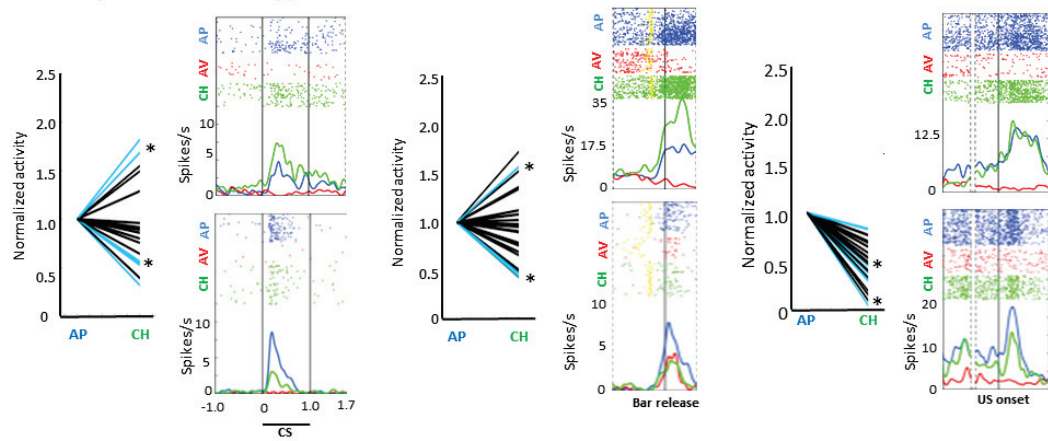


Figure 4

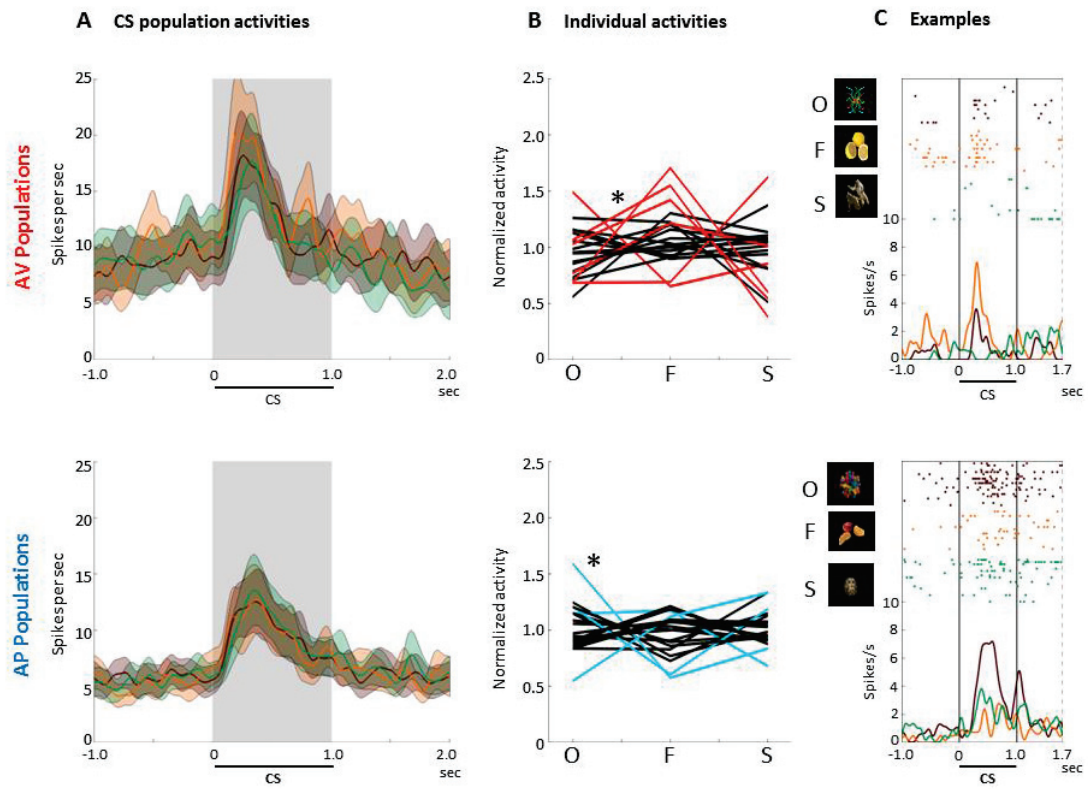
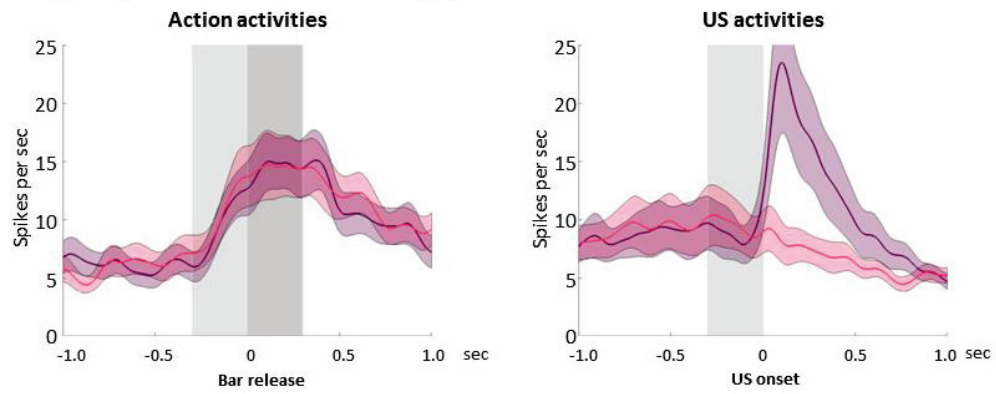


Figure 5

A Approach/Avoidance related activities in AV populations



B Comparison between avoidance and approach behavior in aversive context

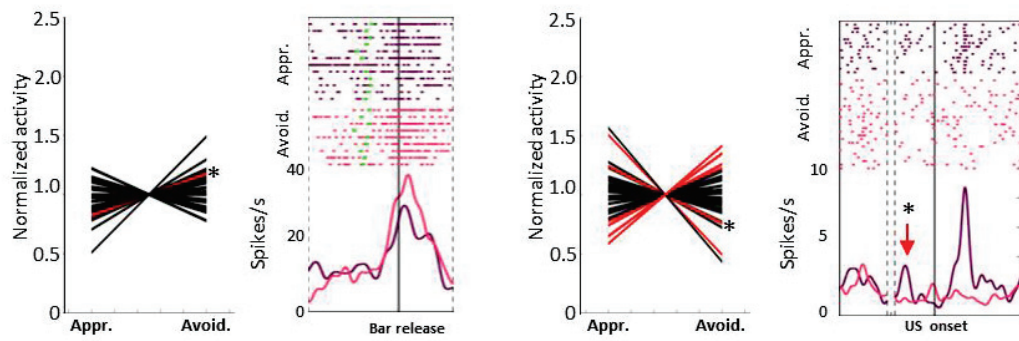


Figure 6

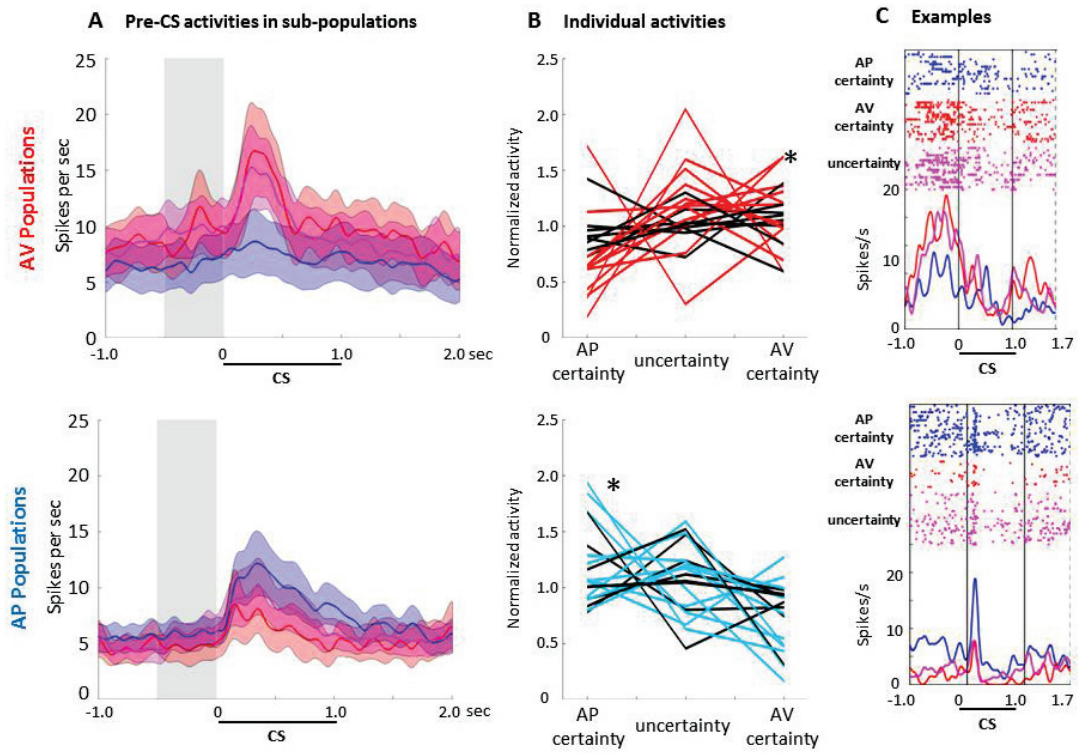


Figure 7

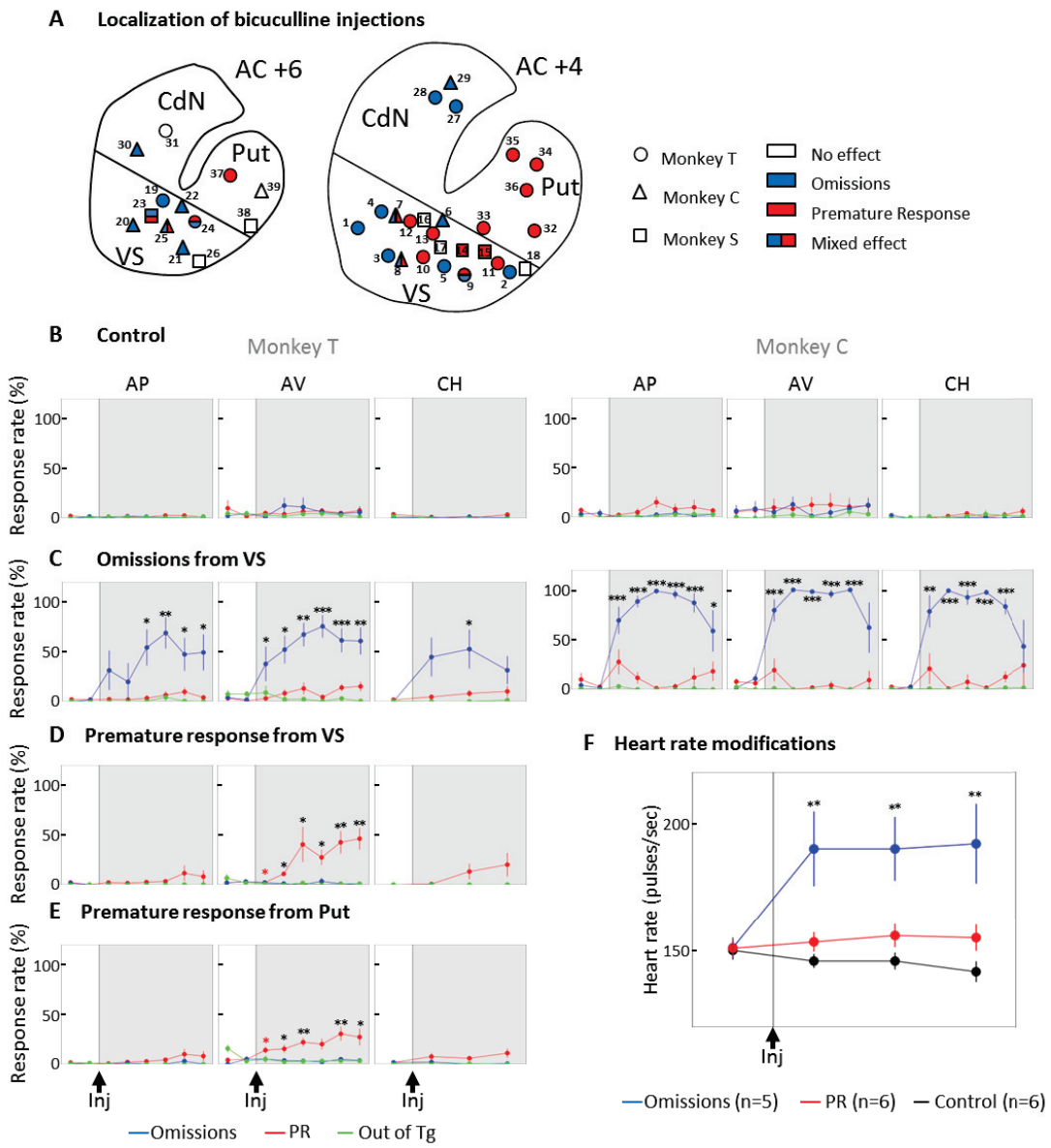
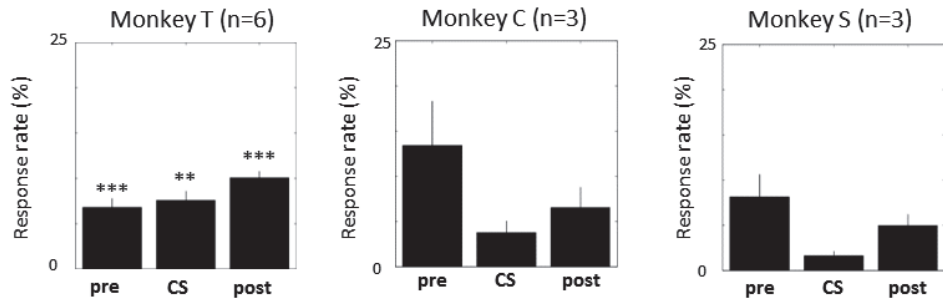


Figure 8

A Period of Premature Responses in aversive trials



B Performance, Lateralization and Guiding influence comparisons

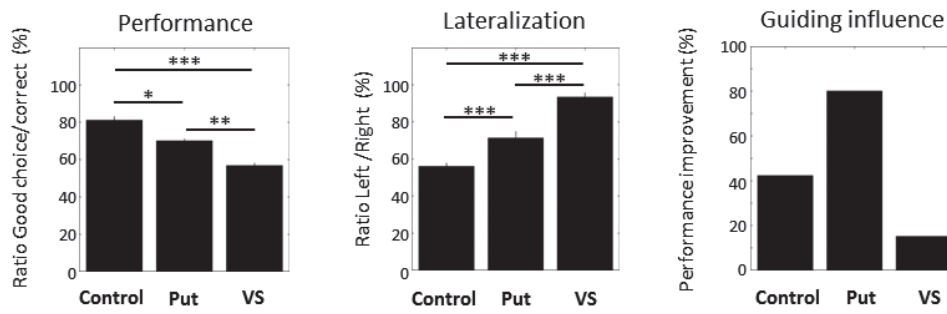
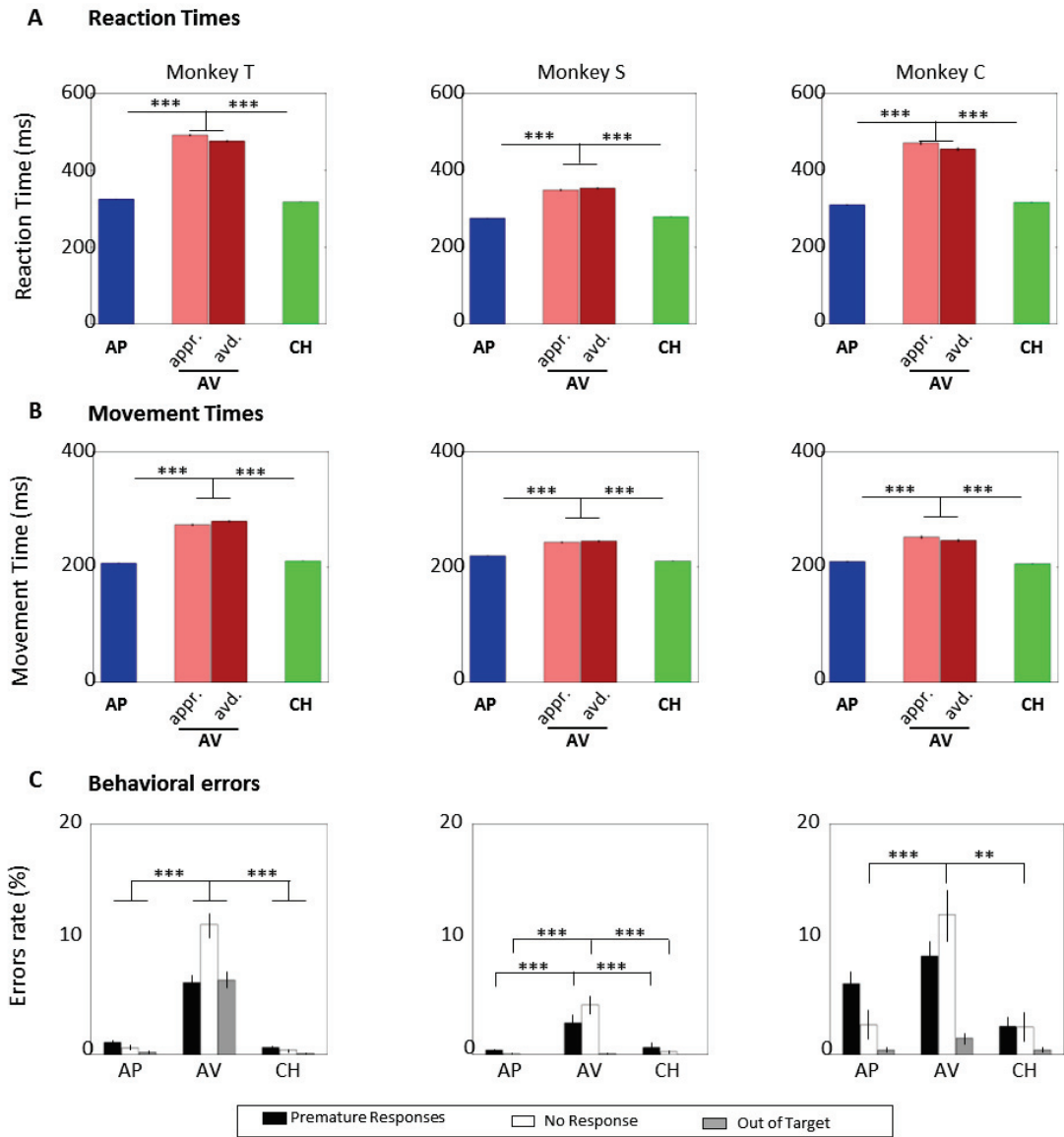


Figure 9



Supplemental 1

Etude 2 : Ventral pallidum encodes aversive information and controls active avoidance behavior

Cette étude porte sur le pallidum ventral. Vous trouverez en premier lieu l'étude même puis, à la suite, les informations supplémentaires mentionnées dans l'étude.

Ventral pallidum encodes aversive information and controls active avoidance behavior.

Yosuke Saga^{1,*}, Augustin Richard¹, Véronique Sgambato-Faure^{1,2}, Eiji Hoshi^{3,4}, Philippe N. Tobler⁵, and Léon Tremblay^{1,2,*}

¹Centre de Neurosciences Cognitives, UMR-5229 CNRS, 67 Boulevard Pinel 69675, Bron, Cedex, France

²Université Claude-Bernard Lyon 1, 69100, Villeurbanne, France

³Frontal Lobe Function Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo 156-8506, Japan

⁴Japan Science and Technology Agency, CREST, Tokyo 102-0076, Japan

⁵Laboratory for Social and Neural Systems Research, Department of Economics, University of Zurich, CH-8006 Zurich, Switzerland

*Corresponding authors:

Dr. Yosuke Saga and Dr. Léon Tremblay

Centre de Neurosciences Cognitives,

UMR-5229 CNRS, 67 Boulevard Pinel 69675,

Bron, Cedex, France

Tel: +33 (0) 4 37 91 20 24

Email addresses: yosuke.saga@isc.cnrs.fr (Y.S.) and leon.tremblay@isc.cnrs.fr (L.T.)

Running Title: Ventral pallidum controls active avoidance

Abstract

Successful avoidance of aversive outcomes is crucial for the survival of animals. Although accumulating evidence indicates that indirect pathway in the basal ganglia is involved in aversive behavior, but the ventral pallidum (VP), which is an important component of this pathway, has so far been implicated primarily in appetitive behavior. In this study, we used single-cell recordings and bicuculline (GABA_A antagonist) injections to elucidate the role of the VP in the encoding of aversive events and in active avoidance. VP neurons were strongly modulated during an aversive delayed response task. Preferential activations of VP neurons occurred in relation the presentation of conditioned stimuli (CSs) predicted aversive outcome and during anticipation of the aversive outcomes. These activity patterns indicate that the VP is involved in encoding and maintaining CSs-induced aversive signals. Further, disturbance of VP activity by bicuculline injection increased the number of error trials in aversive trials, in particular the subjects released the response bar prematurely, showed no response at all or failed to avoid the aversive outcome. Together, these results suggest that the VP plays a central role in adaptively transforming CS-induced negative motivation into action to avoid aversive outcomes.

Keywords:

Active avoidance, anxiety, aversive information processing, non-human primate, ventral pallidum.

INTRODUCTION

The loss of regulation in avoidance behavior results in an inappropriate behavioral responses. For example, patients with anxiety-related disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and obsessive compulsive disorder (OCD), show excessive avoidance behaviors and loss of adaptive anxiety regulation (Stein and Paulus, 2009; Grupe and Nitschke, 2013; Gillan et al., 2014). By contrast, if animals do not take an appropriate action in aversive context, harmful results, such as facing fear, injury or death, would occur. Thus, adequate processing of an aversive event is crucially important for the survival (LeDoux, 2012a; LeDoux, 2012b). In a typical case, the avoidance of aversive events can be based on the anticipatory aversive events, which arises from learned associations between a conditioned stimulus (CS) and a subsequent aversive unconditioned stimulus (US).

