



Role of the striatum, the subthalamic nucleus and the external part of the globus pallidus in motivational processes : electrophysiological study of the influence of the force and the reward in a visuo-motor task in monkeys.

Simon Nougaret

► **To cite this version:**

Simon Nougaret. Role of the striatum, the subthalamic nucleus and the external part of the globus pallidus in motivational processes : electrophysiological study of the influence of the force and the reward in a visuo-motor task in monkeys.. Neurobiologie. Université d'Aix-Marseille, 2015. Français. <NNT : >. <tel-03516980>

HAL Id: tel-03516980

<https://hal.science/tel-03516980v1>

Submitted on 7 Jan 2022

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.



HAL Authorization



UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé
UFR des Sciences
Institut de Neurosciences de la Timone – UMR 7289

Thèse présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur en
Neurosciences

Par
Simon NOUGARET

**Rôle du striatum, du noyau subthalamique et du globus
pallidus externe dans les processus motivationnels :**
**Etude électrophysiologique de l'influence de la force et de la récompense dans
une tâche visuo-motrice chez le singe.**

Soutenue le 13/02/2015 devant le jury :

Mme Lydia KERKERIAN-LeGOFF : Directrice de recherche, CNRS, Marseille, Présidente
Mr Thomas BORAUD : Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux, Rapporteur
Mr Brian LAU : Chargé de recherche, CNRS, INSERM, Paris, Rapporteur
Mr Mathias PESSIGLIONE : Directeur de recherche, INSERM, Paris, Examineur
Mr Wolfram SCHULTZ : Professeur, University of Cambridge, Cambridge, Examineur
Mr Paul APICELLA : Directeur de recherche, CNRS, Marseille, Directeur de thèse
Mme Sabrina RAVEL : Chargée de recherche, CNRS, Marseille, Directrice de thèse

« Si le cerveau était suffisamment simple pour que nous le comprenions, nous serions si simples que nous ne serions pas capables de le comprendre. »

Lyall Watson

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
INTRODUCTION GENERALE.....	7
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	13
I. ANATOMIE DES GANGLIONS DE LA BASE ET ORGANISATION DE LA CIRCUITERIE.....	15
<i>A. Deux structures d'entrée des ganglions de la base : le striatum et le NST</i>	<i>16</i>
1. Le striatum	16
a. Circuiterie striatale et différents types neuronaux	16
Les neurones de projection	17
Les interneurones	20
b. Les afférences au striatum	22
c. Les efférences du striatum	27
2. Le noyau subthalamique.....	27
a. Caractéristiques des neurones du NST	28
b. Les afférences au NST.....	29
c. Les efférences du NST.....	30
d. Position anatomo-fonctionnelle du NST par rapport au striatum dans la circuiterie des GB.....	31
<i>B. Le Globus Pallidus externe</i>	<i>32</i>
1. Caractéristiques des neurones du GPe	32
2. Les afférences au GPe.....	34
3. Les efférences du GPe.....	36
4. Considérations anatomo-fonctionnelles sur la position du GPe dans les ganglions de la base.....	37
<i>C. Les structures de sorties des GB : GPi et SNr et le système thalamo-cortical.....</i>	<i>38</i>
1. Les structures de sorties	38
2. Le système thalamo-cortical	39
<i>D. Traitement de l'information au niveau sous-cortical : ségrégation ou convergence de l'information ?.....</i>	<i>40</i>
II. MOTIVATION : CONCEPTS, THEORIES ET VARIABLES COMPORTEMENTALES.....	45
<i>A. Théories motivationnelles.....</i>	<i>45</i>
1. Homéostasie	45
2. Aspect hédonique de la récompense.....	47
3. De l'appétence au « wanting » et de la consommation au « liking »	48
4. Le système SIMON	50
<i>B. Variables motivationnelles manipulables expérimentalement.....</i>	<i>51</i>
III. PROCESSUS MOTIVATIONNELS ET LIES A LA RECOMPENSE DANS LES GANGLIONS DE LA BASE	55
<i>A. Données anatomiques</i>	<i>55</i>
<i>B. Données recueillies chez l'homme</i>	<i>56</i>
1. Données cliniques	56
2. Données d'imagerie	57
<i>C. Données expérimentales recueillies chez l'animal éveillé</i>	<i>58</i>
1. Données lésionnelles	59
2. Données électrophysiologiques.....	61
a. Striatum	62
Neurones de projections/PANs.....	62
Interneurones cholinergiques/TANs.....	65
b. Noyau subthalamique.....	67
c. Pallidum externe et ventral	68
d. Neurones dopaminergiques du mésencéphale	70