The basal ganglia consist of a direct and an indirect pathway (Albin et al., 1989; DeLong, 1990), which appear to play complementary roles in action selection. While the direct pathway seems to be primarily involved in appetitive approach behavior, the indirect pathway may be more involved in aversive avoidance and in the inhibition of competing actions (Bateup et al., 2010; Hikida et al., 2010; Kravitz et al., 2012). The indirect pathway includes the external segment of the globus pallidus (GPe), which connects the striatum with output regions of the basal ganglia. It is therefore likely that the GPe plays an important role in implementing the functions of the indirect pathway. Given its connection with the ventral striatum (VS) (Parent, 1990; Parent and Hazrati, 1995b; Spooren et al., 1996; Smith et al., 1998), the ventral pallidum (VP), i.e. the ventral part of the GPe in particular may be involved in both appetitive and aversive behavioral functions implemented by the indirect pathway.

Human studies have identified components of the basal ganglia, such as the VS, as critical contributors to aversive as well as appetitive learning (Jensen et al., 2003; Nitschke et al., 2006; Delgado et al., 2009; Pohlack et al., 2012; Bolstad et al., 2013). Non-human primate studies using neuronal recording have primarily focused on the appetitive domain and consistently shown reward anticipatory activity in the VS (Hollerman et al., 1998, 2000) and the VP (Tachibana and Hikosaka, 2012). These human and non-human studies confirm that the basal ganglia, and particularly the interconnected VP and VS, translate positive motivation into appetitive action (Mogenson et al., 1980; Smith et al., 2009). On the other hand, local interference with VP function through the injection of bicuculline (a GABA_A

antagonist) induces stereotyped behaviors (i.e. repetitive finger biting and compulsive grooming), which could reflect an anxious state that underlies the avoidance behavior (Grabli et al., 2004). However, it has remained largely unclear whether and how the VP contributes to processing negative motivational states (CS-based anxiety and anticipation of aversive outcomes) for generating action to avoid an aversive outcome (avoidance behavior).

Using two variants of the delayed response task, we here investigated the hypothesis that the VP is involved not only in appetitive behavior, but also in aversive behavior, particularly active avoidance. Bicuculline injections induced non-adaptive avoidance behavior (i.e. escape behavior), and increase of the heart rate, especially when the monkeys anticipated an aversive outcome. Moreover, using single-cell recording, we found that VP neurons were modulated not only by appetitive events, but also by aversive ones, particularly during the presentation of an aversive CS and during the anticipation of aversive outcomes. These results revealed that the VP plays a crucial role in active avoidance in aversive contexts. Moreover, they suggest that the disinhibition of the indirect pathway by strong activation of VP neurons may enhance the encoding of aversive stimuli and the anticipation of aversive outcomes, resulting in increased anxiety-like states and escape behaviors, as found in patients with a variety of psychiatric disorders.

MATERIAL AND METHODS

A female rhesus monkey (*Macaca mulatta*, 5 kg; Monkey T) and a male fascicularis monkey (*Macaca fascicularis*, 4 kg; Monkey C) were used in this study. Animal care and housing were in accordance with National Institutes of Health guidelines (1996) and the recommendations of the European Communities Council Directive of 2010 (2010/63/UE) and the French National Committee (87/848).

Apparatus

During the experimental sessions, the monkeys sat in a chair with their head fixed. The experiments were conducted in a darkened room. A metal bar with a touch sensor was installed at waist level in front of the chair, which the monkeys could easily hold and release with their left hand. A 19-inch color video monitor equipped with a touch-sensitive screen was placed in front of the monkey (27 cm from the eyes). Eye movements, eye positions, and blinking were monitored at 120 Hz using an infrared eye-tracking system (resolution, 0.25° visual angle; DQW-1 version 1.20; ISCAN Inc.). Licking was detected whenever the tongue interrupted an infrared beam installed in the juice delivery system. The behavioral data and neuronal data were collected at 1,000 Hz with a Spike2 data acquisition system (Cambridge Electronic Design Ltd.). Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc.) and Scenario manager (Institut des Sciences Cognitives, Centre de Neuroscience Cognitive) software was used to control the behavioral task, along with solenoid valves that opened and closed the reward delivery system and the air-puff system. Single drops of 0.2 ml of apple juice served as a reward and were delivered via a small plastic hole placed in front of the monkey's mouth. Single puffs of air delivered at 2.0-bar served as punishment. They were directed to the left side of the monkey's face, including cheek and eye, and delivered through a tube with its opening set at a distance of 10–15 cm from the face.

Surgery

After the monkeys had learned the task, we implanted the head fixation system and a chamber to record neuronal activity. Aseptic surgery was performed under isoflurane anesthesia. Antibiotics and analgesics were used to prevent postsurgical infection and pain. Plastic and titanium screws were implanted in the skull, and the head fixation ring was attached using acrylic resin. Part of the skull over the right frontal lobe was removed, and a recording chamber was implanted to permit access to the anterior part of the VP and of the striatum. To measure heart rate during the task, we implanted a cardiac beat measurement instrument (Data Science International) under the left axillary skin in Monkey T.

Behavioral tasks

The delayed response tasks comprised a single-cue variant (Fig. 1A) and a dual-cue variant (Fig. 1B), which were presented in alternating blocks (see below). The appetitive and aversive single-cue tasks allowed us to separate approach-related activity from avoidance-related activity, whereas the dual-cue task enabled us to investigate the nature of the value signals processed by the anterior VP.

To start a trial in either task, the monkeys had to hold the bar with their left hand (Fig. 1A). A small white dot (starting point, visual angle of 0.4°) immediately appeared at the center of the screen. After 1.3 s, it was replaced by one (single-cue task) or two (dual-cue task) conditioned stimuli (CSs, visual angle of 11°). CSs were presented for 1.0 s either pseudorandomly on the left or right side (single-cue task) or on both sides (dual-cue task) of the touch screen. The CSs were appetitive or aversive, that is, they were associated with liquid reward or air-puff punishment as unconditioned stimuli (USs). After the CSs had disappeared, a random delay period of 1.5–2.0 s occurred.

Next, green square targets (visual angle of 12°) were presented for a maximum of 2.0 s on the left and right sides of the screen. In both tasks, monkeys had to select one of the two targets by touching the screen. In the single-cue task, selecting the target in the same position in which the CS had been presented corresponded to approach, whereas selecting the target in the other position corresponded to avoidance. The targets disappeared as soon as one of them had been selected. If the monkeys selected the target at the position where the CS had been shown, either the liquid reward (appetitive CS approached) or the air-puff (aversive CS approached) occurred after a random delay of 1.5–2.0 s. By contrast, if they selected the target at the other position, nothing happened, namely, the monkeys missed out on the opportunity to earn a reward (appetitive CS avoided) or successfully prevented an air-puff (aversive CS avoided). In the dual-cue task, the outcome associated with the CS that was presented at the selected target position was delivered. Thus, monkeys chose to approach or avoid in the single-cue task depending on the appetitive or aversive nature of the previously presented CS, and they selected the target that appeared in the position of the preferred CS in the dual-cue task. In both tasks, trials were separated by an intertrial interval (ITI) of 0.8–1.5 s. To maintain the motivation of the monkeys to perform in the single-cue task, the aversiveness of the air-puff had to be limited and aversive trials occurred only after appetitive trials, so that aversive trials were not repeated except in the case of error trials (incomplete trials).

Three different types of errors could occur. First trials in which monkeys released the bar prematurely, i.e. before CS presentation and during CS presentation, were categorized as premature responses. Second, trials in which monkeys produced no response at all during the 2-s target presentation were categorized as

omissions. The third error category consisted of trials in which monkeys touched outside of the target area. After a premature response, the trial was stopped and the CS(s) disappeared. In addition, after all three error types, an identical trial was started upon detection of the error and after a standard ITI.

To control for the possibility that anterior VP neurons respond to specific visual features, we used different CS images that we associated with the same outcomes. In particular, we used two sets of abstract object images, one set of food images, and two sets of social images (monkey faces and social interactions between monkeys). Different CS images were presented in groups of 10 trials. Monkeys viewed at least three sets of images per sub-block. The number of trials in a block was adjusted to the average performance level of each monkey. Specifically, a block of the dual-cue task consisted of 30 trials (for Monkey C) or 40 trials (for Monkey T). A block of the single-cue task consisted of 35 trials (for Monkey C) or 50 trials (for Monkey T). In the single-cue task, 60% (i.e. 21 or 30) of the trials were appetitive and 40% (i.e. 14 or 20) were aversive. In order to implement these proportions, no more than two appetitive trials were presented consecutively in the single-cue task. Thus, in the single-cue task, the monkeys were able to predict with certainty that the next trial will be appetitive after an aversive trial; and that the next trial will be aversive after two consecutive appetitive trials, but they were uncertain about the next trial after an appetitive trial that was preceded by an aversive trial.

Physiological recordings

Neuronal activity was recorded using epoxy-insulated tungsten microelectrodes (FHC Inc.; resistance: 2–4 M Ω at 1 kHz) inserted into the brain through a 23-gauge guide tube that penetrated the dura mater. A mechanical microdrive (NAN-A, Nan Instruments Ltd.) was used to move the electrode in micrometer steps. Single-unit potentials were amplified using a multichannel processor (Plexon Inc., Dallas, TX, USA).

To approximately localize the anterior pallidum in each monkey, we acquired magnetic resonance (MR) images (1.5 T, Sonata; Siemens) of the brain and the recording chamber (Fig. S1). The MR images provided us with an estimate of the location and depth of the pallidum with respect to the cortical surface and of the structures that the electrode would pass through before reaching the VP. We used a grid system, which allowed us to access the VP in intervals of 1 mm. The VP was investigated at AC+1 and AC0. The average spontaneous activity of task-related neurons was 22.9 ± 13.6 spikes/s, in agreement with previous reports (Tachibana and Hikosaka, 2012), allowing us to distinguish them from the lower-baseline-activity neurons of other structures, such as the striatum. During the experiments, the AC could be identified as a

silent region, which was the primary landmark for separating dorsal and ventral parts of the anterior pallidum.

Bicuculline microinjections

Bicuculline or saline was injected into the VP with a 30-gauge cannula tube connected to a 10- μ l microsyringe (Hamilton). Each injection consisted of 1.5 μ l of sterile bicuculline methiodide (Sigma) at a concentration of 15 μ g/ μ l (29.5 mmol/l; Grabli et al., 2004) or saline (Aguettant). Prior to initiating the injection experiments, we roughly checked the position of the striatum and anterior pallidum (Fig. S1). Subsequently, VP neurons were identified several times along with confirming the dorsal border and the ventral border of the anterior pallidum based on the higher baseline firing rate of VP neurons (Fig. S1A). The precise injection sites were based on the locations at which we had recorded task-related activities. Once the cannula arrived at the target position, the monkeys performed a pre-injection session (two sets of 35–50 trials of the single-cue task and 30–40 trials of the dual-cue task). Next, an experimenter entered the experimental room and injected bicuculline or saline at a speed of 1.0 μ l/min and in steps of 0.5 μ l. In order for the substance to influence neuronal activity, behavioral testing continued only 5 minutes after the end of the injection. We assessed performance in the behavioral task for at least an hour. During this time, the cannula was left at the injection site to minimize leakage outside of the target structure and to prevent the backflow of substances. Injections were performed two times per week at most. The remaining schedule was allotted to neuronal recording or a behavioral control session without recording.

Data analysis

Behavioral analysis

To quantify behavioral performance during both injection and recording sessions, we counted how often the monkeys showed approach, avoidance, or one of the three error types (premature responses, omissions, and touching outside of the target area). To fully characterize how bicuculline affected premature responses, we classified them into two subgroups, depending on when in the trial they occurred: (1) pre-CS, if the monkeys released the bar already during presentation of the starting point at the beginning of a trial, and (2) peri-CS, if the premature bar release occurred during CS presentation.

In addition, we analyzed reaction time (RT), movement time (MT), and spatial response bias. The RTs and MTs were calculated as the times intervals from target onset to bar release, and from bar release to touching of the screen, respectively. The spatial response bias was determined separately for each context (appetitive and aversive) and task (single-cue and dual-cue), and separately for control sessions (pre-injection) and injection sessions. It was calculated as follows: (number of left responses - number of right responses) / (number of left responses + number of right responses). Please note that responses to the right

are ipsilateral to the injection, whereas responses to the left are contralateral to the injection. A bias of 1 means that the monkeys went left/contralateral on all trials, 0 means they responded evenly, and -1 means that they went right/ ipsilateral on all trials.

Blinking

To estimate how much the monkeys anticipated the aversive outcome (air-puff), we calculated the number of blinks. We used the vertical component of the eye movement trace to detect blinks (Matsumoto and Hikosaka, 2009b). Specifically, we set a threshold and calculated downward movement of the eyelid during pre-CS presentation. We defined a blink as crossing the threshold within 500ms and calculated how many times the eyelid crossed the threshold. Blinking was analyzed for both the whole task period and especially for the 500 ms before US delivery because monkeys could estimate the time of the air-puff based on the time they touched the target.

Licking

To determine how much the monkeys anticipated the appetitive outcome (liquid reward), we measured predictive licking behavior. Specifically, we counted the number of times the tongue interrupted the infrared sensor during the 500 ms before the time of US delivery.

Heart rate

Heart rate was assessed with an electrocardiogram and corresponded to average beats per minute (bpm) in single-cue and dual-cue tasks, during control sessions and injection sessions.

Neuronal analysis

The activity of neurons was first plotted by spike density functions and histograms (Gaussian kernel, $\sigma = 10$ ms). Only completed trials were kept in the database (i.e. trials in which the monkeys touched one of the target on the screen within 2 sec after target onset). Moreover, we excluded neurons with unstable recording or insufficient trials (fewer than eight trials both for appetitive and aversive trials in the single-cue task) from further analysis.

To characterize how VP neurons are modulated by different events within a trial, the activity was assessed in distinct 200-ms periods. In particular, we analyzed pre-CS activity in the 200-ms period before CS appearance, CS activity in the 201-400-ms period after CS presentation, target expectation activity in the 200-ms period preceding the presentation of the target, movement-related activity in the 200-ms period before the monkeys touched the target, US expectation activity in the 200-ms period prior to US delivery,

and US receipt activity in the 51–250-ms period after the aversive US and the 201–400-ms period after the appetitive US (air-puff responses were typically more rapid than the responses to a liquid reward (see also Matsumoto and Hikosaka, 2009).

To detect differential encoding of aversive and appetitive information in the VP, we performed three-way ANOVAs ($p = 0.01$) using the following factors for the single-cue task: motivational context (appetitive vs. aversive), image (abstract images vs. food vs. social), and position (left vs. right). On the basis of this analysis, activity in each period was classified into one of three categories: (1) context-selective (Context < 0.01 ; Image ≥ 0.01 ; Position ≥ 0.01); (2) image-selective (Context ≥ 0.01 ; Image < 0.01 ; Position ≥ 0.01); (3) position-selective (Context ≥ 0.01 ; Image ≥ 0.01 ; Position < 0.01).

To precisely characterize the activity of VP neurons during the pre-CS period, we grouped trials according to three situations, i.e. uncertainty about the next trial (uncertainty), certainty of the next trial being appetitive (appetitive certainty), and certainty of the next trial being aversive (aversive certainty). These situations were compared with two-tailed t-test ($p < 0.01$, Bonferroni-corrected). The VP neurons were classified into three different categories in which the following criteria were fulfilled: (1) uncertainty vs. appetitive certainty < 0.01 ; (2) appetitive certainty vs. aversive certainty < 0.01 ; (3) uncertainty vs. appetitive certainty < 0.01 AND appetitive certainty vs. aversive certainty < 0.01 .

RESULTS

We tested the behavioral effects of bicuculline by injections into the VP with two different tasks (Figs. 1A and B). Subsequently, to characterize the temporal profile of aversive responses in the VP, we recorded the activity of VP neurons. In the single-cue task, we presented only one CS in each trial. The CS was used as a predictor of either an appetitive outcome or an aversive outcome. The monkeys could then select whether to approach or avoid the CS (Fig. 1A, single-cue task). In the dual-cue task, we presented both appetitive and aversive CSs, which allowed us to characterize the precise nature of CS-induced activity in the VP (Fig. 1B, dual-cue task).

Behavioral results

Both monkeys learned about the meaning of the different CSs and performed consistently in the different tasks (Fig. 1). We first counted the number of completed trials and incomplete trials (error trials). The monkeys completed more than 98% of the appetitive trials in the single-cue task and of all trials in the dual-cue task. By contrast, they completed 92 ± 11 % (mean \pm sd; Monkey C) and 81 ± 13 % (Monkey T) of the aversive single-cue trials, resulting in a significant difference between the aversive single-cue trials and both the appetitive single-cue trials and the dual cue trials, $p < 0.05$, two-tailed t-tests. Among the completed trials, the predominant behavior was approach in the appetitive single-cue trials in the appetitive single-cue trials (more than 95% of the completed trials, Table1, Fig. 1C: Appetitive) and in the dual-cue task (Fig. 1C: Dual-cue). On the other hand, the monkeys avoided the target associated with an aversive US in about 60% of the completed trials in the aversive single-cue trials (Fig. 1C: Aversive, $p < 0.03$, binomial test for difference from 50%), resulting in significantly different proportions of approach and avoidance between appetitive and aversive single-cue trials ($p < 0.01$, chi-square test), but not between the appetitive single-cue trials and the dual-cue trials ($p > 0.05$, chi-square test). Thus, as would be expected, the monkeys primarily approached appetitive targets and avoided aversive ones.

On the basis of the proportions of approach and avoidance responses, one may ask whether the aversive cue was processed at all and whether aversive single-cue trials were simply less appetitive than appetitive ones. We therefore performed a more detailed analysis of incomplete trials (errors), response timing, and licking and blinking behaviors. We classified the errors into three different types: premature response, touching outside of the target, and omission (see Materials and Methods). Both monkeys showed significantly more errors in aversive single-cue trials than in appetitive single-cue trials and in dual-cue trials, irrespective of error type, except for omissions in Monkey C (premature responses, mean \pm SEM: Monkeys T/C $5 \pm 1\%/5 \pm 1\%$, both $p < 0.01$; outside of the target: $7 \pm 1\%/ 2 \pm 1$, both $p < 0.05$; omissions: $7 \pm 1\%/ 1 \pm 0.2\%$, $p < 0.01$ in Monkey T, but $p > 0.05$ in Monkey C, two-tailed t-tests). Please

note that all of these errors were non-adaptive because the monkeys had to perform an identical trial again whenever they made an error in a trial.

The reaction times (RTs) and movement times (MTs) in aversive single-cue trials were significantly longer than those in appetitive single-cue trials or dual-cue trials, irrespective of approach or avoidance behavior (Figs. 2A and B, $p < 0.001$, for RTs in both monkeys; $p < 0.001$ for MTs in Monkey T, $p < 0.05$ for MTs in Monkey C, two-tailed t-tests). Thus, the monkeys discriminated among the different outcomes. Furthermore, both monkeys showed significantly more licking during the outcome anticipatory period (i.e. reward delay) in both the appetitive single-cue trials and the dual-cue trials compared with the anticipatory period in the aversive single-cue trials (Fig. 2C, $p < 0.01$ in comparison with appetitive trials and dual-cue trials, two-tailed t-tests). Finally, both monkeys showed significantly more blinking in aversive single-cue trials when they approached an aversive target than when they avoided it during the outcome anticipatory period (Fig. 2D, $p < 0.01$, two-tailed t-tests for appetitive single-cue trials and dual-cue trials), indicating that the monkeys anticipated different outcomes. Together, these behavioral results suggest that the monkeys processed aversive single cues, that they processed these cues differently from appetitive single cues and from the dual-cue task, and that they anticipated different outcomes depending on whether they approached or avoided aversive single cues.

Bicuculline microinjections into the VP disturb avoidance behavior

To examine how the VP contributes to the control of avoidance (and approach) behavior in aversive (and appetitive) contexts, we injected bicuculline into the VP (1.5 μ l, concentration of 15 μ g/ μ l) while the monkeys performed the tasks. Following previous studies (Grabli et al., 2004; Tachibana and Hikosaka, 2012), we used the anterior commissure (AC) as a landmark for separating of the VP from the dorsal pallidum in the ventro-dorsal direction (Fig. 1). We made 12 bicuculline injections in the VP ($n = 7$ in Monkey T, and $n = 5$ in Monkey C) at three different AP levels, i.e. 1mm anterior to the AC (AC+1), at AC, and 1mm posterior to the AC (AC-1, Fig. 3A). Before injection, performance was similar as in the recording sessions. Moreover, after the injections, the monkeys showed no significant increase in the rate of touching outside of the target ($p > 0.05$, two-tailed t-tests) (Fig. 3D). These data indicate that sensory motor processes were largely unaffected.

Importantly, bicuculline induced a variety of behavioral effects 5-25 min after injection (ten sessions; Fig. 3A, red sites), or 25-45 min after injection (two sessions, Fig. 3A, yellow sites). In particular, compared to before injection, the number of incomplete trials was significantly increased after bicuculline injections especially in aversive single-cue trials (Figs. 3B and C, $p < 0.05$, compared with appetitive single-cue

trials and dual-cue trials, two-tailed t-tests). Thus, the bicuculline injections significantly increased the number of errors in aversive single-cue trials.

The increase in incomplete trials after bicuculline in the VP was primarily due to an increase in premature responses (Table 1, Figs. 3D and E). Premature responses increased most strongly in aversive single-cue trials ($p < 0.001$ in Monkey T, $p < 0.005$ in Monkey C, two-tailed t-tests compared with pre-injection sessions). In the dual-cue task, they significantly increased in Monkey T ($p < 0.05$, two-tailed t-test, compared with pre-injection sessions) but not in Monkey C ($p = 0.167$, two-tailed t-test). Both monkeys showed also a moderate increase in premature responses in the appetitive single-cue trials (Fig. 3D; appetitive single-cue task), which was significant in Monkey C ($p < 0.05$) and significant only during 25-45min after injection in Monkey T ($p < 0.05$, two-tailed t-test). The omissions in aversive single-cue trials increased primarily in Monkey C ($p < 0.02$, two-tailed t-test; Monkey T: $p = 0.789$, two-tailed t-tests).

Interestingly, both monkeys showed a reduction of successful avoidance behavior in aversive single-cue trials (Table 2, $p < 0.01$ in Monkey T, $p < 0.03$ in Monkey C, two-tailed t-tests), but no significant change in approach behavior in appetitive single-cue trials ($p = 0.0892/ 0.1995$ in Monkey T and C, two-tailed t-tests). Thus, bicuculline impaired the avoidance of aversive outcomes and increased the number of premature responses and omissions, particularly in aversive single-cue trials.

During the injection experiments, we also observed that the monkeys chose the target presented on the left side (contralateral to the injection sites), more often than the target presented on the right side, especially in aversive single-cue trials (spatially biased response to the contralateral side; Fig. S2; $p < 0.01$, two-tailed t-tests compared with pre-injection sessions in both monkeys). Although significant spatial responses biases were seen also in appetitive single-cue trials in Monkey C ($p < 0.03$ in Monkey C, $p = 0.0501$ in Monkey T, two-tailed t-tests), as well as in dual-cue trials ($p < 0.03$ in Monkey T, but $p = 0.1427$ in Monkey C), the spatial bias was significantly stronger in aversive single-cue trials than in appetitive single-cue trials (Fig. S2; $p < 0.001$ in Monkey T, $p < 0.02$ in Monkey C, two-tailed t-tests).

In separate control sessions, we made Bicuculline injections into the internal segment of the globus pallidus (GPi, Fig. 3A, three injections) or saline injections into the VP (six injections; four in Monkey T and two in Monkey C). In these injections we observed few premature responses and omissions and little spatial bias (Figs. 3D and E: Control), indicating that the increase in these behaviors was specific to the abnormal activity increase that was induced by injecting bicuculline into the VP.

Together, the behavioral effects suggest that bicuculline into the VP increased unsuccessful attempts to avoid an aversive outcome, particularly in a context that could lead to an aversive outcome.

Bicuculline microinjections into VP increase non-adaptive avoidance of aversive outcome

One of the more remarkable effects of bicuculline injections into the VP were the increased premature responses particularly in aversive single-cue trials. These premature responses could reflect excessive anticipation of aversive CSs (in the pre-CS period) and/or enhanced reaction to aversive CSs (in the peri-CS period). To assess these possibilities, we analyzed the timing at which these premature responses occurred and found that they occurred during all phases (Figs. 3F and G), specifically for aversive single-cue trials as compared to appetitive single-cue trials and to dual-cue trials ($p < 0.02$, two-tailed t-tests).

Given these findings, an obvious follow-up issue is how the monkeys can possibly know about the upcoming CS and make more premature responses before an aversive CS, given that they have not even seen the CS yet. When the monkeys failed to make a correct response (i.e. incomplete a trial), an identical trial was repeated. Thus, after an error trial, the monkeys could predict the next trial. We therefore expected that the increased prevalence of premature responses during the pre-CS period of aversive single-cue trials would be due to an increased prevalence of committing premature responses after a previous error, and we found that this was indeed the case. Figure 3H shows that, with bicuculline injections, consecutive premature responses were observed significantly more frequently than in the pre-injection sessions ($p < 0.01$ in Monkey T, $p < 0.05$ in Monkey C, two-tailed t-tests). It is worth noting that these consecutive premature responses were non-adaptive because they prevented the monkeys from performing trials with appetitive outcomes.

Lastly, we measured the heart rate of Monkey T while this monkey was performing the tasks during the injection sessions. The baseline heart rate was 142 ± 9 bpm (mean \pm sd) and increased after injection 151 ± 11 , 164 ± 15 , and 178 ± 24 bpm (Figure 3G, after injection 5-25min, 26-45 min, and 46-65 min, respectively). Thus, in bicuculline sessions, the heart rate gradually increased ($p = 0.0134$, and 0.0067 , two-tailed t-tests, injection after 26-45 min and 46-65min, $n = 6$), but not in saline injection sessions ($p > 0.1$, two-tailed t-test, $n = 3$). The time course of the heart rate increase correlated positively with the number of premature responses ($r = 0.3174$, Pearson's correlation, possibly reflecting increased anxiety and anticipation of aversive events). Together, these results suggest that hyperactivation of the VP by bicuculline injection induced aberrant avoidance behavior (i.e. premature responses and omissions), that should normally be controlled in order to appropriately execute active avoidance.

VP neurons process both aversive and appetitive events

The bicuculline injections showed that abnormal activity in the VP induces monkeys to escape aversive situations by committing more errors and completing fewer. These results raise questions about how VP

neurons encode aversive and appetitive information and whether neuronal activity in the VP contributes to adaptive behavior in different motivational tasks. Because excessive CS related activity and US-anticipatory activity could contribute to aberrant behavioral reactions to the CS and to inappropriate prediction of negative events, we expected that VP neurons should show strong activity related to aversive CSs and to the anticipation of aversive USs.

We recorded 162 neurons ($n = 76$ in Monkey T, $n = 86$ in Monkey C) in the VP with stable isolation and sufficient trials to analyze. In the posterior-anterior direction, the recording sites ranged from the level of AC+1 to AC0 (Figs. 5C and F, and Fig. S1). To examine whether and how VP neurons respond in the two different types of single-cue trials, we first analyzed all of the recorded neurons by a three-way ANOVA ($p < 0.01$), using the three factors (aversive/appetitive, image, and position, *Materials and Methods*). We found that the majority of neurons responded differently in aversive compared to appetitive single-cue trials (Table 3). A smaller number of neurons showed differential activity for the factors image and position. Hereafter, we therefore focus on the neurons modulated by aversive or appetitive task events.

To avoid aversive outcomes and approach appetitive outcomes, the monkeys were required to discriminate CSs and to appropriately choose one of the targets. We first analyzed neuronal activity in the CS period (201–400 ms after CS appearance; *Neuronal analysis*) because the monkeys should discriminate between CSs during this time period. Interestingly, more than 75% of CS-related VP activity ($n = 40/53$; Table 3) distinguished between aversive and appetitive single-cue trials. We therefore classified neurons as aversive-preferring if their activity was stronger in aversive single-cue trials than in appetitive single-cue trials, and vice versa for appetitive-preferring neurons. Out of 40 neurons, 25 (63%) were appetitive-preferring, showing excitation to an appetitive CS and suppression to an aversive CS (Figs. 4A and 5A). The remaining 15 (37%) neurons were aversive-preferring and showed the opposite response pattern (Figs. 4B and 5B). These neurons were distributed similarly across the medio-lateral and dorso-ventral extent of the VP (Fig. 5C). These findings suggest that the VP also responds to aversive events and that it discriminates between CSs based on their appetitive or aversive associations.

Given that aversive single-cue trials primarily elicit avoidance whereas appetitive single-cue trials primarily elicit approach, we next investigated whether differences arising from these different behavioral responses would explain the activity of VP neurons. We therefore replaced the appetitive/aversive factor with an approach/avoidance factor and again performed a three-way ANOVA ($p < 0.01$) with the three factors behavior (avoidance/approach), image, and position. This analysis was limited to aversive single-cue trials because the monkeys predominantly chose approach behavior in appetitive single-cue trials. Of

the neurons showing CS-related activity, none was modulated by avoidance versus approach, and only one movement-related VP neuron showed such modulation. Thus, VP activity in the CS period appears to represent the appetitive or aversive nature of stimuli rather than the choice of the subject.

Anticipation and processing of USs is crucial for the appropriate preparation and response to positive and negative outcomes. We found VP neurons showing US-anticipatory activity or US receipt activity (pre-US period: 200 ms prior to outcome delivery, i.e. after monkeys made a decision and were waiting for the outcome; Figs. 4C and D; for US-receipt activity: *Supplemental Text 1*). Forty-two (26%) neurons showed US-anticipatory activity, which was either aversive-preferring or appetitive-preferring (Figs 5D and E). Thus, the VP encodes the anticipation of aversive and appetitive outcomes with excitatory and inhibitory activities.

Although US-anticipatory activity typically became differential for the appetitive or aversive nature of the outcome after the monkeys touched the screen, some neurons discriminated even earlier. Among the 40 neurons showing CS-related activity in the single-cue task, 10 (25%) also showed differential US-anticipatory activity. The VP neurons encoding appetitive or aversive information showed more CS-related activity and US-anticipatory activity than movement-related activity (both $p < 0.03$, chi-square test). These results indicate that VP neurons anticipated both aversive and appetitive outcomes. Moreover, some of them encoded the upcoming outcome even before the monkeys selected one of the two targets and the responses were not movement-related.

Given that the monkeys were presented with a single or two cues and could either approach or avoid in every trial, the question arises of whether the CS-related activity of VP neurons reflects the value difference between the two alternatives (i.e. the value of the decision) or the value of the selected alternative (i.e. the value of the chosen outcome). To dissociate decision value coding from chosen value coding, we compared neuronal activity in the single-cue and dual-cue tasks. In the dual-cue task, the decision value is larger than in appetitive trials of the single-cue task, whereas the chosen value (one drop of juice) is the same in both cases. Thus, a chosen value neuron should not show a significant difference in activity between these two cases whereas a decision value neuron should show a significant difference. Moreover, the chosen value is lower when the aversive outcome is avoided in aversive single-cue trials than when the same outcome is avoided in dual-cue trials, where the chosen alternative leads to a drop of juice rather than no outcome. Thus, a chosen value neuron should show a significant activity difference for these two cases. Among 40 CS related neurons, 38 neurons were recorded in both the single-cue and the dual-cue task. Out of the 38 neurons with CS-related activity, 19 (50%) fulfilled both requirements for

chosen value coding ($p < 0.01$, two-tailed t-test, Bonferroni-corrected). Accordingly, the activities of these neurons were similar for the appetitive single-cue trials and the dual-cue trials, but different for the aversive single-cue trials (Figs 5A and B, right panels). While the activity of two (5%) neurons reflected decision value, 9 neurons were commonly excited or inhibited by both aversive and appetitive events, possibly reflecting salience (*Supplemental Text 2*).

A similar preference for chosen value coding was evident for US-anticipatory activity (Figs. 5D and E, right panels). Among 42 neurons with activity related to US anticipation, 23 (58%) fulfilled the requirements for chosen value coding, while no neuron fulfilled the requirement for decision value coding. Thus, in choice situations, VP neurons appear to encode predominantly the chosen value rather than the decision value.

VP activity reflects aversive certainty and uncertainty

VP neurons showed CS-related activity and US-anticipatory activity. However, activity at these time points cannot relate to premature responses during the pre-CS period and to consecutive premature responses, which were enhanced by bicuculline. The monkeys made these premature responses particularly when they were certain that an aversive trial would be the next trial, as evidenced by consecutive errors in aversive single-cue trials. We therefore investigated whether a subpopulation of neurons predicts the nature of the next trial or is modulated in the pre-CS period by uncertainty about the next trial. To do so, we took advantage of our task design in which aversive single-cue trials were never repeated (Fig. S3), except after an error. In addition, appetitive single-cue trials were repeated at most once due to the need to balance the numbers of appetitive and aversive single-cue trials. These features of the task allowed monkeys to predict that 1) an appetitive trial would follow an aversive trial (certainty of an appetitive trial), 2) an appetitive or an aversive trial would follow an appetitive trial that was preceded by an aversive trial (uncertainty) and 3) an aversive trial would follow two consecutive appetitive trials (certainty of an aversive trial).

To examine the impact of uncertainty and of aversive certainty relative to appetitive certainty on VP neurons, we compared their pre-CS period activity between situations 1) and 2) and between situations 1) and 3) (two-tailed t-test, $p < 0.01$, Bonferroni-corrected). This analysis revealed that 27 neurons (17%) out of 162 VP neurons exhibited a significant activity difference in the pre-CS period for these comparisons. Out of the 27 neurons, 11 (41%) showed a significant difference when comparing situations 1) and 2). Moreover, 7 (26%) neurons showed differential activity in situations 1) and 3), while nine (33%) showed a significant difference in both comparisons (Fig. 6A). Thus, VP neurons appear to be modulated by

uncertainty about the appetitive or aversive nature of the next trial as well as certainty about the aversive or appetitive nature of the next trial.

Finally, we classified neurons into those preferring aversive situations in the future and those preferring appetitive situations. Out of the 27 neurons, 17 (63%) were aversive-preferring, i.e. they showed higher activity in pre-CS period when the next trial possibly or certainly was aversive (Fig. 6A; single example of neuron in Fig. 6B). The remaining 10 (37%) neurons were appetitive-preferring, i.e. they showed higher pre-CS activity when the next trial certainly was appetitive (example neuron in Fig. 6C). Thus, a subpopulation of the VP was modulated by uncertainty and aversive certainty, which could underlie the generation of premature responses during the pre-CS period and consecutive premature responses after bicuculline injections. Without bicuculline, such activity could in principle reflect the appropriate level of aversive anticipation and thereby prevent aberrant avoidance.

DISCUSSION

Our mixed aversive and appetitive delayed response task in combination with bicuculline revealed that the VP plays a role in adaptive behavior. Bicuculline increased escape behavior (premature responses and omissions) particularly in aversive single-cue trials. Moreover, VP neurons showed substantial responses to aversive events, in addition to previously described responses to appetitive events. The responses rarely occurred to both types of motivational events, suggesting that there are distinct aversive-preferring and appetitive-preferring populations of VP neurons. It is conceivable that the aversive-preferring neurons underpinned the behavioral changes induced by the bicuculline injections.

Different behavioral response under different motivational contexts

In our delayed response tasks the monkeys chose one out of two options in each trial. In the appetitive single-cue and the dual-cue trials, they almost exclusively approached the CS associated with the appetitive US with high proportion. By contrast, in aversive single-cue trials, they mostly avoided the CS associated with air-puff (about 60% of complete trials). Importantly the monkeys avoided the aversive CS more often than chance, suggesting that the Air-puff was indeed aversive. Moreover, the monkeys showed more anticipatory blinking and incomplete trials but less anticipatory licking in aversive single-cue trials than in the other types of trials, indicating that they acquired different outcome anticipation (Fig. 2). These behavioral results are consistent with previous studies investigating aversive conditioning in monkeys (Paton et al., 2006; Belova et al., 2007; Joshua et al., 2009; Matsumoto and Hikosaka, 2009b, a; Morrison and Salzman, 2011).

To maintain task performance in the single-cue task, we had to limit the aversiveness of the air-puff. Thus, although the air-puff was aversive, it was not as aversive as the juice was appetitive, also in line with previous research (Matsumoto and Hikosaka, 2009b). Importantly however, the CS-related and US expectation responses of VP were typically opposite in aversive single-cue trials and appetitive single-cue trials. For example, if a neuron was activated by an appetitive CS, it was typically inhibited by an aversive CS. This response pattern reinforces the behavioral finding that air-puff was indeed aversive and excludes alternative explanations, such as generalization (Mirenowicz and Schultz, 1996) or higher-order conditioning (Tobler et al., 2003) of appetitive qualities to aversive trial events, although the possibility that the opposing responses reflect evidence for and against reward (Fiorillo, 2013) may warrant further research. In any case, the motivational significance of the appetitive and aversive events was processed with opposing responses by VP neurons, indicating that the VP may play a role in the translation of opposing motives into appropriate behavior.

VP dysfunction increases aberrant escape behavior in aversive contexts

The effects of bicuculline injections were relatively specific for aversive single-cue trials. Thus, general deficits in visual attention or motor control due to bicuculline are unlikely because the monkeys could still discriminate the CSs, execute actions to obtain rewards, and reach targets. Bicuculline is a GABA_A antagonist that blocks inhibitory striatal afferents and local inhibitory interneurons in the VP (Matsumura et al., 1995; Kita et al., 2004). Blocking these inhibitions (disinhibition of indirect pathway) disrupts information transmission, leading to continued and abnormally increased activity of VP neurons. From a methodological point of view, one may ask whether the bicuculline injections of our study arose from locally changed VP activity or from diffusion to other regions. Bicuculline injection into the VP increased the number of incomplete aversive single-cue trials significantly and primarily induced premature responses. Thus, the monkeys were less successful in appropriately completing aversive trials through CS-guided and target-induced avoidance. Previously, we demonstrated that increase activity after bicuculline injection in the anterior striatum (Worbe et al., 2009) and the GPe (Matsumura et al., 1995). Depending on injection volume and distance of the recording site from the injection site, these activity increases occurred 10-25 min after injection in both structures. Our current study demonstrated that bicuculline effects on behavior appeared mostly between 5-25 min. The majority of injections induced an initial effect within 10 min (data not shown), suggesting that our bicuculline effects are likely local. In addition, we also performed injections into the GPi, but found no effects, suggesting that the injection effects were limited to the VP.

Bicuculline may have left the animals in a state of hypersensitivity and abnormal anticipation of potential aversive events, which they tried to escape through premature responses or omissions. The bicuculline-induced increase in heart rate, a physiological marker of anxiety (Thayer et al., 2012), is in line with this notion and so is the shared temporal profile of increase heart rate and increased premature responses. This suggests that disinhibition of the indirect pathway or unbalanced activity between the direct and indirect pathway may change the internal physiological state and the behavioral expressions it engenders. These findings might explain why bicuculline injections into the VP increase spontaneous stress-related behavior such as compulsive grooming and finger biting (Grabli et al., 2004).

The presently found state of excessive anxiety or aversive anticipation in monkeys may share some characteristics with clinical anxiety. In humans, anxiety can induce hypervigilance, which involves excessive fear reactions to aversive stimuli as well as excessive aversive anticipation and avoidance behaviors (Nitschke et al., 2006). Hypervigilance can be seen in patients with anxiety disorders such as OCD and PTSD (Mogg and Bradley, 1998; Reinecke et al., 2001; Mathews and MacLeod, 2005; Bar-Haim et al., 2007). In our study, hypervigilance may explain the premature responses observed during the

CS presentation period in the aversive single-cue trials, and in dual-cue trials. We injected unilaterally, resulting in enhanced attention toward the contralateral side, which due to hypervigilance would have affected particularly aversive single-cue trials. In the dual-cue task, the aversive cue was presented in proximity to the appetitive cue and hypervigilance for aversive stimuli could have induced excessive reactions even in this context, which was normally perceived as appetitive by the monkeys. At the same time, the relative specificity of the injection effects for trials with aversive stimuli suggests that general deficits in visual attention or motor control due to bicuculline are unlikely. Accordingly, the monkeys could still discriminate the CSs, execute actions to obtain rewards, and reach targets in appetitive single-cue trials. By extension, and in-line with the clinical evidence, the effects of anxiety or hypervigilance were usually not strong enough in our study to counteract normal visuo-motor functions in the absence of aversive cues.

Premature responses occurred also in the pre-CS period, even before the monkeys saw the CS on the screen. Excessive anticipation of aversive events could provide an explanation, particularly when the monkeys were uncertain whether the next trial would be aversive. This interpretation is supported by increased consecutive premature responses in the pre-CS period (Fig. 3H) during bicuculline injections and by anticipatory activities of VP neurons during the pre-CS period, particularly when the next trial could be an aversive (Fig. 6). The findings may reinforce the intimate connection between anxiety and aversive uncertainty, which is a major characteristic of anxiety disorders (Grupe and Nitschke, 2013).

The fact that omissions were not increased in appetitive single-cue trials and in the dual-cue task argues against a general loss of motivation. Such apathetic states have been observed upon bicuculline injections into the lateral part of the VS in monkeys (Worbe et al., 2009) and in patients with lesions of the pallidum (Laplane et al., 1984; Laplane et al., 1989; Levy and Dubois, 2006). Instead, the omission behavior in aversive single-cue trials appears to be similar to the freezing reactions observed after amygdala perturbations in rodents (Maren, 2001), during a threat or fear of aversive outcomes (Choi et al., 2010; Lazaro-Munoz et al., 2011; Bravo-Rivera et al., 2014), or the strategy to not perform the task. The fact that we found fewer omissions than premature responses may suggest that omission response were just another means for the monkeys to escape from performing the task due to fear of an aversive outcome.

Functional imaging studies have shown that, when human subjects anticipate an aversive stimulus, the amygdala and the anterior insula are significantly activated (Simmons et al., 2004; Nitschke et al., 2006; Simmons et al., 2006). We know that these structures provide preferential inputs to the VS, which in turn

projects to the VP (Russchen et al., 1985; Chikama et al., 1997; Sgambato-Faure et al., 2014). Moreover, bicuculline injection into the VP of monkeys induces an increase of metabolic activities specifically in the amygdala and the anterior insula (Galineau et al., 2008). Together the VP appears to form an important component of a cortico-basal ganglia circuit that specializes in aversive encoding and anticipation and that can indirectly control the activity of the amygdala and the anterior insula, both of which are structures well known to be involved in aversive processing and associated behavioral expressions.

Ventral pallidum encodes aversive information

Our extracellular recordings confirmed previous findings of appetitive information coding by VP neurons (Tachibana and Hikosaka, 2012). Indeed, we found appetitive signals throughout the trial and even during the intertrial interval. However, we also found similarly extensive encoding of aversive information, which had been considerably less well documented by previous studies (Calder et al., 2007; Joshua et al., 2009). Indeed, the proportion of neurons encoding aversive information in our study was substantial (more than 38% of CS-related and 52% of anticipatory neurons) and the activation occurred primarily in response to aversive CSs and aversive outcomes.

The fact that appetitive information and aversive information was encoded by two different populations of VP neurons, suggests that the VP neurons predominantly encode motivational value rather than the salience of stimuli. Accordingly, there were only few neurons showing similar activation by both appetitive and aversive information. This finding contrasts with the salience signals found in other brain regions, such as the ventral parietal cortex and the cingulate cortex (Kahnt and Tobler, 2013; Kahnt et al., 2014). Moreover, the use of both a single-cue task and a dual-cue task revealed that the value signals encoded by the VP primarily reflect the value of the chosen alternative, rather than some form of decision value that also incorporates the value of the unchosen alternative. This finding corroborates the notion that the VP energizes motivated behavior with value information (Mogenson et al., 1980; Pessiglione et al., 2007; Tachibana and Hikosaka, 2012) and suggests that it may lie downstream of decision-making regions. Accordingly the VP neurons showed little activity specific for approach or avoidance behavior. Such information may be encoded more strongly by posterior and central parts of the GPe, where neurons projecting to motor cortical areas show action-selective responses (Yoshida and Tanaka, 2009; Saga et al., 2011; Saga et al., 2013; Yoshida and Tanaka, 2015).

It is well established that the striato-pallidal projections have direct and indirect pathways (Albin et al., 1989; Parent and Hazrati, 1995a; Mink, 1996; Bolam et al., 2000; DeLong and Wichmann, 2007). Recently, pathway-specific manipulations in rodents have shown that these two pathways play different

roles in motivational behavior (Durieux et al., 2009; Bateup et al., 2010; Hikida et al., 2010; Kravitz et al., 2012). As observed here with monkeys, the activation of the indirect pathway in rodents increased freezing and aversive behaviors (Hikida et al., 2010; Kravitz et al., 2010; Kravitz et al., 2012). Moreover, Hikida and colleagues showed that the aversive learning is achieved by the indirect pathway specifically, whereas the direct pathway plays a crucial role in appetitive learning (Hikida et al., 2013). The rodent studies thus support the notion that the direct and indirect pathways exert opposite effects on motivated behaviors. Our findings from non-human primates go further by revealing the CS-related contributions of the VP to active avoidance and the causal role of the VP in the expression of behaviors that are frequently observed in anxiety disorders (Millan, 2003). These findings prompt us to include this small structure of the indirect basal ganglia pathway in the map of regions that encode aversive information for motivated behavior.