MATERIEL ET METHODES	73
I. PROCEDURES COMPORTEMENTALES	75
II. CHIRURGIE.....	77
III. LOCALISATION DES ENREGISTREMENTS.....	77
IV. ANALYSE DES RESULTATS COMPORTEMENTAUX	77
V. ANALYSE DES RESULTATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES	78
TRAVAUX EXPERIMENTAUX	79
I. ETUDE 1 : IMPLICATION DES NEURONES DE PROJECTION STRIATAUX ET DES NEURONES DU NST DANS L'ENCODAGE DE L'EFFORT ET DE LA RECOMPENSE.....	81
A. <i>Objectifs de l'étude</i>	81
B. <i>Analyse de l'activité neuronale</i>	82
C. <i>Résultats principaux</i>	83
D. <i>Article 1: Two inputs structures of basal ganglia for two different functions underlying motivational processes.</i>	85
II. ETUDE 2 : IMPLICATION DES NEURONES A ACTIVITE TONIQUE DU STRIATUM DANS L'ENCODAGE DE L'EFFORT ET DE LA RECOMPENSE	87
A. <i>Objectifs de l'étude</i>	87
B. <i>Analyse de l'activité neuronale</i>	88
C. <i>Résultats principaux</i>	89
D. <i>Article 2 : Modulation of tonically active neurons of the monkey striatum by different effort and reward levels.</i>	91
III. ETUDE 3 : IMPLICATION DES NEURONES DU GPe DANS L'ENCODAGE DE L'EFFORT ET DE LA RECOMPENSE	93
A. <i>Objectifs de l'étude</i>	93
B. <i>Analyse de l'activité neuronale</i>	94
C. <i>Résultats principaux</i>	95
D. <i>Article 3 : Dynamic encoding of effort and reward by GPe neurons in monkeys.</i>	97
DISCUSSION GENERALE	99
I. INFLUENCE DE LA QUANTITE DE FORCE ET DE RECOMPENSE SUR LE COMPORTEMENT DE L'ANIMAL.....	101
II. MECANISMES D'INTEGRATION DE LA FORCE ET DE LA RECOMPENSE DANS LES STRUCTURES D'ENTREE DES GANGLIONS DE LA BASE: NEURONES DE PROJECTION STRIATAUX ET NEURONES DU NST.	103
A. <i>Hétérogénéité vs homogénéité de l'intégration de l'information relative à la force par les PANs et les neurones du NST à l'occurrence des stimuli</i>	103
B. <i>Rôle des neurones du NST dans l'intégration de la valeur motivationnelle des stimuli, et des PANs dans l'encodage du futur bénéfice de l'action</i>	104
C. <i>L'activité des PANs durant le développement de l'effort reflète l'état motivationnel de l'animal</i>	105
D. <i>Les neurones du NST encodent préférentiellement la petite quantité de récompense à son occurrence</i>	106
III. MECANISMES D'INTEGRATION DE LA FORCE ET DE LA RECOMPENSE DANS LES STRUCTURES D'ENTREE DES GANGLIONS DE LA BASE: INTERNEURONES CHOLINERGIQUES.	107
A. <i>Des populations de neurones distinctes répondent aux stimuli visuels et à la récompense.</i> ...	107

<i>B. La pause et le rebond des TANS intègrent différemment les paramètres de la tâche.</i>	108
<i>C. Le rebond à l'occurrence des stimuli visuels est principalement modulé par la grande force ou la petite récompense.....</i>	110
<i>D. Le temps de réaction des animaux influence fortement la réponse des TANS.....</i>	110
IV. MECANISMES D'INTEGRATION DE LA FORCE ET DE LA RECOMPENSE DANS LE SEGMENT EXTERNE DU GLOBUS PALLIDUS	111
<i>A. Convergence des informations motrices et relatives à la récompense dans le GPe</i>	112
<i>B. Intégration de la future quantité de récompense lors du développement de l'effort.....</i>	113
<i>C. Une importante population de neurones mobilisée pour l'encodage de la quantité de récompense lors de son occurrence.</i>	114
V. HYPOTHESES FONCTIONNELLES SUR LES ROLES RESPECTIFS DU NST, DU STRIATUM ET DU GPe DANS LA CONVERGENCE DES INFORMATIONS MOTRICES ET MOTIVATIONNELLES ET LA MISE EN PLACE DES COMPORTEMENTS MOTIVES.	115
CONCLUSIONS – PERSPECTIVES	121
BIBLIOGRAPHIE	129

INTRODUCTION GENERALE

Les ganglions de la base forment un ensemble de structures sous-corticales impliqué dans les processus sensori-moteurs, cognitifs, émotionnels et motivationnels. Cette hétérogénéité fonctionnelle reflète la diversité des afférences, notamment corticales, reçues par le striatum et le noyau subthalamique, considérés comme les deux structures d'entrée de ce système sous-cortical. La contribution des ganglions de la base dans le traitement d'informations de natures différentes a initialement été soulignée par les conséquences multiples du dysfonctionnement de ces structures. De nombreuses pathologies parmi les affections neurologiques : maladie de Parkinson, chorée de Huntington ou syndrome de perte d'auto-activation psychique, et psychiatriques : dépression, schizophrénie, troubles obsessionnels compulsifs ou addiction, résultent notamment d'un dysfonctionnement des ganglions de la base. Les données de l'anatomie ont également permis la description de différentes boucles cortico-striato-corticales, sous-tendant des fonctions différentes, et mettant en évidence la complexité et la richesse des connexions de ce système sous-cortical et les multiples interactions qu'il entretient avec l'ensemble du cerveau et notamment les aires corticales préfrontales. L'ensemble de ces données a amené les études neurophysiologiques et comportementales réalisées chez l'animal éveillé, mais également les études en imagerie fonctionnelle réalisées chez l'homme, à examiner les mécanismes intégratifs qui ont lieu dans les ganglions de la base lors la réalisation de tâches comportementales nécessitant la mise en jeu de processus cognitifs et motivationnels, et les neurosciences computationnelles à proposer des modèles explicatifs qui traduisent le traitement des informations motrices, cognitives et motivationnelles au sein de ces structures.

L'intérêt s'est donc progressivement déplacé de l'étude de l'implication des ganglions de la base, et notamment des parties dorsales de ce système, dans les seules fonctions motrices, à leur rôle dans les fonctions non-motrices et notamment leur implication dans les processus liés à la récompense, précédemment associée aux parties ventrales des ganglions de la base. L'étude des processus motivationnels a ainsi été étendue aux structures dont on pensait le rôle limité à des fonctions sensori-motrices. Des modulations d'activités neuronales, recueillies grâce à des enregistrements extracellulaires, en relation avec des manipulations des propriétés de la récompense telles que la probabilité de son occurrence, sa magnitude ou encore sa nature ont en effet été rapportées en dehors des parties ventrales des ganglions de la base, notamment dans les parties dorsales du striatum, dans le noyau subthalamique et dans le segment externe du pallidum.

Ces structures initialement considérées comme motrices semblent donc aussi pouvoir intégrer des informations relatives à la récompense. Il apparaît donc important d'étudier comment s'opère l'intégration de ces différents processus au sein de chacune de ces structures. En effet, peu de travaux se sont intéressés aux possibles interactions entre les modulations d'activité neuronale lorsque les paramètres moteurs de l'action et la récompense sont manipulés de manière concomitante lors de la réalisation d'une tâche comportementale. De plus, étudier chacune de ces populations neuronales dans un même contexte comportemental, permet d'établir des relations entre activité neuronale dans différentes structures et mise en place du comportement, afin de mieux comprendre leur implication respective dans ces processus.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le contexte général de l'étude de l'implication des ganglions de la base dans les processus motivationnels et plus particulièrement de l'intégration des composantes motrices et liées à la récompense d'un comportement par différentes structures des ganglions de la base. L'objectif de ce travail était d'approfondir l'étude du rôle des neurones du noyau subthalamique, des neurones de projections et interneurones cholinergiques du striatum et des neurones du segment externe du pallidum dans la mise en place et l'exécution d'un comportement dans différents contextes motivationnels définis par des stimuli environnementaux. Pour cela, nous avons cherché à comprendre comment l'activité de ces neurones était modulée par différents niveaux de force, représentant différents efforts, et différents niveaux de récompense, représentant différents gains pour l'animal lors de plusieurs phases d'un comportement.