Conclusions

We have shown that the VP plays a crucial role in encoding aversive information and in controlling avoidance behavior in response to aversive cues. The VP appears to be a player for translating motivation into appropriate action in aversive contexts. By extension, our data suggest that the VP could be an interesting target for studies on anxiety-related psychiatric disorders, such as OCD and PTSD.

Supplemental Information

Supplemental text and data are available in the supplemental information.

Acknowledgments: This work was supported by the French National Agency of Research (ANR-11-LABX-0042 and ANR-11-IDEX-0007) and the Swiss National Science Foundation (CRSII3-141965 and PP00P1_150739). Y.S. was supported by the Uehara memorial foundation and Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Postdoctoral Fellow for Research Abroad. We thank Jean-Luc Charieau, Fabrice Hérant, Jonathan Faure, and Serge Pinède for technical assistance.

Any Conflict of Interest: None.

References

- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366-375.
- Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van IMH (2007) Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull* 133:1-24.
- Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, Fisone G, Nestler EJ, Greengard P (2010) Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14845-14850.
- Belova MA, Paton JJ, Morrison SE, Salzman CD (2007) Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala. *Neuron* 55:970-984.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196 (Pt 4):527-542.
- Bolstad I, Andreassen OA, Reckless GE, Sigvartsen NP, Server A, Jensen J (2013) Aversive Event Anticipation Affects Connectivity between the Ventral Striatum and the Orbitofrontal Cortex in an fMRI Avoidance Task. *PLoS ONE* 8:e68494.
- Bravo-Rivera C, Roman-Ortiz C, Brignoni-Perez E, Sotres-Bayon F, Quirk GJ (2014) Neural structures mediating expression and extinction of platform-mediated avoidance. *J Neurosci* 34:9736-9742.
- Calder AJ, Beaver JD, Davis MH, van Ditzhuijzen J, Keane J, Lawrence AD (2007) Disgust sensitivity predicts the insula and pallidal response to pictures of disgusting foods. *Eur J Neurosci* 25:3422-3428.
- Chikama M, McFarland NR, Amaral DG, Haber SN (1997) Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci* 17:9686-9705.
- Choi JS, Cain CK, LeDoux JE (2010) The role of amygdala nuclei in the expression of auditory signaled two-way active avoidance in rats. *Learn Mem* 17:139-147.
- Delgado MR, Jou RL, Ledoux JE, Phelps EA (2009) Avoiding negative outcomes: tracking the mechanisms of avoidance learning in humans during fear conditioning. *Front Behav Neurosci* 3:33.
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-285.
- DeLong MR, Wichmann T (2007) Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64:20-24.
- Durieux PF, Bearzatto B, Guiducci S, Buch T, Waisman A, Zoli M, Schiffmann SN, de Kerchove d'Exaerde A (2009) D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nat Neurosci* 12:393-395.
- Fiorillo CD (2013) Two dimensions of value: dopamine neurons represent reward but not aversiveness. *Science* 341:546-549.
- Galineau LA, Kas A, Chaigneau M, Herard A, S., Guillermet M, Delzescaux T, Worbe Y, Féger J, Hantraye P, Tremblay L (2008) From basal ganglia to cerebral cortex: identification of cortical areas implicated in movement and behavioural disorders induced by external pallidum dysfunctions in primate using positron emission tomography. 4721/NN22 Neuroscience Meeting Planner Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008 Online.
- Gillan CM, Morein-Zamir S, Urcelay GP, Sule A, Voon V, Apergis-Schoute AM, Fineberg NA, Sahakian BJ, Robbins TW (2014) Enhanced avoidance habits in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 75:631-638.
- Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, Francois C, Tremblay L (2004) Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 127:2039-2054.

- Grupe DW, Nitschke JB (2013) Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nat Rev Neurosci* 14:488-501.
- Hikida T, Kimura K, Wada N, Funabiki K, Nakanishi S (2010) Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 66:896-907.
- Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, Nakanishi S (2013) Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:342-347.
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W (1998) Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 80:947-963.
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W (2000) Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res* 126:193-215.
- Jensen J, McIntosh AR, Crawley AP, Mikulis DJ, Remington G, Kapur S (2003) Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 40:1251-1257.
- Joshua M, Adler A, Rosin B, Vaadia E, Bergman H (2009) Encoding of probabilistic rewarding and aversive events by pallidal and nigral neurons. *J Neurophysiol* 101:758-772.
- Kahnt T, Tobler PN (2013) Saliency signals in the right temporoparietal junction facilitate value-based decisions. *J Neurosci* 33:863-869.
- Kahnt T, Park SQ, Haynes JD, Tobler PN (2014) Disentangling neural representations of value and saliency in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:5000-5005.
- Kita H, Nambu A, Kaneda K, Tachibana Y, Takada M (2004) Role of ionotropic glutamatergic and GABAergic inputs on the firing activity of neurons in the external pallidum in awake monkeys. *J Neurophysiol* 92:3069-3084.
- Kravitz AV, Tye LD, Kreitzer AC (2012) Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 15:816-818.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC (2010) Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466:622-626.
- Laplante D, Baulac M, Widlocher D, Dubois B (1984) Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:377-385.
- Laplante D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, Tran Dinh S, Sette G, Danze F, Baron JC (1989) Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 112 (Pt 3):699-725.
- Lazaro-Munoz G, LeDoux JE, Cain CK (2011) Sidman instrumental avoidance initially depends on lateral and basal amygdala and is constrained by central amygdala-mediated Pavlovian processes. *Biol Psychiatry* 67:1120-1127.
- LeDoux J (2012a) Rethinking the emotional brain. *Neuron* 73:653-676.
- LeDoux JE (2012b) Evolution of human emotion: a view through fear. *Prog Brain Res* 195:431-442.
- Levy R, Dubois B (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 16:916-928.
- Maren S (2001) Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 24:897-931.
- Mathews A, MacLeod C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 1:167-195.
- Matsumoto M, Hikosaka O (2009a) Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci* 12:77-84.
- Matsumoto M, Hikosaka O (2009b) Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459:837-841.
- Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Filion M (1995) Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neuroscience* 65:59-70.
- Millan MJ (2003) The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 70:83-244.

- Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50:381-425.
- Mirenowicz J, Schultz W (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379:449-451.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14:69-97.
- Mogg K, Bradley BP (1998) A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behav Res Ther* 36:809-848.
- Morrison SE, Salzman CD (2011) Representations of appetitive and aversive information in the primate orbitofrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1239:59-70.
- Nitschke JB, Sarinopoulos I, Mackiewicz KL, Schaefer HS, Davidson RJ (2006) Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage* 29:106-116.
- Parent A (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13:254-258.
- Parent A, Hazrati LN (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 20:91-127.
- Parent A, Hazrati LN (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20:128-154.
- Paton JJ, Belova MA, Morrison SE, Salzman CD (2006) The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature* 439:865-870.
- Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, Frith CD (2007) How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science* 316:904-906.
- Pohlack ST, Nees F, Ruttorf M, Schad LR, Flor H (2012) Activation of the ventral striatum during aversive contextual conditioning in humans. *Biol Psychol* 91:74-80.
- Reinecke A, Cooper M, Favaron E, Massey-Chase R, Harmer C (2001) Attentional bias in untreated panic disorder. *Psychiatry Res* 185:387-393.
- Russchen FT, Bakst I, Amaral DG, Price JL (1985) The amygdalostriatal projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Res* 329:241-257.
- Saga Y, Hashimoto M, Tremblay L, Tanji J, Hoshi E (2013) Representation of Spatial- and Object-Specific Behavioral Goals in the Dorsal Globus Pallidus of Monkeys during Reaching Movement. *J Neurosci* 33:16360-16371.
- Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue KI, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2011) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur J Neurosci*.
- Sgambato-Faure V, Worbe Y, Epinat J, Feger J, Tremblay L (2014) Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct Funct*.
- Simmons A, Matthews SC, Stein MB, Paulus MP (2004) Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport* 15:2261-2265.
- Simmons A, Strigo I, Matthews SC, Paulus MP, Stein MB (2006) Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biol Psychiatry* 60:402-409.
- Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, Berridge KC (2009) Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res* 196:155-167.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-387.
- Spooren WP, Lynd-Balta E, Mitchell S, Haber SN (1996) Ventral pallidostriatal pathway in the monkey: evidence for modulation of basal ganglia circuits. *J Comp Neurol* 370:295-312.
- Stein MB, Paulus MP (2009) Imbalance of approach and avoidance: the yin and yang of anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 66:1072-1074.
- Tachibana Y, Hikosaka O (2012) The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron* 76:826-837.

- Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, 3rd, Wager TD (2012) A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 36:747-756.
- Tobler PN, Dickinson A, Schultz W (2003) Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm. *J Neurosci* 23:10402-10410.
- Worbe Y, Baup N, Grabli D, Chaigneau M, Mounayar S, McCairn K, Feger J, Tremblay L (2009) Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb Cortex* 19:1844-1856.
- Yoshida A, Tanaka M (2009) Enhanced modulation of neuronal activity during antisaccades in the primate globus pallidus. *Cereb Cortex* 19:206-217.
- Yoshida A, Tanaka M (2015) Two Types of Neurons in the Primate Globus Pallidus External Segment Play Distinct Roles in Antisaccade Generation. *Cereb Cortex*.

Table 1. The proportion of premature response in pre- and post-injection sessions.

(%)	Monkey T	pre injection	5-25min	26-45min	45-65min
AP		0	2.8 ± 0.9	13.2 ± 0.5 *	11.3 ± 6.4
AV		0	27.3 ± 8.6**	38.9 ± 10.3**	40.5 ± 9.7**
Dual		0.8 ± 0.4	12.5 ± 5.8	23.1 ± 7.0*	25.7 ± 5.9*
	Monkey C	pre injection	5-25min	26-45min	45-65min
AP		0	10.0 ± 4.2*	10.7 ± 5.3	5.7 ± 2.2*
AV		0	25.0 ± 6.7**	18.0 ± 7.4*	28.1 ± 8.8**
Dual		0	4.3 ± 2.9	5.1 ± 3.6	2.8 ± 2.1

AP: appetitive single-cue task, AV: aversive single-cue task, Dual: dual-cue task.

* p<0.05, **p<0.01

Table 2. Approach and avoidance ratio in pre and post bicuculline injections

Monkey T	Approach in appetitive single-cue	Avoidance in aversive single-cue	Approach in dual-cue
Control	96.5±1.4	73.6±4.0	98.5±1.0
Injection	84.4±0.4	45.9±3.8**	78.7±3.8*
Monkey C			
Control	97.6±0.6	61.9±3.2	99.4±0.4
Injection	89.8±3.5	49.7±3.8*	94.5±2.0

* p<0.05, ** p<0.01

Table 3. Numbers of task related neurons and preferential neurons.

N=162	Pre CS n = 24	CS n = 53	Target n = 31	Movement n = 33	Pre outcome n = 50	Post outcome n = 56
Context	12	40	23	23	42	51
Image	11	8	8	5	7	5
Position	1	5	0	5	1	0
Appetitive preferring	7	25	15	15	20	26
Aversive preferring	5	15	7	8	22	25

Captions of Figure

Figure 1

Delayed response tasks, task schedule, and behavioral results. (A) Single-cue task: appetitive (top) and aversive context (bottom). The task was started by holding of the bar and the appearance of a white starting dot. After the starting point had been presented for 1.3 s, one of the CSs was presented in the left or right position. Two green targets appeared after a delay for choosing an action, either approach or avoidance behavior, leading to positive US (a drop of juice), negative US (a puff of air), or no US. (B) Dual-cue task. The temporal sequence was the same as in (A). Two CSs were presented and the monkeys chose one of them to obtain the US associated with it. (C) Approach and avoidance behavior during the recording sessions. The bars indicate the average percentages of approach with S.E.M. in appetitive single-cue trials and avoidance in aversive single-cue trials for each monkey. In the dual-cue task, the bars indicate the average percentages of selecting the target associated with the appetitive or aversive CS.

Figure 2

Reaction time, movement time, licking, and blinking in the pre-outcome period.

(A) Reaction time (mean \pm SEM; ms) of both monkeys in each task. Black and gray lines indicate the results for Monkey T and Monkey C, respectively. Black asterisks indicate difference significantly in both monkeys (two-tailed t-tests, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). (B) Movement time. Black and gray asterisks indicate significance in Monkey T and C. (C) Normalized licking in the pre-outcome period. The asterisks indicate same as in (A). (D) Normalized number of blinks in the pre-outcome period. Asterisks indicate same as in (A).

Figure 3

Bicuculline injection sites, temporal structure of behavioral effects and heart rate. (A) Reconstruction of injection sites. AC+1 represents 1 mm anterior to the anterior commissure (AC), at the AC (AC0), and 1 mm more posterior to it (AC-1). Red and yellow marks represent the latency of the injection effect, and the shape indicates the subjects. White stars represent the control sessions with saline. The gray marks represent the injection of the GPi with no effect. The Blue and the green zones represent limbic and associated functional territory, based on previous studies (Francois et al., 2004; Grabli et al., 2004). (B and C) The proportion of complete trials. The gray lines represent performance in the control sessions, and the black lines indicate the injection sessions. White and gray areas correspond to pre-injection and post-injection phases. Stars and triangles in each panel indicate significance compared with control or appetitive single-cue trials. The P1, P2, and P3 in horizontal axis correspond to time 5-25min, 26-45 min, and 46-65 min after injection.

(D and E) Errors in control sessions top; in Monkey T (D, $n = 4$) and Monkey C (E, $n = 5$) and bicuculline sessions (bottom; Monkey T ($n = 7$) and Monkey C ($n = 5$). Orange, magenta, and black marks show non-adaptive behaviors: premature responses, no response (omissions), and touching outside of the target, respectively. (F and G) Proportion of premature responses in each task. Premature responses before (pre) versus during (peri) presentation of CS are shown for Monkey T (F) and Monkey C (G). (H) Proportion of consecutive premature responses in pre-CS period of the aversive single-cue trials during pre- and post-injection including P1 to P3. (G) Heart rate in pre- and post-injection phases. A significant increase of heart rate was observed after 25-45 min ($p < 0.05$), and 46-65min ($p < 0.01$).

Figure 4

Examples of single neurons. (A) Neuron showing appetitive-preferring CS-related activity. (B) Neuron showing aversive-preferring CS-related activity. (C and D) Different single neurons showing appetitive- and aversive-preferring US anticipatory activity (aligned to touching of the target on the left and to US onset on the right). (E and F) Different single neurons showing appetitive- and aversive-preferring US-related activity. The raster displays and histograms represent the activity in appetitive single-cue trials (blue), aversive single-cue trials (red), and dual-cue trials (black).

Figure 5

Average activity of populations with CS-related activity and US-anticipatory activity in appetitive single-cue trials, aversive single-cue trials, and dual-cue trials (A and B) Population activity of appetitive-preferring neurons and aversive-preferring neurons during the CS period. Gray area represents the CS period lasting 1 s. The average activity of each individual neuron in each task is shown in the right columns. (C) Distribution of CS-related appetitive- and aversive-preferring neurons within VP. (D and E) Population activity of appetitive-preferring and aversive-preferring neurons during the US anticipatory period. (F) Distribution of anticipatory appetitive- and aversive-preferring neurons within the VP. Ap: appetitive single cue, Av: aversive single cue, Dual: dual-cue task.

Figure 6

Pre-CS period activity modulated by possibility or certainty of next trial being aversive. (A) Pre-CS activity plot of individual neurons. The horizontal axis depicts the pre-CS activity in situation for certainty of appetitive trial.

The vertical axis depicts the pre-CS activity when the next trial was certainly or possibly aversive. Blue dots represent neurons preferring appetitive certainty ($n = 10$), orange dots represent neurons preferring uncertainty ($n = 7$) and red dots represent neurons preferring aversive certainty ($n = 4$). Magenta dots ($n =$

6) represent neurons activated by both aversive certainty and uncertainty. For both preferring neurons, the activities are represented by average activity in both situations. (B) Example VP neuron corresponding to B in (A), that was preferentially activated both with uncertainty and with certainty of the next trial being aversive. Red, orange, and blue rasters and histograms represent activity when the next trial was certainly aversive, uncertain, and certainly appetitive, respectively. (C) Example neuron corresponding to C in (A), showing preferential activity for appetitive certainty.

Figure.1

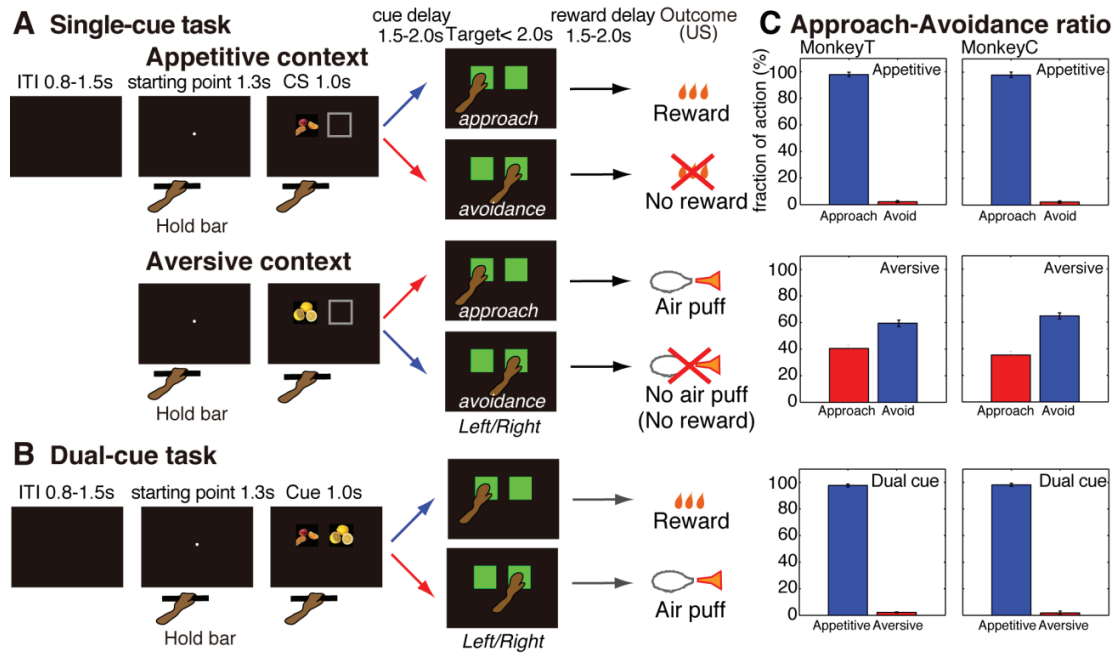


Figure. 2

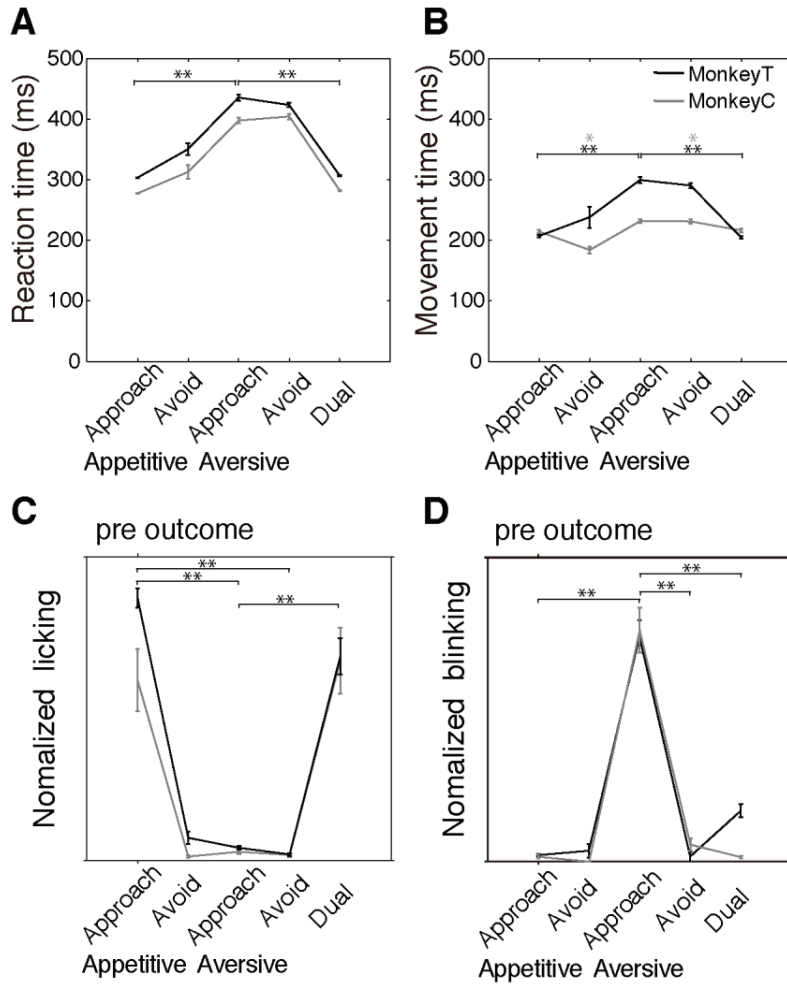


Figure.3

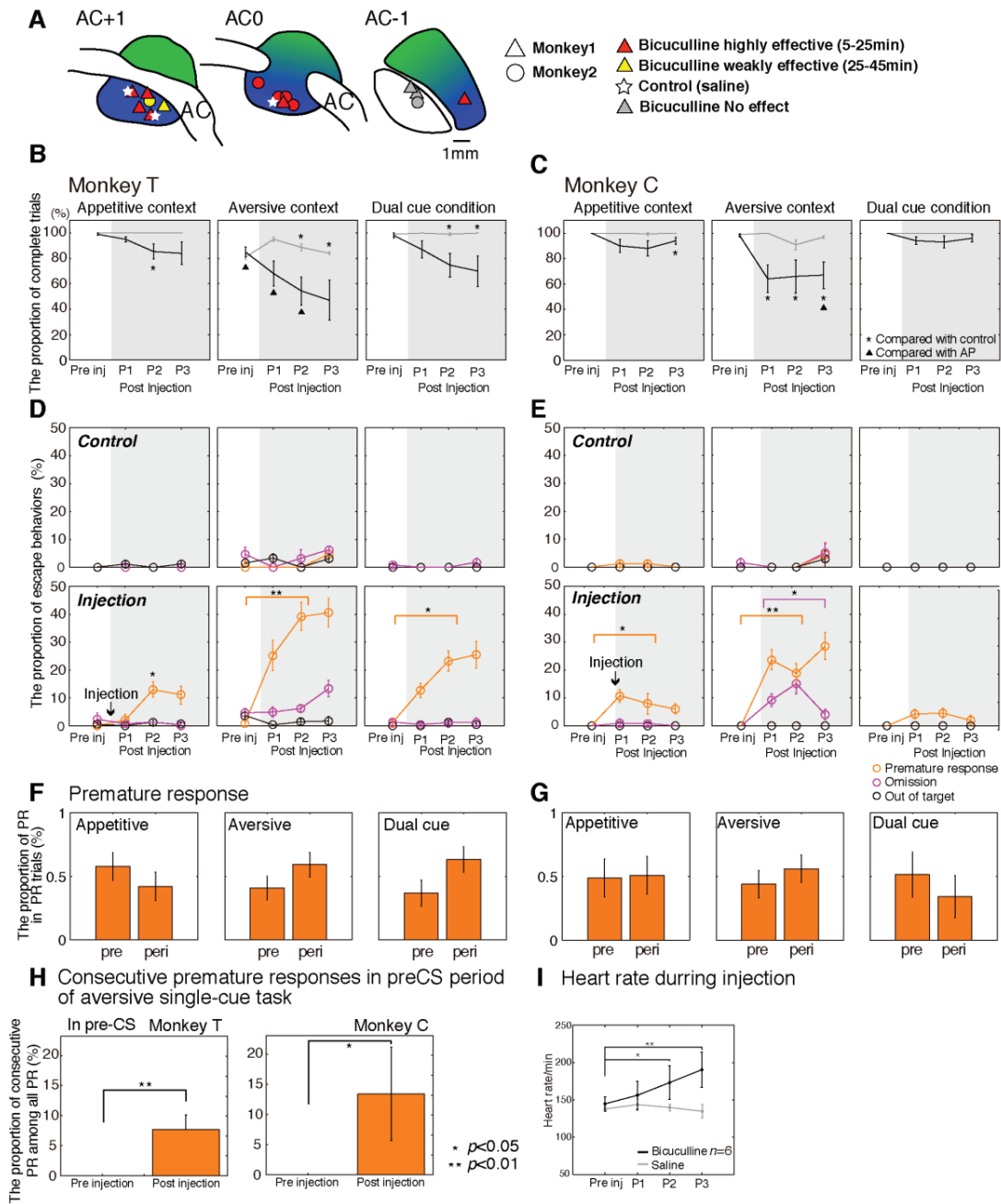


Figure.4

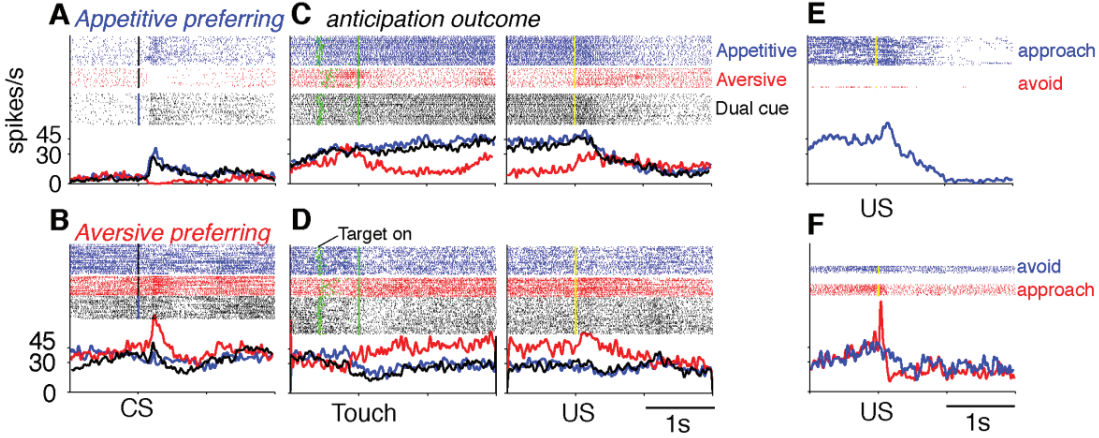


Figure.5

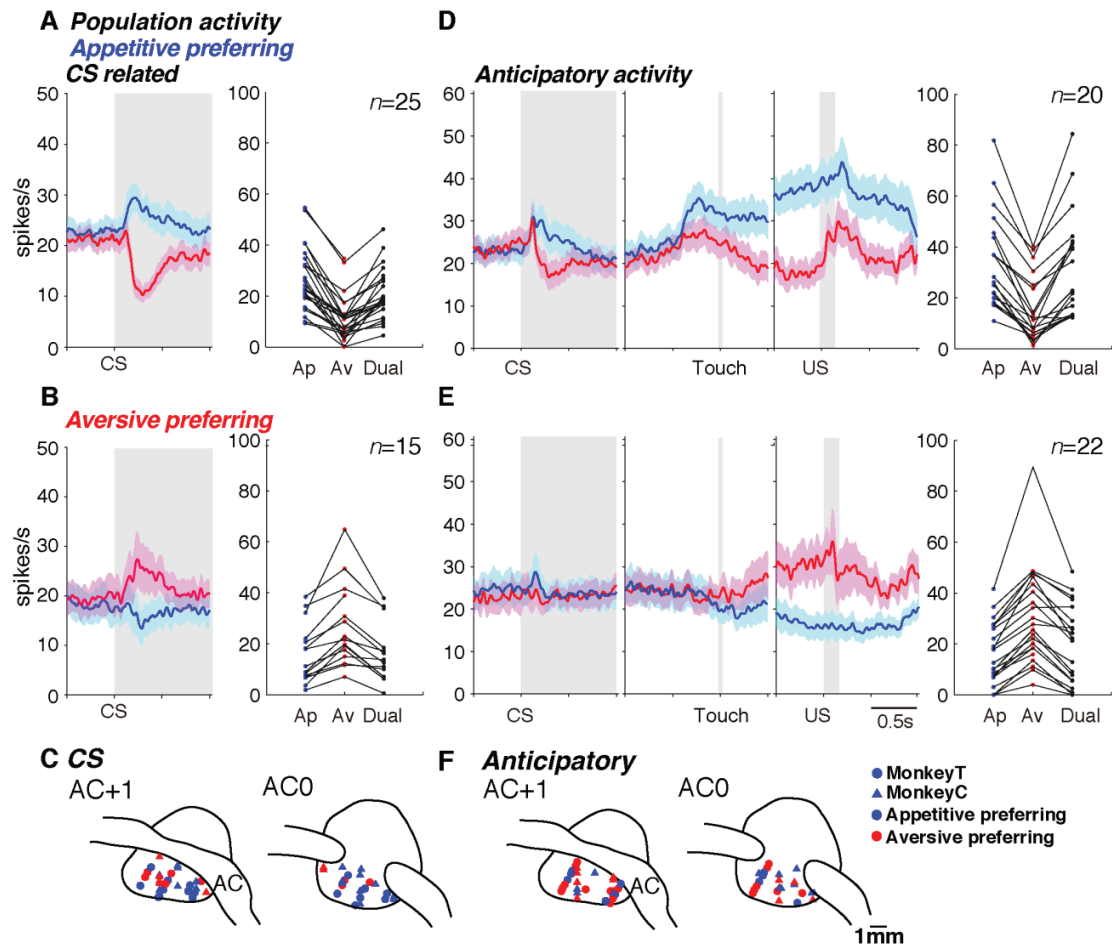
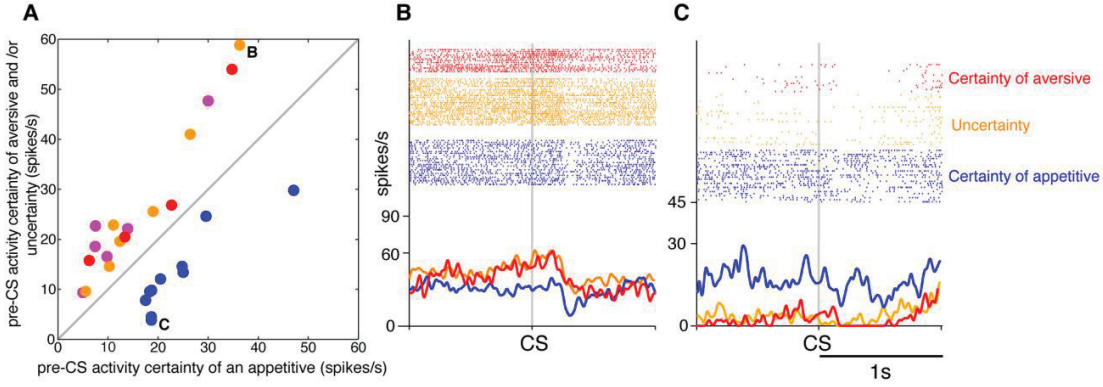


Figure.6



Supplementary Material

Ventral pallidum encodes aversive information and controls active avoidance behavior

Yosuke Saga, Augustin Richard, Véronique Sgambato-Faure, Eiji Hoshi, Philippe N. Tobler, and Léon Tremblay

Supplemental Text 1

US-related VP activity, related to Figure 4.

Supplemental Text 2

Salience coding VP neurons, related to Figure 5.

Supplemental Figures

Figure S1: Reaction time, movement time, licking, and blinking in the pre-outcome period, related to Figure 1.

Figure S2: MRI images at the level of investigated sites, and illustrations of the anterior pallidum, related to Figure 3.

Figure S3: Spatially biased response bias after bicuculline injection, related to Figure 3.

Supplemental Text 1

Subsequently, monkeys received the outcome according to their choice at the end of the trial. We checked the response to US for either appetitive or aversive US. The two examples of activity showed a phasic response to a drop of juice (Figure 3E, $n = 26$) or a puff of air (Figure 3F, $n = 25$). However, the neuron did not show any response when monkeys avoided the puff of air (Figure 3F). Thus, VP encoded motivational information across the whole task period. Interestingly, VP neurons encoding motivational information showed more CS-related activity and anticipatory activity than movement-related activity (both $p < 0.03$, chi-square test).

Supplemental Text 2

To qualify a neuron as related to salience, we required a significant response to either the appetitive or the aversive CSs, and no significant activity difference between the appetitive and the aversive CSs. In order to do this, we performed one-way ANOVAs ($p < 0.05$) for peri-CS activity, and then compared the activity in appetitive single-cue trials against the activity in aversive single-cue trials (Mann-Whitney U

test, $p < 0.05$). We found that 9 neurons showed CS activity without a significant difference between the two different trials (binomial test $p < 0.0001$, compared with 40 CS value-coding neurons). In addition to this analysis, we also compared activity between approach or avoidance in aversive single-cue trials and approach in appetitive single-cue trials. This analysis resulted in same tendencies ($n = 8$ showed salience with approach in aversive single-cue trials, and $n = 8$ showed salience with avoidance in aversive single-cue trials).

Figure S1

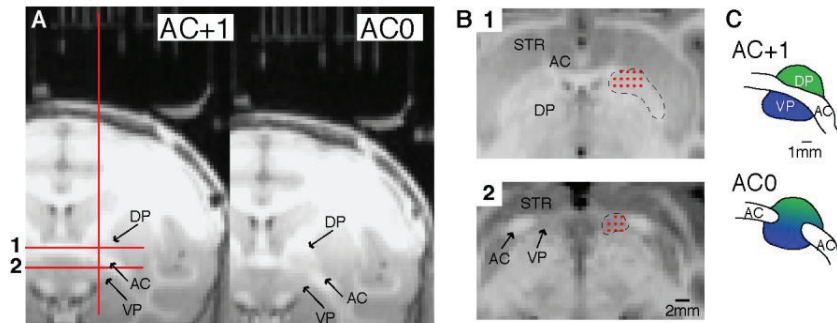


Figure S1. MRI images at the level of investigated sites, and illustrations of the anterior pallidum.

(A) Coronal sections at the levels of AC+1 and AC0. DP: dorsal pallidum, VP: ventral pallidum, AC:

anterior commissure. (B) Horizontal sections that correspond to (1) and (2) in (A). Red dots represent sites where the experiments were performed. (C) Schematic illustration of anterior pallidum (coronal section).

The colored areas correspond to the DP (green) and the VP (blue) and were identified as associative and limbic territories in a previous study (Grabli et al., 2004).

Figure S2

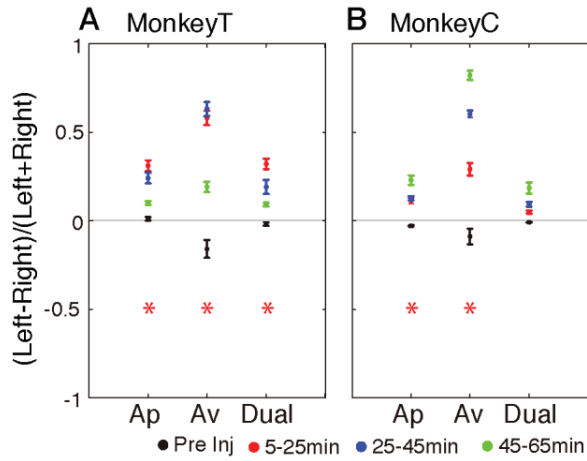


Figure S2. Response bias after bicuculline injection.

The bias was calculated as follows: $(\text{number of left responses} - \text{number of right responses}) / (\text{number of left responses} + \text{number of right responses})$. Different colors represent mean bias (pooled over three injection sessions) with S.E.M. at different time points. Black: pre-injection, red: 5–25 min after injection, blue: 25–45 min after injection, and green: 45–65 min after injection. Red asterisks indicate significant differences between pooled injection sessions and pre-injection session ($p < 0.05$, two-tailed t-test).

Figure S3

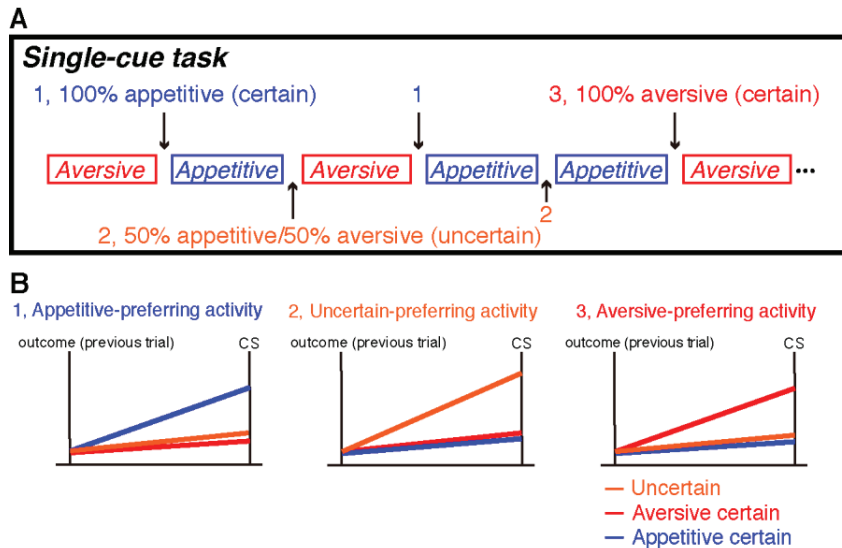


Figure S3. Schematic single-cue task schedule.

(A) Trials order in single-cue task. An appetitive single-cue trial follows an aversive single-cue trial (1: certainty of an appetitive trial). An appetitive or an aversive trial follows an appetitive trial that was preceded by an aversive trial (2: uncertain). An aversive trial follows two consecutive appetitive trials (3: certainty of an aversive trial). (B) Hypothetic pre-CS activity of appetitive certainty preferring (1: left panel), uncertain-preferring (2: middle panel), and aversive certainty preferring (right panel). The activity in each situation is represented by different colored lines and showed higher activity in preferring situation.

DISCUSSION GENERALE

Le but de ce travail de thèse était de démontrer et décrire l'implication du striatum antérieur et du pallidum ventral dans l'encodage de l'information aversive et dans le contrôle et la formation de comportements d'évitement actif. Si le lien entre ces régions et le traitement de l'information aversive avait déjà été proposé, notamment grâce à des études d'imagerie fonctionnelle chez l'humain, peu d'études se sont intéressées aux bases neuronales les sous-tendant. Par ailleurs, à notre connaissance, aucune étude n'avait enregistré auparavant l'activité neuronale au niveau unitaire dans le striatum ou le pallidum ventral, chez le primate non-humain, en lien avec le comportement d'évitement. Nous discuterons des résultats d'enregistrements neuronaux dans la première partie de cette discussion générale.

Associé à cette approche d'enregistrement de l'activité des neurones striataux et pallidaux, nous avons utilisé une approche de perturbations pharmacologiques locales et réversibles, afin de mesurer l'impact d'un dysfonctionnement de ces structures dans les comportements mis en place par les singes dans le contexte aversif de la tâche. Les apports de cette approche dans nos études seront abordés dans la deuxième partie de la discussion.

Puis nous traiterons des approches expérimentales qui ont servi dans ces deux études, de leurs forces et limites ainsi que des améliorations que nous pourrions y apporter, pour finalement aborder les perspectives générales de ce travail.

1. Bases neuronales de l'implication des Ganglions de la base dans les processus aversifs

a. Neurones aversifs : présents dans tous les territoires pour différentes fonctions

Durant mon projet de thèse, nous avons réalisé un grand nombre d'enregistrements neuronaux au sein des territoires associatifs et limbiques de deux structures des ganglions de la base, le striatum antérieur et le pallidum ventral. Nous avons ainsi pu enregistrer un nombre important de neurones activés préférentiellement ou spécifiquement dans le contexte aversif, en plus des neurones liés au contexte appétitif, dans tous les territoires du striatum antérieur ainsi que dans l'ensemble du pallidum ventral. Des neurones préférentiellement aversifs ont été trouvés en lien avec les stimuli conditionnés aversifs prédicteurs du stimulus aversif primaire, avec la préparation et l'initiation des comportements d'évitement actif et d'approche, ainsi qu'avec l'anticipation et la réception du stimulus aversif primaire. Soit des activités en lien avec tous les processus mis en jeu dans les comportements dirigés vers un but en contexte aversif, le but étant donc d'éviter de subir un événement aversif. Le fait que l'ensemble des territoires striataux présentent des neurones aversifs et que ces derniers puissent être liés à tous les processus sous-tendant les comportements dirigés vers un but, montre que ces neurones sont impliqués tant dans des fonctions cognitives ou motrices que motivationnelles, à l'instar des neurones appétitifs du striatum antérieur.

Non seulement avons-nous noté la présence de neurones préférentiellement aversif dans le striatum antérieur et le pallidum ventral, mais nous avons également observé que la grande majorité des neurones, dans ces deux structures, présentaient une activité modulée par le contexte, appétitif ou aversif, bien plus que par le type d'image du stimulus conditionné, la position du SC sur l'écran ou la direction du mouvement effectué par l'animal. Tant le striatum que le PV semblent donc fortement impliqués dans le codage de la valence du contexte.

Nos résultats confirment et apportent les bases neuronales de phénomènes observés en imagerie chez l'homme, comme l'activation du striatum ventral lors de l'anticipation d'événements aversifs (Jensen et al. 2003) ou des comportements d'évitement (Delgado et al. 2009). Mais ils permettent également d'aller plus loin dans la description des activités de

neuronales lors des comportements initiés dans un contexte aversif. Il avait en effet déjà été montré que des neurones striataux répondaient à des SC et à des événements aversifs primaires chez le rongeur (Setlow et al. 2003 ; Roitman et al. 2005) et chez le primate non-humain (Adler et al. 2012) dans un contexte passif de réalisation d'une tâche pavlovienne. Notre tâche étant instrumentale, elle a permis d'apporter des réponses quant à l'encodage des comportements initiés dans un contexte aversif au niveau du striatum et du pallidum ventral. Nous avons en effet enregistré des neurones liés à l'action effectuée par le singe en contexte aversif, démontrant l'existence du codage de ce type de comportement dans les ganglions de la base.

La part de neurones préférentiels pour un contexte, par opposition à ceux qui sont spécifiques, était bien plus importante dans le striatum que dans le pallidum ventral. Ces neurones préférentiels ont la particularité d'être activés dans les deux contextes, tout comme les neurones non-sélectifs. On peut imaginer qu'une telle population de neurones, capable d'encoder les événements appétitifs et aversifs, pourrait être recrutée selon l'état motivationnel (niveau de satiété et de crainte) et selon contexte environnemental dans lequel se situe l'animal (contexte aversif, appétitif ou de choix).

b. En condition de choix, la prise de décision est liée aux neurones appétitifs

Nous nous sommes intéressés à l'activité des populations de neurones préférentiellement aversifs ou appétitifs, dans la situation où les deux types de stimuli sont présents simultanément, c'est-à-dire en condition de choix. Là encore, les résultats sont très similaires dans les deux structures. Nous avons montré qu'en condition de choix, les neurones aversifs exhibent une activité plus faible qu'en contexte aversif, tandis que les neurones appétitifs, dans leur majorité, ont une activité équivalente ou plus élevée qu'en contexte appétitif. Ceci correspond bien au fait que des comportements identiques sont initiés par les animaux en contexte appétitif dans la condition impérative et en condition de choix. De plus, cela démontre que notre tâche, qui comprend un contexte purement aversif, a permis d'enregistrer des neurones spécialisés dans l'encodage aversif, ce qu'une tâche de choix incluant une composante appétitive ne permet pas.