Dans l'étude 1, nous nous sommes intéressés à l'influence de ces facteurs, force et récompense, sur l'activité des neurones de projections des parties dorsales du striatum et des neurones du noyau subthalamique afin de comparer le rôle de chacune des deux structures d'entrée des ganglions de la base dans ces processus. Dans l'étude 2, nous nous sommes spécifiquement intéressés au rôle des interneurones cholinergiques du striatum afin de mieux comprendre comment ils pourraient interagir avec les neurones de projection striataux dans la mise en place de ces comportements. Enfin, dans l'étude 3, nous avons examiné le rôle du segment externe du pallidum, lieu de convergence de l'information en provenance des deux structures d'entrée, dans ces processus.

Ce manuscrit est structuré en cinq parties :

- Une revue bibliographique que nous avons divisée en trois sections. La première est consacrée au rappel des données anatomiques et à l'organisation de la circuiterie des ganglions de la base. Dans la deuxième, nous nous intéresserons aux concepts et théories concernant les processus motivationnels. La troisième décrit l'implication des ganglions de la base dans les processus motivationnels et liés à la récompense.
- Un chapitre dans lequel les protocoles expérimentaux communs à chaque étude réalisée sont décrits, le matériel et les méthodes spécifiques à chacune des études étant détaillés avant la description de chaque travail expérimental.
- Un chapitre consacré au travail expérimental, divisé en trois études, avec une présentation, pour chacune d'entre elles, des objectifs, des méthodes utilisées, des résultats principaux et de leur interprétation.
- Une discussion générale comprenant cinq parties. Dans la première, nous discuterons l'influence de la signification des stimuli sur le comportement des animaux. Dans les trois suivantes, nous proposerons des hypothèses quant au rôle de chacune des populations étudiées dans les processus motivationnels. Le dernier point sera consacré aux hypothèses fonctionnelles concernant le rôle des structures étudiées, avec une remise dans le contexte de la circuiterie des ganglions de la base.
- Une conclusion qui résume nos travaux et nos propositions sur le rôle de chacune des populations étudiées dans les processus motivationnels et où nous exposerons les perspectives envisagées à l'issue de ce travail.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Anatomie des ganglions de la base et organisation de la circuiterie

Les ganglions de la base forment un ensemble de structures sous-corticales et sont composés de quatre noyaux principaux : le striatum, le globus pallidus (GP), la substance noire (SN) et le noyau subthalamique (NST). Chez le primate, le striatum est divisé en deux parties séparées par la capsule interne, le noyau caudé et le putamen. Le GP se sépare en deux grands segments, le segment externe (GPe) et le segment interne (GPi). De même, la SN se compose de deux sous-noyaux, la substance noire *pars reticulata* (SNr) et la substance noire *pars compacta* (SNc) (Figure 1.1). Dans cette revue des données de l'anatomie, nous nous intéresserons plus spécialement aux structures d'entrée des ganglions de la base, le striatum et le NST, ainsi qu'au GPe, qui sont les trois structures qui ont été étudiées dans ce travail.