Le fait que les neurones appétitifs aient une activité équivalente en contexte appétitif et en condition de choix indique également que leur activité n'est pas affectée par la présence du stimulus aversif. Ceci montre que les neurones striataux et pallidaux encodent la valeur choisie par l'animal (appétitive ou aversive) plutôt qu'une valeur de décision incorporant également la valeur de l'alternative non choisie. Le striatum antérieur et le pallidum ventral seraient donc plutôt impliqués dans les processus motivationnels que dans les processus d'initiation de l'action. D'ailleurs, un seul neurone du pallidum ventral enregistré encodait le type de comportement initié par l'animal en contexte aversif. Les neurones de ce type étaient également peu fréquents parmi la population de neurones aversifs activés durant la période de réalisation de l'action à l'intérieur du putamen antérieur. En revanche, si le type de comportement (approche ou évitement) que revêt l'action n'était que peu encodé au niveau du striatum antérieur, l'action d'approcher une cible (mouvement de toucher l'écran) était encodé par de nombreux neurones du putamen antérieur. Cependant la plupart de ces neurones étaient non-sélectifs pour le contexte.

c. L'activité est peu dépendante des images présentées

Il a également été mis en évidence des neurones dont l'activité était modulée par le type d'images présentées comme stimuli conditionnés. Le but de l'utilisation de différentes images appartenant à différents domaines motivationnels (nourriture, objet et scènes sociales) était d'étudier si des neurones activés par tel ou tel domaine étaient enregistrés dans des territoires précis du striatum. Il a en effet été montré par Worbe et ses collaborateurs (Worbe et al. 2009) que des perturbations locales réalisées avec la bicuculline chez le primate non-humain étaient responsables de diverses manifestations en lien avec différents domaines motivationnels. Dans la partie latérale du striatum ventral, un dégoût alimentaire était induit tandis que dans la partie médiane du SV, la perturbation pouvait engendrer des manifestations à caractères sexuels. Cependant, dans nos études, très peu de neurones se sont trouvés être modulés par le type d'images présentées en tant que stimuli conditionnés. De plus, concernant le striatum, la majorité de ces neurones se trouvait dans le noyau caudé et n'était donc pas spécifique de tel ou tel territoire décrit dans l'étude de Worbe et ses collaborateurs. Ce résultat est très certainement dû au fait que les animaux ont appris à associer chacune de ces images à un seul type de stimulus primaire. Les différentes images appétitives étaient toutes associées à l'obtention de jus et les aversives à un jet d'air. Il serait intéressant d'inclure dans la tâche des

stimuli primaires appartenant à différents domaines motivationnels, comme, par exemple, de l'eau salée pour l'aversion, associée à une image alimentaire.

d. Des activités qui prédisent les essais aversifs et l'incertitude

La population de neurones aversifs du noyau caudé liés à la présentation du stimulus conditionné a montré une activité d'attente des stimuli conditionnés (SC) visuels prédisant un événement aversif. Cette population était en effet activée lorsque la survenue de tels stimuli était certaine ainsi que lorsqu'il n'était pas possible de prédire si l'essai suivant allait être appétitif ou aversif. En revanche, elle ne l'était pas lorsque la survenue d'un SC appétitif était certaine. Une population de neurones de même nature a été enregistrée dans le pallidum ventral. Ceci suggère que ces populations codent l'attente spécifique de la survenue de stimuli prédictifs d'événements aversifs, même lorsque cette survenue est incertaine. L'anticipation aversive est une composante importante retrouvée dans la plupart des troubles anxieux (Nitschke et al., 2006). Ces populations pourraient donc être impliquées dans la genèse ou le contrôle de ces états anxieux. A ma connaissance, c'est la première fois que l'on met en évidence au niveau neuronale, chez le primate non-humain, ce type d'activité prédisant l'incertitude aversive.

Chez le rongeur, l'activation de la voie indirecte des ganglions de la base augmentent les réactions de freezing et les comportements aversifs (Hikida et al. 2010 ; Kravitz et al. 2010 ; Kravitz et al. 2012). De plus, l'apprentissage aversif serait médié par la voie indirecte tandis que la voie directe serait nécessaire à l'apprentissage de l'approche appétitive (Hikida et al. 2013). Nos résultats, montrant l'existence de deux populations neuronales codant les événements aversifs et appétitifs, suggèrent que ces populations pourraient appartenir à la voie indirecte pour les neurones aversifs et à la voie directe pour les neurones appétitifs.

2. Implication des Ganglions de la Base dans la physiopathologie des troubles anxieux

Les perturbations réversibles induites par l'injection locale de l'antagoniste GABAergique qu'est la bicuculline ont provoqué deux effets principaux : un effet appelé omissions et un effet appelé réponses prématurées.

a. L'omission, une perte de motivation ou un évitement passif révélateur d'anxiété

L'effet omissions se manifestait par un arrêt presque total de l'exécution de la tâche par les animaux. La latence d'apparition de cet effet était généralement très courte (moins de 5 minutes) et sa durée était longue, jusqu'à plus de deux heures. Au pic de l'effet les animaux gardaient leur main sur la barre et laissaient défiler les essais, tant appétitifs qu'avérsifs ou de choix. Cet effet s'accompagnait le plus souvent d'une forte augmentation de la fréquence cardiaque de l'animal, de vocalisations et d'un refus de prise de récompense gratuite. Il est difficile de dire si ce refus était dû à un dégoût alimentaire, comme observé par Worbe et ses collaborateurs (Worbe et al. 2009) ou à un état anxieux proche de l'état panique et provoquant une sorte de freezing conduisant le singe à ne pas initier un comportement motivé pour obtenir la récompense. Le freezing est une réponse passive face à un danger (Bravo-Rivera et al. 2014) et aurait pour but d'empêcher l'initiation d'actions pouvant potentiellement l'aggraver. Les omissions permettent parfaitement à l'animal de ne pas subir le jet d'air et constituent donc une réponse passive efficace. En revanche, elles ne permettent pas non plus d'initier des comportements d'approche appétitifs et d'obtenir des récompenses. De plus, l'augmentation du rythme cardiaque accompagnant les effets omissions, jusqu'à plus de 40%, incite à penser que l'effet généré est une élévation de l'état anxieux.

L'effet omission a surtout été retrouvé dans le striatum, dans le SV et le noyau caudé. Des méta-analyses ont montré que les patients avec troubles obsessionnels compulsifs (TOC) possèdent des noyaux caudé de plus grand volume (Radua et al. 2010) et plus fortement activés (Saxena et al. 1998) que ceux des sujets contrôles. Ces résultats place le noyau caudé comme une structure probablement impliquée dans l'anticipation aversive et l'anxiété. Nos résultats, tant en électrophysiologie avec l'enregistrement d'une population codant l'attente

aversive, qu'en perturbations pharmacologiques avec la génération d'une anxiété très forte via une hyperactivation locale, viennent appuyer cette hypothèse. Le noyau caudé aurait donc bien un rôle de premier ordre à jouer dans l'anxiété et l'anticipation aversive et serait donc impliqué de cette façon dans les TOC.

Quant au striatum ventral, il a été montré que la stimulation de cette région chez un patient TOC pouvait provoquer des réactions de panique (Shapira et al. 2006). L'élévation du rythme cardiaque jusqu'à 40% de plus que sa valeur de base et la génération de vocalises émises par l'animal suggèrent que l'effet provoqué dans le striatum ventral peut également être un état de panique.

b. Les réponses prématurées, un marqueur d'excès d'anticipation aversive et d'anxiété

Le second effet, l'augmentation des réponses prématurées, s'observait quant à lui uniquement en contexte aversif. Les latences d'apparition de cet effet étaient en moyenne un peu plus longues que pour l'effet omissions, entre 5 et 25 minutes. Elles étaient également accompagnées d'une augmentation de la fréquence cardiaque de l'animal. Ces réponses prématurées étaient initiées chez les animaux avant l'apparition du SC, pendant sa présentation ou lors de l'attente d'apparition des cibles. Les réponses prématurées effectuées avant le SC pourraient être dues à une anticipation aversive excessive tandis que celles initiées pendant la présentation du SC pourraient résulter d'une hypersensibilité attentionnelle à la vue du stimulus aversif. Les réponses prématurées observées durant le délai d'attente, avant de répondre à l'apparition des cibles, pourraient s'apparenter à de l'impulsivité, notamment si elles avaient été observées durant les essais appétitifs également, ce qui n'était pas le cas. Cet effet a été obtenu pour les injections effectuées dans la partie centrale du striatum ventral, dans le putamen et dans l'ensemble du pallidum ventral.

Deux des trois singes de l'étude striatale faisaient une majorité de réponses prématurées avant même l'apparition du stimulus visuel conditionné, en contexte aversif, lors des sessions d'injection provoquant un effet réponses prématurées. Ceci suggère que l'injection a provoqué une augmentation de l'anticipation aversive. Ce résultat, associé à l'augmentation de la fréquence cardiaque indique que cet effet est très probablement dû à un accroissement du niveau d'anxiété, comme pour l'effet omissions. Le troisième singe, lui, effectuait des réponses

prématurées majoritairement en attente des cibles. Ce résultat pourrait suggérer la génération d'un comportement impulsif pour cet animal. Mais il peut également être le signe d'une anxiété trop élevée. En effet, le risque de subir le stimulus aversif primaire, en sessions contrôles, lorsque l'animal choisit une cible, est de 40%, soit le taux d'approche effectué par les animaux dans le contexte aversif. Ce risque est donc loin d'être négligeable et il est probable que l'anticipation aversive augmente au cours de l'essai depuis l'apparition du SC jusqu'à la survenue du stimulus primaire ou, si l'animal a fait un évitement, de la croix de fixation signifiant le début de l'essai suivant. Si l'injection augmente l'état anxieux de l'animal, il est possible que le seuil d'anxiété incitant l'animal à effectuer un comportement d'évitement autre que celui requis par la tâche, et plus naturel, soit franchi lors de l'attente de l'apparition des cibles.

c. Perte de la capacité à éviter activement un événement aversif

Nous avons également comparé les injections provoquant un effet de réponses prématurées chez le singe T selon que ces injections étaient effectuées dans le striatum ventral ou le putamen. De façon intéressante, la performance d'évitement de ce singe en contexte aversif était perturbée dans les deux cas, mais de façon plus importante dans le striatum ventral. Ceci allait de pair avec le fait que le singe T subissait un effet de latéralisation. Il choisissait en effet la cible gauche, en contexte aversif, plus que la cible droite, diminuant de ce fait sa performance d'évitement. La latéralisation était plus importante pour les effets dus aux injections effectuées dans le striatum ventral que pour celles effectuées dans le putamen. Nous avons aussi testé l'influence d'un paramètre de guidage vers l'évitement, intervenant lors de la présentation des cibles. La cible permettant d'éviter correctement l'événement aversif était légèrement plus grande que l'autre. Ce paramètre a permis d'augmenter la performance d'évitement du singe plus fortement lors des injections effectuées dans le putamen que lors de celle effectuées dans le striatum ventral. Cette manipulation nous permet essentiellement de savoir si l'animal perd la motivation d'éviter le stimulus aversif ou s'il perd la capacité de se souvenir de l'action qui lui servira à éviter le stimulus primaire aversif. Ainsi dans le Putamen, il ne perd pas sa motivation puisqu'il se sert du guidage pour éviter le jet d'air. En ce qui concerne le striatum ventral, même le guidage lui rappelant quelle cible il faut éviter, ne lui permet pas de réaliser ce comportement correctement. On peut donc penser que dans ce cas, il a perdu sa motivation à éviter le stimulus aversif primaire, ce qui correspond bien à la fonction motivationnelle attribuée au striatum

ventral. Une perturbation de l'activité de cette région perturbe donc bien la motivation, ici aversive, de l'animal.

Les réponses prématurées suscitées par les injections dans le PV ont également induit un effet de latéralisation vers la gauche en contexte aversif chez les deux singes et, en conséquence, une diminution des performances d'évitement. De plus, le nombre de réponses prématurées consécutives effectuées avant l'apparition du stimulus conditionné était significativement plus élevé après l'injection qu'avant. Après une erreur, comme une réponse prématurée, l'animal sait que l'essai, dans ce cas un essai aversif, va être répété. Il peut donc anticiper la survenue du stimulus visuel aversif. Cette anticipation aversive serait donc exacerbée par l'injection de bicuculline et pourrait expliquer ce comportement d'évitement actif que sont les réponses prématurées. Ceci s'accorde bien, de plus, avec l'augmentation de la fréquence cardiaque observée en période post-injection et qui corrèle avec le nombre de réponses prématurées effectuées en aversif. L'hyper-activation du pallidum ventral provoqué par la bicuculline induirait donc des comportements d'évitement actif mal-adaptés à la tâche, qui requière d'attendre l'apparition des cibles pour activement éviter le stimulus aversif et accéder à des essais appétitifs.

d. Des effets comportementaux soulignant une déviation vers les motivations aversives

Les omissions et les réponses prématurées semblent donc être des manières d'éviter passivement ou d'échapper plus naturellement à un événement aversif que la manière requise par notre tâche. Ces deux manifestations comportementales observées durant les injections de bicuculline permettraient aux animaux dont l'activité striatale ou pallidale était perturbée, de ne pas subir le stimulus aversif primaire. Les omissions pourraient constituer un évitement passif quand les réponses prématurées, elles, pourraient être considérées comme un évitement actif. Levita et ses collaborateurs avaient d'ailleurs observé en IRMf une activation du striatum ventral chez l'humain lors de l'évitement actif et une désactivation lors de l'évitement passif, montrant l'implication de cette région dans ces deux types d'évitement (Levita et al. 2012).

L'initiation de ces types d'évitement est certainement due à la génération d'un état anxieux anormalement élevé par les perturbations locales. De plus, les perturbations effectuées dans le noyau caudé ont provoqué des effets omissions très forts, et ce alors que c'est dans cette région

que nous avons montré l'existence d'une population codant l'anticipation aversive. On peut donc penser que c'est l'hyper-activation de cette population par la bicuculline qui a provoqué ces effets omissions très forts dans le noyau caudé.

Il a aussi été montré en IRMf que l'activité striatale est associée à l'intensité de l'état anxieux lors de l'anticipation d'un événement aversif (Yang et al. 2012). Or, nos hyper-activations de l'activité locale dans cette région ont provoqué une augmentation du nombre des comportements d'évitement de type omissions et réponses prématurées et très probablement une augmentation de l'état anxieux des animaux. Nos études apportent donc un lien causal entre une hyperactivité de sous-régions des ganglions de la base et la genèse de ces états anxieux, comme cela avait été suggéré avec la stimulation striatale provoquant des effets de panique chez les patients TOCs (Shapira et al. 2006).

Notre double approche d'enregistrements neuronaux et de perturbation des activités locales, dans le striatum antérieur et le PV, a donc permis de démontrer l'implication des ganglions de la base dans le codage des événements aversifs et dans l'expression d'une anticipation aversive trop élevée et certainement due à une augmentation du taux d'anxiété. Se pose alors à présent la question sur le rôle relatif des ganglions de la base par rapport à une structure telle que l'amygdale, classiquement décrite comme étant à la base des comportements et apprentissages liés à la peur. Cette question offre de nombreuses perspectives de recherche. Une étude a déjà souligné l'existence d'une interaction entre le striatum ventral et l'amygdale, grâce à des analyses de connectivité fonctionnelle, lors de l'évitement actif, mais pas lors de l'évitement passif (Levita et al. 2012). On a vu également vu que l'amygdale était plus facilement activée lors du traitement passif d'un stimulus que lors de la vue d'une instruction d'action sollicitant l'attention (Costafreda et al. 2008). On peut penser que l'amygdale aurait un rôle primordial dans la détection du danger et l'initiation de réactions immédiates et autonomes, comme les comportements de fuites, tandis que les ganglions de la base seraient responsables de la mise en place des comportements face à un danger potentiel, afin de ne pas subir cet événement aversif futur. L'amygdale pourrait être plus liée à la gestion de la peur, lorsque l'organisme subit l'événement aversif et les ganglions de la base, impliqués dans le traitement de l'anxiété, en anticipation d'un événement aversif potentiel.

De plus, plusieurs études ont montré que l'amygdale était nécessaire à l'apprentissage de l'association entre un stimulus prédicteur d'un événement aversif et cet événement, mais pas au comportement d'évitement chez différentes espèces non humaines (Rooszendaal et al. 1993; Poremba & Gabriel 1999; Lehmann et al. 2000; Andrzejewski et al. 2005). D'ailleurs, chez l'humain, des études d'imagerie ont montré que l'amygdale n'était pas activée lors de comportements d'évitement, contrairement au striatum (Jensen et al. 2003; Kim et al. 2006). En résumé, l'amygdale pourrait donc être impliquée dans l'état de peur et les comportements de fuite et les ganglions de la base dans l'évitement lié à l'anxiété.

3. Commentaires sur les approches expérimentales utilisées

La force de chacune des deux études a été l'utilisation d'une double approche : une approche corrélative entre les comportements observés dans la tâche et l'activité de neurones unitaires et une approche d'inférence causale via des perturbations pharmacologiques nous permettant d'associer les perturbations de chacune des structures aux comportements provoqués par elles. L'approche électrophysiologique a permis de démontrer l'existence de neurones encodant les informations aversives, aussi bien dans le striatum antérieur que dans le pallidum ventral. Quant aux expériences de perturbation de ces activités, elles ont entraîné une déviation du spectre comportemental vers l'expression de troubles à caractères anxieux qui seraient soutenus par un excès d'anticipation d'événements aversifs et une incapacité à produire des comportements d'évitement actifs adéquats face à des situations ou contextes appris.

Le développement d'une tâche comportementale demandant aux animaux de réaliser des évitements actifs en utilisant un mouvement naturellement utilisé pour des comportements d'approche a complexifié l'entraînement et la réalisation de cette tâche par les animaux. Cependant, et c'est pour cela que nous l'avons utilisé, cette tâche comprenant un contexte aversif, demandant aux animaux de réaliser un comportement d'évitement actif, a permis de démontrer l'existence de neurones aversifs mais aussi de comparer l'activité des neurones pendant que les animaux réalisaient une approche ou un évitement du stimulus aversif. Elle a

aussi permis de souligner l'importance de l'anticipation aversive et la notion d'incertitude dans les troubles anxieux.

Toutefois, cette tâche comportementale comportait aussi quelques limites. On peut penser que le stimulus aversif utilisé, un jet d'air orienté vers le bas du visage, n'est pas vraiment un stimulus aversif mais plutôt un stimulus désagréable (un stimulus aversif de faible intensité). Cependant, les animaux étant contraints dans la chaise et incapables de bouger la tête, le fait de ne pouvoir éviter ce stimulus par un mouvement de tout le corps, ou du moins de la tête, participe certainement à l'attribution d'une valeur aversive augmentée envers le jet d'air. De plus, il nous a permis d'enregistrer des neurones préférentiellement activés en contexte aversif et c'est dans ce contexte que les perturbations locales avaient les plus grands effets, associés à une augmentation du rythme cardiaque et donc certainement en lien avec l'anxiété.

Le comportement aversif demandé à l'animal dans notre tâche était un évitement actif. La tâche ne nous permettait pas d'étudier les bases neuronales des autres comportements aversifs (l'évitement passif ou la fuite) bien que l'évitement passif ait été observé suite aux perturbations pharmacologiques locales dans le striatum antérieur et le pallidum ventral. Ceci montre d'ailleurs l'implication probable de ces structures dans le contrôle de ce type de comportement aversif. Une tâche demandant à l'animal de produire tour à tour des comportements d'évitement actif et passif (essais de type Nogo ; voir Hollerman et al. 1998) serait de premier intérêt puisque Levita, Hoskin et Champi ont montré en IRMf, chez l'humain, que le striatum ventral voyait son activité augmenter lors de l'évitement actif et diminuer lors de l'évitement passif (Levita et al. 2012). Obtiendrons-nous moins de neurones sensibles au contexte aversif lors des essais d'évitement passif ? Seraient-ils activés avec une magnitude moindre ?

On sait également que les ISRS (inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine) sont largement utilisés dans le traitement des troubles anxieux. Sachant que le striatum, notamment sa partie ventrale, et le PV, reçoivent de nombreuses afférences sérotoninergiques du noyau raphé (Szabo et al. 2002 ; Parent et al. 2011), on peut penser que les effets thérapeutiques de ce traitement sont médiés par une action intervenant au niveau des neurones striataux et/ou pallidaux impliqués dans l'anxiété. Notre équipe a d'ailleurs commencé à étudier l'impact de la modulation sérotoninergique sur l'activité des neurones du striatum ainsi que sur les comportements des animaux lors de la réalisation de la tâche utilisée dans les deux études de mon projet de thèse. Pour ce faire, des injections de fluoxétine (prozac) ont été réalisées

localement, dans le striatum, et de façon périphérique, avant que les singes ne réalisent la tâche. La fluoxétine est un ISRS et son administration périphérique a permis de diminuer le nombre de réponses prématurées et d'omissions observées en situation contrôle, et d'augmenter le temps de travail des animaux. Ces résultats sont interprétés comme une diminution de la sensibilité aversive. Des études de lésions du système sérotoninergique grâce à des injections d'une toxine du système sérotoninergique, le MDMA (ou Ecstasy), sont également en cours. Ces travaux, dont j'ai participé à l'amorçage, sont des projets qui ouvrent des perspectives thérapeutiques pour expliquer le rôle de la modulation sérotoninergique dans les Ganglions de la Base.

Enfin, Greenberg et ses collaborateurs ont montré que la stimulation cérébrale profonde du striatum a permis de soulager des patients avec TOCs (Greenberg et al. 2006). Et nos études suggèrent fortement que ce bienfait est dû à la modulation des activités d'anticipation aversive (certainement trop élevées chez ces patients) présentes dans le striatum. On peut imaginer des effets bénéfiques de la technique de stimulation cérébrale profonde, ou de traitements pharmacologiques ciblant le striatum ou le pallidum ventral, dans d'autres pathologies présentant un trouble anxieux dans leur spectre symptomatique, telles que les PTSD ou les phobies et attaques de panique.

CONCLUSION

Les deux études présentées dans cette thèse portaient sur l'implication du striatum antérieur et du pallidum ventral dans le traitement de l'information aversive et des comportements d'évitement qui y sont associés, chez le primate non-humain. Dans les deux cas, une double approche a été utilisée. Une approche corrélative par l'enregistrement d'activité de neurones unitaires lorsque les animaux réalisaient une tâche nécessitant d'initier un comportement d'évitement en présence de stimuli aversifs et une approche d'inférence causale par perturbation pharmacologique locale du fonctionnement normal des régions étudiées, là encore, pendant que les animaux réalisaient la tâche.

Des neurones préférentiellement activés en contexte aversif ont été enregistrés dans l'ensemble du striatum antérieur et du pallidum ventral. Ils pouvaient encoder les stimuli conditionnés, l'action effectuée par les animaux ainsi que l'anticipation et la réception du stimulus primaire aversif. De plus, dans chacune des régions il existe des neurones codant l'anticipation d'un essai aversif certain ou probable. Ces neurones pourraient donc être impliqués dans les états anxieux normaux ou pathologiques. D'ailleurs, les perturbations locales réalisées dans ces deux régions et responsables d'hyper-activation locales ont perturbé le comportement normal des singes et généré une augmentation d'évitements passifs (omissions) et d'évitements actifs inadéquats (réponses prématurées) naturellement observés dans des contextes anxiogènes. Ces effets étaient accompagnés d'une augmentation de la fréquence cardiaque qui soutient fortement l'hypothèse d'une augmentation de l'état anxieux, générée par la perturbation de l'activité de ces deux structures des ganglions de la base. Finalement, le striatum antérieur et le pallidum ventral pourraient avoir un rôle majeur dans l'anticipation aversive normale ou pathologique et dans les comportements d'évitements associés au contexte aversif et pourraient constituer des cibles thérapeutiques intéressantes dans les troubles anxieux.

BIBLIOGRAPHIE

- Adler, A. et al., 2013. Different correlation patterns of cholinergic and GABAergic interneurons with striatal projection neurons. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, p.47.
- Adler, A. et al., 2012. Temporal convergence of dynamic cell assemblies in the striato-pallidal network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(7), p.2473-2484.
- Aharon, I. et al., 2001. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 32(3), p.537-551.
- Aizman, O. et al., 2000. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature Neuroscience*, 3(3), p.226-230.
- Albin, R.L., Young, A.B. & Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), p.366-375.
- Alexander, G.E., 1987. Selective neuronal discharge in monkey putamen reflects intended direction of planned limb movements. *Experimental Brain Research*, 67(3), p.623-634.
- Alexander, G.E. & Crutcher, M.D., 1990. Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64(1), p.133-150.
- 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*, 9, p.357-381.
- Amano, K. et al., 1978. Single neuron analysis of the human midbrain tegmentum. Rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. *Applied Neurophysiology*, 41(1-4), p.66-78.
- Amaral, D.G. et al., 2003. The amygdala: is it an essential component of the neural network for social cognition? *Neuropsychologia*, 41(2), p.235-240.
- Amemori, K. & Graybiel, A.M., 2012. Localized microstimulation of primate pregenual cingulate cortex induces negative decision-making. *Nature Neuroscience*, 15(5), p.776-785.
- Anderson, A.K. et al., 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), p.196-202.
- Andrzejewski, M.E., Spencer, R.C. & Kelley, A.E., 2005. Instrumental learning, but not performance, requires dopamine D1-receptor activation in the amygdala. *Neuroscience*, 135(2), p.335-345.
- Aosaki, T. et al., 1994. Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(6), p.3969-3984.
- Apicella, P. et al., 1998. Influence of predictive information on responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80(6), p.3341-3344.
- Apicella, P., 2007. Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends in Neurosciences*, 30(6), p.299-306.

- Apicella, P. et al., 1992. Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events. *Journal of Neurophysiology*, 68(3), p.945-960.
- Apicella, P. et al., 1991. Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research*, 85(3), p.491-500.
- Apicella, P., Legallet, E. & Trouche, E., 1997. Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioral states. *Experimental Brain Research*, 116(3), p.456-466.
- Azim, E. et al., 2005. Sex differences in brain activation elicited by humor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(45), p.16496-16501.
- Barlow, D.H., 2000. Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *The American Psychologist*, 55(11), p.1247-1263.
- Bartra, O., McGuire, J.T. & Kable, J.W., 2013. The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage*, 76, p.412-427.
- Baxter, L.R., 2003. Basal ganglia systems in ritualistic social displays: reptiles and humans; function and illness. *Physiology & Behavior*, 79(3), p.451-460.
- Baxter, M.G. & Murray, E.A., 2002. The amygdala and reward. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(7), p.563-573.
- Bayer, H.M. & Glimcher, P.W., 2005. Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, 47(1), p.129-141.
- Berns, G.S. et al., 2001. Predictability modulates human brain response to reward. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(8), p.2793-2798.
- Berridge, K.C., 1996. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20(1), p.1-25.
- Berridge, K.C., 2000. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(2), p.173-198.
- Berridge, K.C., 2007. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), p.391-431.
- Berridge, K.C. & Kringelbach, M.L., 2008. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, 199(3), p.457-480.
- Berridge, K.C. & Robinson, T.E., 2003. Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), p.507-513.
- Berridge, K.C. & Robinson, T.E., 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 28(3), p.309-369.
- Berridge, K.C., Venier, I.L. & Robinson, T.E., 1989. Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), p.36-45.

- Bevan, M.D. et al., 1998. Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(22), p.9438-9452.
- Bevan, M.D., Smith, A.D. & Bolam, J.P., 1996. The substantia nigra as a site of synaptic integration of functionally diverse information arising from the ventral pallidum and the globus pallidus in the rat. *Neuroscience*, 75(1), p.5-12.
- Blood, A.J. & Zatorre, R.J., 2001. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), p.11818-11823.
- Boileau, I. et al., 2003. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse (New York, N.Y.)*, 49(4), p.226-231.
- Bolstad, I. et al., 2013. Aversive event anticipation affects connectivity between the ventral striatum and the orbitofrontal cortex in an fMRI avoidance task. *PLoS One*, 8(6), p.e68494.
- Bower, G.H., Hilgard, E.R. & 1904-, 1981. *Theories of learning*, Prentice-Hall. Available at: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300388817> [Consulté le octobre 16, 2015].
- Bowman, E.M., Aigner, T.G. & Richmond, B.J., 1996. Neural signals in the monkey ventral striatum related to motivation for juice and cocaine rewards. *Journal of Neurophysiology*, 75(3), p.1061-1073.
- Bravo-Rivera, C. et al., 2014. Neural structures mediating expression and extinction of platform-mediated avoidance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(29), p.9736-9742.
- Breiter, H.C. et al., 2001. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30(2), p.619-639.
- Brown, S. & Schafer, E., 1888. *An Investigation into the Functions of the Occipital and Temporal Lobes of the Monkey's Brain*, Royal Society of London. Available at: <http://archive.org/details/philtrans01899383> [Consulté le octobre 8, 2015].
- Büchel, C. et al., 1998. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, 20(5), p.947-957.
- Budygin, E.A. et al., 2012. Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions. *Neuroscience*, 201, p.331-337.
- Cador, M., Robbins, T.W. & Everitt, B.J., 1989. Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience*, 30(1), p.77-86.
- Cagniard, B. et al., 2006. Mice with chronically elevated dopamine exhibit enhanced motivation, but not learning, for a food reward. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(7), p.1362-1370.
- Cahill, L. et al., 1995. The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377(6547), p.295-296.
- Caine, S.B. & Koob, G.F., 1994. Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61(2), p.213-221.

- Cai, X. & Padoa-Schioppa, C., 2012. Neuronal encoding of subjective value in dorsal and ventral anterior cingulate cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(11), p.3791-3808.
- Calandreau, L. et al., 2005. A different recruitment of the lateral and basolateral amygdala promotes contextual or elemental conditioned association in Pavlovian fear conditioning. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 12(4), p.383-388.
- Canli, T. et al., 2000. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(19), p.RC99.
- Cannon, C.M. & Bseikri, M.R., 2004. Is dopamine required for natural reward? *Physiology & Behavior*, 81(5), p.741-748.
- Cannon, C.M. & Palmiter, R.D., 2003. Reward without dopamine. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(34), p.10827-10831.
- Carelli, R.M., Ijames, S.G. & Crumling, A.J., 2000. Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus « natural » (water and food) reward. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(11), p.4255-4266.
- Caruana, F. et al., 2011. Emotional and social behaviors elicited by electrical stimulation of the insula in the macaque monkey. *Current biology: CB*, 21(3), p.195-199.
- Catenoix, H. et al., 2008. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 13(3), p.560-563.
- Chevalier, G. & Deniau, J.M., 1990. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in Neurosciences*, 13(7), p.277-280.
- Chikama, M. et al., 1997. Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(24), p.9686-9705.
- Childress, A.R. et al., 2008. Prelude to passion: limbic activation by « unseen » drug and sexual cues. *PloS One*, 3(1), p.e1506.
- Choi, J.-S., Cain, C.K. & LeDoux, J.E., 2010. The role of amygdala nuclei in the expression of auditory signaled two-way active avoidance in rats. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 17(3), p.139-147.
- Clower, D.M., Dum, R.P. & Strick, P.L., 2005. Basal ganglia and cerebellar inputs to « AIP ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(7), p.913-920.
- Cohen, J.Y. et al., 2012. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*, 482(7383), p.85-88.
- Colombo, A.C. et al., 2013. Dopaminergic mechanisms underlying catalepsy, fear and anxiety: do they interact? *Behavioural Brain Research*, 257, p.201-207.
- Contreras, M., Ceric, F. & Torrealba, F., 2007. Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5850), p.655-658.

- Costafreda, S.G. et al., 2008. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews*, 58(1), p.57-70.
- Cousins, M.S. et al., 1996. Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74(1-2), p.189-197.
- Cromwell, H.C. & Berridge, K.C., 1993. Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? *Brain Research*, 624(1-2), p.1-10.
- Daniel, R. & Pollmann, S., 2010. Comparing the neural basis of monetary reward and cognitive feedback during information-integration category learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(1), p.47-55.
- Davis, M., 1997. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), p.382-402.
- Deakin, J.F. & Graeff, F.G., 1991. 5-HT and mechanisms of defence. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 5(4), p.305-315.
- Del Casale, A. et al., 2013. Structural neuroimaging in patients with panic disorder: findings and limitations of recent studies. *Psychiatria Danubina*, 25(2), p.108-114.
- Delgado, M.R. et al., 2009. Avoiding negative outcomes: tracking the mechanisms of avoidance learning in humans during fear conditioning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, p.33.
- Delgado, M.R. et al., 2003. Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(1), p.27-38.
- Delgado, M.R., 2007. Reward-related responses in the human striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, p.70-88.
- Delgado, M.R. et al., 2000. Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 84(6), p.3072-3077.
- DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), p.281-285.
- DiFiglia, M. & Carey, J., 1986. Large neurons in the primate neostriatum examined with the combined Golgi-electron microscopic method. *The Journal of Comparative Neurology*, 244(1), p.36-52.
- Doron, N.N. & Ledoux, J.E., 2000. Cells in the posterior thalamus project to both amygdala and temporal cortex: a quantitative retrograde double-labeling study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 425(2), p.257-274.
- Duval, E.R., Javanbakht, A. & Liberzon, I., 2015. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, p.115-126.
- Edley, S.M. & Graybiel, A.M., 1983. The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculo-pontinus, pars compacta. *The Journal of Comparative Neurology*, 217(2), p.187-215.
- Eifert, G.H. & Heffner, M., 2003. The effects of acceptance versus control contexts on avoidance of panic-related symptoms. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 34(3-4), p.293-312.

- Elliott, R., Friston, K.J. & Dolan, R.J., 2000. Dissociable neural responses in human reward systems. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(16), p.6159-6165.
- Engelmann, J.B. et al., 2015. Anticipatory anxiety disrupts neural valuation during risky choice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(7), p.3085-3099.
- Etkin, A. & Wager, T.D., 2007. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), p.1476-1488.
- Everitt, B.J. et al., 1999. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, p.412-438.
- Everitt, B.J., Cador, M. & Robbins, T.W., 1989. Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience*, 30(1), p.63-75.
- Falck, B. & Hillarp, N.A., 1959. On the cellular localization of catechol amines in the brain. *Acta Anatomica*, 38, p.277-279.
- Feinstein, J.S. et al., 2011. The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current biology: CB*, 21(1), p.34-38.
- Felmingham, K.L. et al., 2014. Reduced amygdala and ventral striatal activity to happy faces in PTSD is associated with emotional numbing. *PLoS One*, 9(9), p.e103653.
- Fendt, M., Endres, T. & Apfelbach, R., 2003. Temporary inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis but not of the amygdala blocks freezing induced by trimethylthiazoline, a component of fox feces. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(1), p.23-28.
- Fendt, M. & Fanselow, M.S., 1999. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(5), p.743-760.
- Fenelon, G. et al., 1991. Topographic distribution of the neurons of the central complex (centre médian-parafascicular complex) and of other thalamic neurons projecting to the striatum in macaques. *Neuroscience*, 45(2), p.495-510.
- Fernandez De Molina, A. & Hunsperger, R.W., 1959. Central representation of affective reactions in forebrain and brain stem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis, and adjacent structures. *The Journal of Physiology*, 145(2), p.251-265.
- Ferreira, T.L. et al., 2008. The indirect amygdala-dorsal striatum pathway mediates conditioned freezing: insights on emotional memory networks. *Neuroscience*, 153(1), p.84-94.
- Ferry, A.T. et al., 2000. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *The Journal of Comparative Neurology*, 425(3), p.447-470.
- Filion, M., Tremblay, L. & Bédard, P.J., 1991. Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research*, 547(1), p.152-161.
- Fink-Jensen, A. & Mikkelsen, J.D., 1991. A direct neuronal projection from the entopeduncular nucleus to the globus pallidus. A PHA-L anterograde tracing study in the rat. *Brain Research*, 542(1), p.175-179.

- Fiol, M.E. et al., 1988. Ictus emeticus and the insular cortex. *Epilepsy Research*, 2(2), p.127-131.
- Fiorillo, C.D., Tobler, P.N. & Schultz, W., 2003. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5614), p.1898-1902.
- Fletcher, P.J. et al., 1998. Injections of D-amphetamine into the ventral pallidum increase locomotor activity and responding for conditioned reward: a comparison with injections into the nucleus accumbens. *Brain Research*, 805(1-2), p.29-40.
- Fonzo, G.A. et al., 2014. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions. *Journal of Affective Disorders*, 169, p.76-85.
- Fox, A.S. et al., 2015. Extending the amygdala in theories of threat processing. *Trends in Neurosciences*, 38(5), p.319-329.
- François, C. et al., 2004. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 9), p.2055-2070.
- François, C. et al., 2002. Distribution and morphology of nigral axons projecting to the thalamus in primates. *The Journal of Comparative Neurology*, 447(3), p.249-260.
- François, C. et al., 1994. Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Experimental Brain Research*, 102(2), p.305-318.
- Francois, C., Percheron, G. & Yelnik, J., 1984. Localization of nigrostriatal, nigrothalamic and nigrotectal neurons in ventricular coordinates in macaques. *Neuroscience*, 13(1), p.61-76.
- Fudge, J.L. et al., 2002. Amygdaloid projections to ventromedial striatal subterritories in the primate. *Neuroscience*, 110(2), p.257-275.
- Gage, G.J. et al., 2010. Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron*, 67(3), p.466-479.
- Gale, G.D. et al., 2004. Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(15), p.3810-3815.
- Gallistel, C.R. & Karras, D., 1984. Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 20(1), p.73-77.
- Gerfen, C.R. et al., 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 250(4986), p.1429-1432.
- Gerfen, C.R., Keefe, K.A. & Gauda, E.B., 1995. D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1- and D2-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1-containing neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(12), p.8167-8176.
- Goldberg, J.A. & Reynolds, J.N.J., 2011. Spontaneous firing and evoked pauses in the tonically active cholinergic interneurons of the striatum. *Neuroscience*, 198, p.27-43.
- Gong, W., Neill, D. & Justice, J.B., 1996. Conditioned place preference and locomotor activation produced by injection of psychostimulants into ventral pallidum. *Brain Research*, 707(1), p.64-74.

- Gottfried, J.A., O'Doherty, J. & Dolan, R.J., 2002. Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(24), p.10829-10837.
- Grabli, D. et al., 2004. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 9), p.2039-2054.
- Graeff, F.G. & Zangrossi, H., 2010. The dual role of serotonin in defense and the mode of action of antidepressants on generalized anxiety and panic disorders. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 10(3), p.207-217.
- Graveland, G.A., Williams, R.S. & DiFiglia, M., 1985. A Golgi study of the human neostriatum: neurons and afferent fibers. *The Journal of Comparative Neurology*, 234(3), p.317-333.
- Greenberg, B.D. et al., 2006. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(11), p.2384-2393.
- Greenberg, B.D., Rauch, S.L. & Haber, S.N., 2010. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), p.317-336.
- Grupe, D.W. & Nitschke, J.B., 2013. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(7), p.488-501.
- Haber, S.N. et al., 2006. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(32), p.8368-8376.
- Haber, S.N., 2003. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), p.317-330.
- Haber, S.N., Fudge, J.L. & McFarland, N.R., 2000. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(6), p.2369-2382.
- Haber, S.N. & Knutson, B., 2010. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), p.4-26.
- Haber, S.N., Lynd-Balta, E. & Mitchell, S.J., 1993. The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 329(1), p.111-128.
- Haber, S.N. & McFarland, N.R., 1999. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, p.33-48.
- Hamann, S. & Mao, H., 2002. Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, 13(1), p.15-19.
- Hammond, C. et al., 1978. Electrophysiological demonstration of an excitatory subthalamonigral pathway in the rat. *Brain Research*, 151(2), p.235-244.

- Hattingh, C.J. et al., 2012. Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, p.347.
- Heimer, L., 1978. The Olfactory Cortex and the Ventral Striatum. In K. E. Livingston & O. Hornykiewicz, éd. *Limbic Mechanisms*. Springer US, p. 95-187. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-0716-8_7 [Consulté le octobre 16, 2015].
- Herry, C. et al., 2006. Extinction of auditory fear conditioning requires MAPK/ERK activation in the basolateral amygdala. *The European Journal of Neuroscience*, 24(1), p.261-269.
- Hikida, T. et al., 2010. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, 66(6), p.896-907.
- Hikida, T. et al., 2013. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(1), p.342-347.
- Hikosaka, O., 2010. The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), p.503-513.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M. & Usui, S., 1989a. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 61(4), p.780-798.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M. & Usui, S., 1989b. Functional properties of monkey caudate neurons. III. Activities related to expectation of target and reward. *Journal of Neurophysiology*, 61(4), p.814-832.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe, R., 2000. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*, 80(3), p.953-978.
- Hikosaka, O. & Wurtz, R.H., 1985a. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 53(1), p.266-291.
- Hikosaka, O. & Wurtz, R.H., 1985b. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *Journal of Neurophysiology*, 53(1), p.292-308.
- Hnasko, T.S., Sotak, B.N. & Palmiter, R.D., 2005. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature*, 438(7069), p.854-857.
- Hoebel, B.G. et al., 1983. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology*, 81(2), p.158-163.
- Hollerman, J.R. & Schultz, W., 1998. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1(4), p.304-309.
- Hollerman, J.R., Tremblay, L. & Schultz, W., 1998. Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80(2), p.947-963.
- Hollerman, J.R., Tremblay, L. & Schultz, W., 2000. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Progress in Brain Research*, 126, p.193-215.

- Hong, S. & Hikosaka, O., 2013. Diverse sources of reward value signals in the basal ganglia nuclei transmitted to the lateral habenula in the monkey. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826593/> [Consulté le octobre 8, 2015].
- Hosokawa, T. et al., 2013. Single-neuron mechanisms underlying cost-benefit analysis in frontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(44), p.17385-17397.
- Ilinsky, I.A., Jouandet, M.L. & Goldman-Rakic, P.S., 1985. Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 236(3), p.315-330.
- Izuma, K., Saito, D.N. & Sadato, N., 2008. Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron*, 58(2), p.284-294.
- Jabbi, M., Bastiaansen, J. & Keysers, C., 2008. A common anterior insula representation of disgust observation, experience and imagination shows divergent functional connectivity pathways. *PloS One*, 3(8), p.e2939.
- Janak, P.H. & Tye, K.M., 2015. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), p.284-292.
- Jankunis, E.S. & Whishaw, I.Q., 2013. Sucrose Bobs and Quinine Gapes: horse (*Equus caballus*) responses to taste support phylogenetic similarity in taste reactivity. *Behavioural Brain Research*, 256, p.284-290.
- Jensen, J. et al., 2003. Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron*, 40(6), p.1251-1257.
- Joel, D. & Weiner, I., 2000. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 96(3), p.451-474.
- Kampe, K.K. et al., 2001. Reward value of attractiveness and gaze. *Nature*, 413(6856), p.589.
- Karachi, C. et al., 2005. The pallidsubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), p.172-180.
- Karama, S. et al., 2002. Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Human Brain Mapping*, 16(1), p.1-13.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y. & Hikosaka, O., 1998. Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 1(5), p.411-416.
- Kawaguchi, Y., 1993. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(11), p.4908-4923.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J. & Emson, P.C., 1990. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(10), p.3421-3438.
- Kebabian, J.W. & Calne, D.B., 1979. Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277(5692), p.93-96.
- Kennerley, S.W. et al., 2006. Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 9(7), p.940-947.

- Kennerley, S.W., Behrens, T.E.J. & Wallis, J.D., 2011. Double dissociation of value computations in orbitofrontal and anterior cingulate neurons. *Nature Neuroscience*, 14(12), p.1581 - 1589.
- Kessler, R.C. et al., 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), p.593 - 602.
- Kiefer, S.W. & Orr, M.R., 1992. Taste avoidance, but not aversion, learning in rats lacking gustatory cortex. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), p.140 - 146.
- Kim, H., Shimojo, S. & O'Doherty, J.P., 2006. Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS biology*, 4(8), p.e233.
- Kimura, M., Rajkowski, J. & Evarts, E., 1984. Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(15), p.4998 - 5001.
- Kitabatake, Y. et al., 2003. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), p.7965 - 7970.
- Kita, H. & Kitai, S.T., 1991. Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Research*, 564(2), p.296 - 305.
- Kita, H. & Kitai, S.T., 1994. The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Research*, 636(2), p.308 - 319.
- Kita, H., Kosaka, T. & Heizmann, C.W., 1990. Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain Research*, 536(1-2), p.1 - 15.
- Klitenick, M.A. et al., 1992. Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience*, 50(2), p.371 - 386.
- Klucken, T. et al., 2012. Neural correlates of disgust- and fear-conditioned responses. *Neuroscience*, 201, p.209 - 218.
- Klumpp, H., Fitzgerald, D.A. & Phan, K.L., 2013. Neural predictors and mechanisms of cognitive behavioral therapy on threat processing in social anxiety disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 45, p.83 - 91.
- KLÜVER H & BUCY PC, 1939. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 42(6), p.979 - 1000.
- Knutson, B. et al., 2001. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), p.RC159.
- Knutson, B. et al., 2003. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *NeuroImage*, 18(2), p.263 - 272.
- Knutson, B. et al., 2007. Neural predictors of purchases. *Neuron*, 53(1), p.147 - 156.
- Kobayashi, Y., 2011. [Cingulate gyrus: cortical architecture and connections]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyū No Shinpo*, 63(5), p.473 - 482.
- Koós, T. & Tepper, J.M., 1999. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nature Neuroscience*, 2(5), p.467 - 472.