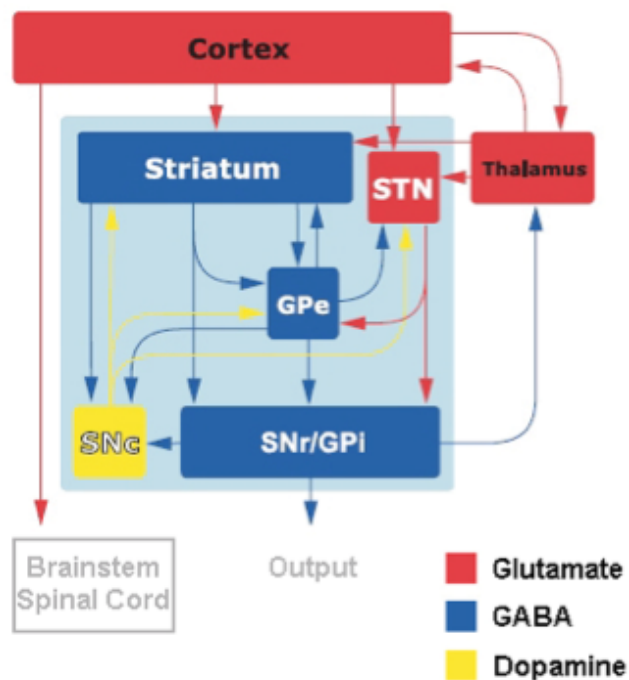


Figure 1.1. Schéma simplifié des connexions anatomiques des ganglions de la base. Le cortex et le thalamus constituent les deux principales sources d'informations reçues par les ganglions de la base. Ces informations sont traitées au sein de ce système et le résultat de ce traitement est transmis aux structures de sortie (SNr/GPi) qui projettent en retour notamment vers le cortex, par l'intermédiaire du thalamus. Les différentes couleurs indiquent le neurotransmetteur mis en jeu. Modifié d'après Tepper et al., 2007.

A. Deux structures d'entrée des ganglions de la base : le striatum et le NST

Le striatum a longtemps été considéré comme la seule structure d'entrée des ganglions de la base par laquelle les informations d'origine extrinsèque parviennent à ce système sous-cortical. Il reçoit des informations du cortex cérébral, du thalamus, de l'amygdale, de la SNr et des noyaux du raphé. Il projette, directement ou indirectement, sur le GPi et la SNr qui représentent les structures de sorties des ganglions de la base. Les projections monosynaptiques striatum-GPi/SNr vont former ce que l'on nomme classiquement la voie directe et les projections multisynaptiques striatum-GPe-NST-GPi/SNr vont former ce que l'on nomme classiquement la voie indirecte. Tout comme le striatum, le NST reçoit également de nombreuses afférences des aires corticales motrices et préfrontales ainsi que des noyaux thalamiques et est, par définition, une structure d'entrée à part entière des ganglions de la base. La rapidité de transmission de l'information dans cette voie Cortex-NST-GPi/SNr lui a valu la dénomination de voie hyperdirecte. Les structures de sorties des ganglions de la base, le GPi et la SNr, influenceront ensuite le cortex cérébral via le thalamus, et les structures du tronc cérébral telles que le colliculus supérieur, la formation réticulée, le noyau pédonculopontin ou l'habenula latérale.

1. Le striatum

Les analyses quantitatives réalisées par Oorschot (1996) ont permis de montrer que les neurones du striatum représentent environ 97% des neurones des ganglions de la base chez le rat. Ils reçoivent principalement des afférences glutamatergiques du cortex cérébral et du thalamus et des afférences dopaminergiques en provenance du mésencéphale et plus précisément de la SNc et de l'aire tegmentale ventrale (ATV).

a. Circuiterie striatale et différents types neuronaux

Le striatum se compose de neurones de projection utilisant le GABA (acide γ -aminobutyrique) comme neurotransmetteur, d'interneurones cholinergiques et d'interneurones GABAergiques qui possèdent des caractéristiques morphologiques, biochimiques et électrophysiologiques distinctes. Cette structure a la particularité d'être composée d'un grand nombre de neurones de projection par rapport aux interneurones. Chez le primate la proportion de neurones de projection par rapport aux interneurones est de 3 pour 1 (Graveland et DiFiglia,

1985). Dans cette revue de l'anatomie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux neurones de projection et aux interneurons cholinergiques qui sont les deux principales catégories de neurones identifiables en électrophysiologie chez le singe éveillé et sur lesquelles porte le travail réalisé dans le striatum (Figure 1.2).