- Kravitz, A.V., Tye, L.D. & Kreitzer, A.C., 2012. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience*, 15(6), p.816-818.
- Kuhnen, C.M. & Knutson, B., 2005. The neural basis of financial risk taking. *Neuron*, 47(5), p.763-770.
- Kunishio, K. & Haber, S.N., 1994. Primate cingulostratial projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *The Journal of Comparative Neurology*, 350(3), p.337-356.
- Lavoie, B. & Parent, A., 1994. Pedunclopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *The Journal of Comparative Neurology*, 344(2), p.210-231.
- Lázaro-Muñoz, G., LeDoux, J.E. & Cain, C.K., 2010. Sidman instrumental avoidance initially depends on lateral and basal amygdala and is constrained by central amygdala-mediated Pavlovian processes. *Biological Psychiatry*, 67(12), p.1120-1127.
- LeDoux, J., 1996. Emotional networks and motor control: a fearful view. *Progress in Brain Research*, 107, p.437-446.
- LeDoux, J., 1998. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, 44(12), p.1229-1238.
- LeDoux, J., 2012. Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), p.653-676.
- LeDoux, J.E., 2000. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, p.155-184.
- LeDoux, J.E., 1994. Emotion, memory and the brain. *Scientific American*, 270(6), p.50-57.
- LeDoux, J.E., 2012. Evolution of human emotion: a view through fear. *Progress in Brain Research*, 195, p.431-442.
- LeDoux, J.E., Farb, C.R. & Romanski, L.M., 1991. Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex. *Neuroscience Letters*, 134(1), p.139-144.
- Lee, D. & Seo, H., 2007. Mechanisms of reinforcement learning and decision making in the primate dorsolateral prefrontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, p.108-122.
- Lehéricy, S. et al., 2004. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of Neurology*, 55(4), p.522-529.
- Lehmann, H., Treit, D. & Parent, M.B., 2000. Amygdala lesions do not impair shock-probe avoidance retention performance. *Behavioral Neuroscience*, 114(1), p.107-116.
- Leh, S.E. et al., 2007. Fronto-striatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, 419(2), p.113-118.
- 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), p.11888-11893.
- Levita, L., Hoskin, R. & Champi, S., 2012. Avoidance of harm and anxiety: a role for the nucleus accumbens. *NeuroImage*, 62(1), p.189-198.
- Lewis, A.H. et al., 2013. Avoidance-based human Pavlovian-to-instrumental transfer. *The European Journal of Neuroscience*, 38(12), p.3740-3748.

- Leyton, M. et al., 2002. Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[¹¹C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 27(6), p.1027-1035.
- Linke, R., Braune, G. & Schwegler, H., 2000. Differential projection of the posterior paralaminar thalamic nuclei to the amygdaloid complex in the rat. *Experimental Brain Research*, 134(4), p.520-532.
- Li, X.F., Stutzmann, G.E. & LeDoux, J.E., 1996. Convergent but temporally separated inputs to lateral amygdala neurons from the auditory thalamus and auditory cortex use different postsynaptic receptors: in vivo intracellular and extracellular recordings in fear conditioning pathways. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 3(2-3), p.229-242.
- Lohrenz, T. et al., 2007. Neural signature of fictive learning signals in a sequential investment task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(22), p.9493-9498.
- Lueken, U. et al., 2013. Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *The American Journal of Psychiatry*, 170(11), p.1345-1355.
- Lynd-Balta, E. & Haber, S.N., 1994. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience*, 59(3), p.625-640.
- Mallet, N. et al., 2005. Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(15), p.3857-3869.
- Maren, S., 2001. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24, p.897-931.
- Maren, S. et al., 1996. N-methyl-D-aspartate receptors in the basolateral amygdala are required for both acquisition and expression of conditional fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 110(6), p.1365-1374.
- Martin-Sölch, C. et al., 2001. Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Experimental Brain Research*, 139(3), p.278-286.
- Mascagni, F., McDonald, A.J. & Coleman, J.R., 1993. Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience*, 57(3), p.697-715.
- Matsumoto, M. & Hikosaka, O., 2009. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459(7248), p.837-841.
- McBride, W.J., Murphy, J.M. & Ikemoto, S., 1999. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioural Brain Research*, 101(2), p.129-152.
- McClure, S.M. et al., 2004. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5695), p.503-507.
- McClure, S.M., Berns, G.S. & Montague, P.R., 2003. Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, 38(2), p.339-346.
- Menon, V. & Levitin, D.J., 2005. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *NeuroImage*, 28(1), p.175-184.

- Middleton, F.A. & Strick, P.L., 1996. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(16), p.8683-8687.
- Milad, M.R. et al., 2013. Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *JAMA psychiatry*, 70(6), p.608-618; quiz 554.
- Milad, M.R. & Rauch, S.L., 2012. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), p.43-51.
- Millet, B. et al., 2013. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. *PLoS One*, 8(1), p.e53241.
- Mink, J.W., 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), p.381-425.
- Mink, J.W. & Thach, W.T., 1993. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(6), p.950-957.
- Miyazaki, K., Miyazaki, K.W. & Matsumoto, G., 2004. Different representation of forthcoming reward in nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Neuroreport*, 15(4), p.721-726.
- Mobbs, D. et al., 2009. From threat to fear: the neural organization of defensive fear systems in humans. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(39), p.12236-12243.
- Mobbs, D. et al., 2003. Humor modulates the mesolimbic reward centers. *Neuron*, 40(5), p.1041-1048.
- Moers-Hornikx, V.M.P. et al., 2011. Periaqueductal grey stimulation induced panic-like behaviour is accompanied by deactivation of the deep cerebellar nuclei. *Cerebellum (London, England)*, 10(1), p.61-69.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L. & Yim, C.Y., 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14(2-3), p.69-97.
- Montagu, K.A., 1957. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature*, 180(4579), p.244-245.
- Montgomery, K.C., 1955. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(4), p.254-260.
- Morris, G. et al., 2004. Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*, 43(1), p.133-143.
- Morris, J.S. et al., 1996. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383(6603), p.812-815.
- Morris, J.S. et al., 1998. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 1), p.47-57.
- Morris, J.S., Ohman, A. & Dolan, R.J., 1999. A subcortical pathway to the right amygdala mediating « unseen » fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(4), p.1680-1685.
- Mowrer, O.H., 1951. Two-factor learning theory: summary and comment. *Psychological Review*, 58(5), p.350-354.

- Mufson, E.J., Mesulam, M.M. & Pandya, D.N., 1981. Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 6(7), p.1231-1248.
- Murray, E.A., 2007. The amygdala, reward and emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(11), p.489-497.
- Nader, K. et al., 2001. Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 8(3), p.156-163.
- Nakata, H., Sakamoto, K. & Kakigi, R., 2014. Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus. *Frontiers in Psychology*, 5, p.1489.
- Nambu, A., 2004. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*, 143, p.461-466.
- Nambu, A. et al., 1996. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(8), p.2671-2683.
- Nashold, B.S., Wilson, W.P. & Slaughter, D.G., 1969. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *Journal of Neurosurgery*, 30(1), p.14-24.
- Nauta, H.J. & Cole, M., 1978. Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 180(1), p.1-16.
- Nieuwenhuis, S. et al., 2005. Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *NeuroImage*, 25(4), p.1302-1309.
- Nieuwenhuys, R., 2012. The insular cortex: a review. *Progress in Brain Research*, 195, p.123-163.
- Nishino, H. et al., 1984. Caudate unit activity during operant feeding behavior in monkeys and modulation by cooling prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 11(1), p.21-33.
- Nitschke, J.B. et al., 2006. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *NeuroImage*, 29(1), p.106-116.
- Niv, Y. & Schoenbaum, G., 2008. Dialogues on prediction errors. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(7), p.265-272.
- O'Doherty, J. et al., 2004. Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5669), p.452-454.
- O'Doherty, J. et al., 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 85(3), p.1315-1321.
- O'Doherty, J.P. et al., 2002. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33(5), p.815-826.
- Ohman, A. & Mineka, S., 2001. Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, 108(3), p.483-522.
- 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), p.419-427.
- Olds, M.E. & Fobes, J.L., 1981. The central basis of motivation: intracranial self-stimulation studies. *Annual Review of Psychology*, 32, p.523-574.

- Padoa-Schioppa, C., 2011. Neurobiology of economic choice: a good-based model. *Annual Review of Neuroscience*, 34, p.333-359.
- Panagis, G. et al., 1995. Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behavioural Brain Research*, 68(2), p.165-172.
- Panagis, G. et al., 1997. Ventral pallidum self-stimulation induces stimulus dependent increase in c-fos expression in reward-related brain regions. *Neuroscience*, 77(1), p.175-186.
- Panagis, G. & Spyraiki, C., 1996. Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology*, 123(3), p.280-288.
- Parent, A., 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), p.254-258.
- Parent, A. & Hazrati, L.N., 1995a. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 20(1), p.128-154.
- Parent, A. & Hazrati, L.N., 1995b. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 20(1), p.91-127.
- Parent, A., Hazrati, L.N. & Charara, A., 1997. The striatopallidal fiber system in primates. *Advances in Neurology*, 74, p.19-29.
- Parent, M. et al., 2011. Serotonin innervation of basal ganglia in monkeys and humans. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 41(4), p.256-265.
- Pellow, S. et al., 1985. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), p.149-167.
- Penfield, W. & Faulk, M.E., 1955. The insula; further observations on its function. *Brain: A Journal of Neurology*, 78(4), p.445-470.
- Percheron, G. & Filion, M., 1991. Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends in Neurosciences*, 14(2), p.55-59.
- Pettit, H.O. et al., 1984. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 84(2), p.167-173.
- Phan, K.L. et al., 2005. Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport*, 16(2), p.183-186.
- Phan, K.L. et al., 2006. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 59(5), p.424-429.
- Phillips, A.G., Blaha, C.D. & Fibiger, H.C., 1989. Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13(2-3), p.99-104.
- Phillips, G.D., Robbins, T.W. & Everitt, B.J., 1994. Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology*, 114(3), p.477-485.
- Phillips, R.G. & LeDoux, J.E., 1992. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106(2), p.274-285.

- Pinheiro, S.H. et al., 2007. Elevated mazes as animal models of anxiety: effects of serotonergic agents. *Anais Da Academia Brasileira De Ciências*, 79(1), p.71 - 85.
- Pitkänen, A. et al., 2000. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, p.369-391.
- Pohlack, S.T. et al., 2012. Activation of the ventral striatum during aversive contextual conditioning in humans. *Biological Psychology*, 91(1), p.74-80.
- Poremba, A. & Gabriel, M., 1999. Amygdala neurons mediate acquisition but not maintenance of instrumental avoidance behavior in rabbits. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(21), p.9635-9641.
- Radua, J. et al., 2010. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), p.701-711.
- Ramanathan, S. et al., 2002. Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(18), p.8158-8169.
- Ramirez, D.R. & Savage, L.M., 2007. Differential involvement of the basolateral amygdala, orbitofrontal cortex, and nucleus accumbens core in the acquisition and use of reward expectancies. *Behavioral Neuroscience*, 121(5), p.896-906.
- Ravel, S. et al., 2001. Reward unpredictability inside and outside of a task context as a determinant of the responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(15), p.5730-5739.
- Ravel, S., Legallet, E. & Apicella, P., 1999. Tonically active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Experimental Brain Research*, 128(4), p.531-534.
- Redgrave, P., Prescott, T.J. & Gurney, K., 1999. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), p.1009-1023.
- Redouté, J. et al., 2000. Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Human Brain Mapping*, 11(3), p.162-177.
- Rescorla, R. & Wagner, A., 1972. A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In A. Black & W. Prokasy, éd. *Classical Conditioning II: Current Research and Theory*. Appleton-Century-Crofts, p. 64-99.
- Richard, J.M. & Berridge, K.C., 2011. Metabotropic glutamate receptor blockade in nucleus accumbens shell shifts affective valence towards fear and disgust. *The European Journal of Neuroscience*, 33(4), p.736-747.
- Rilling, J. et al., 2002. A neural basis for social cooperation. *Neuron*, 35(2), p.395-405.
- Rinvik, E. & Ottersen, O.P., 1993. Terminals of subthalamonigral fibres are enriched with glutamate-like immunoreactivity: an electron microscopic, immunogold analysis in the cat. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 6(1), p.19-30.
- Roberts, D.C., Corcoran, M.E. & Fibiger, H.C., 1977. On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 6(6), p.615-620.

- Robinson, E., 1963. EFFECT OF AMYGDALECTOMY ON FEAR-MOTIVATED BEHAVIOR IN RATS. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 56, p.814-820.
- Robinson, S. et al., 2005. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behavioral Neuroscience*, 119(1), p.5-15.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C., 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 18(3), p.247-291.
- Robledo, P. & Féger, J., 1990. Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Research*, 518(1-2), p.47-54.
- Rodrigues, S.M., LeDoux, J.E. & Sapolsky, R.M., 2009. The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 32, p.289-313.
- Roesch, M.R. & Olson, C.R., 2005. Neuronal activity dependent on anticipated and elapsed delay in macaque prefrontal cortex, frontal and supplementary eye fields, and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 94(2), p.1469-1497.
- 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), p.587-597.
- Rolls, E.T., Sienkiewicz, Z.J. & Yaxley, S., 1989. Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *The European Journal of Neuroscience*, 1(1), p.53-60.
- Romanski, L.M. & LeDoux, J.E., 1993. Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 3(6), p.515-532.
- Rooszendaal, B., Koolhaas, J.M. & Bohus, B., 1993. The central amygdala is involved in conditioning but not in retention of active and passive shock avoidance in male rats. *Behavioral and Neural Biology*, 59(2), p.143-149.
- Saddoris, M.P. et al., 2015. Differential Dopamine Release Dynamics in the Nucleus Accumbens Core and Shell Reveal Complementary Signals for Error Prediction and Incentive Motivation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(33), p.11572-11582.
- Sadikot, A.F., Parent, A. & François, C., 1992. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *The Journal of Comparative Neurology*, 315(2), p.137-159.
- Sah, P. et al., 2003. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), p.803-834.
- Salamone, J.D. & Correa, M., 2002. Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, 137(1-2), p.3-25.
- Salamone, J.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), p.221-229.

- Sato, F. et al., 2000. Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *The Journal of Comparative Neurology*, 417(1), p.17-31.
- Schultz, W., 2007a. Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, 30(5), p.203-210.
- Schultz, W., 2006. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review of Psychology*, 57, p.87-115.
- Schultz, W., 1997. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), p.191-197.
- Schultz, W., 2002. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2), p.241-263.
- Schultz, W., 2007b. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience*, 30, p.259-288.
- Schultz, W., 2004. Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), p.139-147.
- Schultz, W. et al., 1992. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(12), p.4595-4610.
- Schultz, W., 2015. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews*, 95(3), p.853-951.
- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P.R., 1997. A neural substrate of prediction and reward. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5306), p.1593-1599.
- Schultz, W. & Dickinson, A., 2000. Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, p.473-500.
- Schultz, W. & Romo, R., 1988. Neuronal activity in the monkey striatum during the initiation of movements. *Experimental Brain Research*, 71(2), p.431-436.
- Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J.R., 2000. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 10(3), p.272-284.
- Sehlmeyer, C. et al., 2009. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PloS One*, 4(6), p.e5865.
- Setlow, B., Schoenbaum, G. & Gallagher, M., 2003. Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron*, 38(4), p.625-636.
- Sgambato-Faure, V. et al., 2014. Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Structure & Function*.
- Shapira, N.A. et al., 2006. Panic and fear induced by deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(3), p.410-412.
- Shi, C.J. & Cassell, M.D., 1997. Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 382(2), p.153-175.

- Shidara, M., Aigner, T.G. & Richmond, B.J., 1998. Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(7), p.2613-2625.
- Shimo, Y. & Hikosaka, O., 2001. Role of tonically active neurons in primate caudate in reward-oriented saccadic eye movement. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(19), p.7804-7814.
- Shimura, T., Imaoka, H. & Yamamoto, T., 2006. Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *The European Journal of Neuroscience*, 23(6), p.1596-1604.
- Shink, E. et al., 1996. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, 73(2), p.335-357.
- Shuhama, R. et al., 2007. Animal defense strategies and anxiety disorders. *Anais Da Academia Brasileira De Ciências*, 79(1), p.97-109.
- Sidibé, M., Paré, J.-F. & Smith, Y., 2002. Nigral and pallidal inputs to functionally segregated thalamostriatal neurons in the centromedian/parafascicular intralaminar nuclear complex in monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 447(3), p.286-299.
- Simmons, A. et al., 2004. Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport*, 15(14), p.2261-2265.
- Small, D.M. et al., 2001. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 9), p.1720-1733.
- Small, D.M. et al., 2003. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*, 39(4), p.701-711.
- Smith, K.S. et al., 2009. Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behavioural Brain Research*, 196(2), p.155-167.
- Smith, K.S. & Berridge, K.C., 2005. The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose « liking » and food intake. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(38), p.8637-8649.
- Sotres-Bayon, F., Bush, D.E.A. & LeDoux, J.E., 2007. Acquisition of fear extinction requires activation of NR2B-containing NMDA receptors in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(9), p.1929-1940.
- Spooren, W.P. et al., 1996. Ventral pallidostriatal pathway in the monkey: evidence for modulation of basal ganglia circuits. *The Journal of Comparative Neurology*, 370(3), p.295-312.
- Staut, C.C. & Naidich, T.P., 1998. Urbach-Wiethe disease (Lipoid proteinosis). *Pediatric Neurosurgery*, 28(4), p.212-214.
- Steiner, J.E. et al., 2001. Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25(1), p.53-74.
- Stoeckel, L.E. et al., 2008. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage*, 41(2), p.636-647.

- Stratford, T.R., Kelley, A.E. & Simansky, K.J., 1999. Blockade of GABAA receptors in the medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. *Brain Research*, 825(1-2), p.199-203.
- Straube, T., Mentzel, H.-J. & Miltner, W.H.R., 2007. Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *NeuroImage*, 37(4), p.1427-1436.
- Sutton, R.S. & Barto, A.G., 1981. Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychological Review*, 88(2), p.135-170.
- Szabo, Z. et al., 2002. Comparison of (+)-(11)C-McN5652 and (11)C-DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 43(5), p.678-692.
- Tachibana, Y. & Hikosaka, O., 2012. The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron*, 76(4), p.826-837.
- Takakusaki, K. et al., 2003. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 119(1), p.293-308.
- Talmi, D. et al., 2009. How humans integrate the prospects of pain and reward during choice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(46), p.14617-14626.
- Taugher, R.J. et al., 2014. The bed nucleus of the stria terminalis is critical for anxiety-related behavior evoked by CO2 and acidosis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(31), p.10247-10255.
- Thayer, J.F. et al., 2012. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(2), p.747-756.
- Thomas, K.M. et al., 2001. Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Archives of General Psychiatry*, 58(11), p.1057-1063.
- Thorndike, E., 1898. SOME EXPERIMENTS ON ANIMAL INTELLIGENCE. *Science (New York, N.Y.)*, 7(181), p.818-824.
- Tillfors, M. et al., 2001. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), p.1220-1226.
- Tindell, A.J. et al., 2005. Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *The European Journal of Neuroscience*, 22(10), p.2617-2634.
- Tindell, A.J. et al., 2006. Ventral pallidum firing codes hedonic reward: when a bad taste turns good. *Journal of Neurophysiology*, 96(5), p.2399-2409.
- Tindell, A.J., Berridge, K.C. & Aldridge, J.W., 2004. Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(5), p.1058-1069.
- Tobler, P.N., Fiorillo, C.D. & Schultz, W., 2005. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5715), p.1642-1645.

- Tremblay, L., Hollerman, J.R. & Schultz, W., 1998. Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80(2), p.964-977.
- Tremblay, L. & Schultz, W., 1999. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398(6729), p.704-708.
- Turner, M.S. et al., 2001. Regulation of limbic information outflow by the subthalamic nucleus: excitatory amino acid projections to the ventral pallidum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(8), p.2820-2832.
- Volkow, N.D. et al., 2002. « Nonhedonic » food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse (New York, N.Y.)*, 44(3), p.175-180.
- Wallis, J.D., 2007. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, 30, p.31-56.
- Werka, T., Skår, J. & Ursin, H., 1978. Exploration and avoidance in rats with lesions in amygdala and piriform cortex. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92(4), p.672-681.
- Whalen, P.J. et al., 2001. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion (Washington, D.C.)*, 1(1), p.70-83.
- Wicker, B. et al., 2003. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3), p.655-664.
- Williams, L.M. et al., 2006. Amygdala-prefrontal dissociation of subliminal and supraliminal fear. *Human Brain Mapping*, 27(8), p.652-661.
- Wise, R.A., 1996. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, p.319-340.
- Wise, R.A., 2002. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, 36(2), p.229-240.
- Wise, R.A., 1982. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(01), p.39-53.
- Worbe, Y. et al., 2009. Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(8), p.1844-1856.
- Worbe, Y. et al., 2011. Discontinuous long-train stimulation in the anterior striatum in monkeys induces abnormal behavioral states. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 21(12), p.2733-2741.
- Wright, P. et al., 2004. Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport*, 15(15), p.2347-2351.
- Wyvell, C.L. & Berridge, K.C., 2001. Incentive sensitization by previous amphetamine exposure: increased cue-triggered « wanting » for sucrose reward. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(19), p.7831-7840.
- Wyvell, C.L. & Berridge, K.C., 2000. Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward « wanting » without enhanced « liking » or response reinforcement. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(21), p.8122-8130.

- Yacubian, J. et al., 2006. Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(37), p.9530-9537.
- Yang, H. et al., 2012. Striatal-limbic activation is associated with intensity of anticipatory anxiety. *Psychiatry Research*, 204(2-3), p.123-131.
- Yelnik, J., 2002. Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17 Suppl 3, p.S15-21.
- Yelnik, J. et al., 1991. Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. *The Journal of Comparative Neurology*, 313(2), p.273-294.
- Yelnik, J., Percheron, G. & François, C., 1984. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *The Journal of Comparative Neurology*, 227(2), p.200-213.
- Yin, H.H., Zhuang, X. & Balleine, B.W., 2006. Instrumental learning in hyperdopaminergic mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85(3), p.283-288.
- Yung, K.K. et al., 1996. Synaptic connections between spiny neurons of the direct and indirect pathways in the neostriatum of the rat: evidence from dopamine receptor and neuropeptide immunostaining. *The European Journal of Neuroscience*, 8(5), p.861-869.
- Zahm, D.S. & Heimer, L., 1993. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. *The Journal of Comparative Neurology*, 327(2), p.220-232.
- Zahm, D.S. & Heimer, L., 1990. Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *The Journal of Comparative Neurology*, 302(3), p.437-446.
- Zald, D.H. et al., 2004. Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(17), p.4105-4112.
- Zald, D.H., 2003. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 41(1), p.88-123.
- Zald, D.H. & Pardo, J.V., 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), p.4119-4124.