Les neurones de projection

Ces neurones ont un corps cellulaire de taille moyenne (12 à 20 μm) duquel émergent des dendrites épineuses (Wilson et Groves, 1980). Ils sont dits « épineux de taille moyenne ». Leur arborisation dendritique étendue va leur permettre de participer aux interactions locales dans le striatum (Park et al., 1980). Ces neurones sont GABAergiques (Ribak et al., 1979; Oertel et Mugnaini, 1984) et co-expriment différents peptides comme la substance P, l'enképhaline ou la dynorphine (Graybiel, 1990; Parent et Hazrati, 1995a). Il existe deux catégories de neurones de projection, ceux qui projettent vers le GPe qui co-localisent le GABA et l'enképhaline et expriment majoritairement le récepteur dopaminergique D2 (Graybiel, 1990; Le Moine et al., 1990; Weiner et al., 1990), et ceux qui projettent vers le GPi et la SNr, qui co-localisent le GABA, la substance P et la dynorphine et expriment principalement le récepteur dopaminergique D1 (Graybiel, 1990; Weiner et al., 1990; Guzman et al., 1993). Les deux catégories portent des récepteurs muscariniques m1 et m4 (Bernard et al., 1992). Cependant, il importe de noter que chacun de ces types neuronaux possède de nombreuses collatérales qui projettent aussi bien au niveau du GPe ou du GPi et de la SNr, indiquant l'existence de projections divergentes au niveau des structures de sortie des ganglions de la base (Parent et Hazrati, 1995a).

Les neurones de projection reçoivent des afférences glutamatergiques en provenance du cortex et du thalamus au niveau de la tête des épines dendritiques (Kemp et Powell, 1971 ; Smith et Bolam, 1990). Les afférences thalamiques proviennent essentiellement des noyaux intralaminaires du thalamus (Meredith et Wouterlood, 1990), et particulièrement du complexe centro-médian (CM) / parafasciculaire (Pf) (Sadikot et al., 1992a; 1992b). Les neurones de projection reçoivent également des afférences dopaminergiques en provenance du mésencéphale qui se terminent au niveau du col des épines dendritiques sur lesquelles s'articulent les afférences corticales (Bouyer et al., 1984; Freund et al., 1984). Cet arrangement suggère que les terminaisons dopaminergiques peuvent réguler l'excitation fournie par les afférences corticales et/ou thalamiques au niveau des épines dendritiques (Arbuthnott et Wright, 1982; Freund et al.,

1984). En plus de cette innervation extrinsèque corticale, thalamique et mésencéphalique, les neurones de projection reçoivent des afférences intrinsèques en provenance des neurones de projection eux-mêmes et des interneurons cholinergiques et GABAergiques du striatum (Parent et Hazrati, 1995a).

Sur le plan électrophysiologique, les enregistrements intracellulaires chez le rat anesthésié ont montré que les neurones épineux de taille moyenne ont une fréquence de décharge spontanée basse (< 2 Hz) et une durée de potentiel d'action relativement courte (Wilson et Groves, 1981). Ils sont caractérisés par un potentiel membranaire qui fluctue entre deux états de polarisation, un état hyperpolarisé (« Down ») qui a une valeur moyenne de -77 mV, et un état dépolarisé (« Up »), avec une valeur moyenne de -55 mV (Wilson et Kawaguchi, 1996). Cette succession de périodes de dépolarisation et d'hyperpolarisation requiert l'intégrité des afférences excitatrices en provenance du cortex cérébral et du thalamus. En effet, le potentiel de membrane de ces neurones recueilli sur tranche de striatum de rat ou in vivo après des lésions corticales ou thalamiques, correspond à celui des périodes d'hyperpolarisation (Wilson et al., 1983; Calabresi et al., 1990a; Wilson, 1993). Chez l'animal éveillé, en condition d'enregistrement extracellulaire de l'activité neuronale unitaire, ces neurones ont été qualifiés de neurones à activité phasique ou « PANs » (« Phasically Active Neurons »). Ils ont la particularité de s'activer en relation avec des aspects spécifiques de la performance, lors de la réalisation d'une tâche instrumentale (Figure 1.2. A et C).

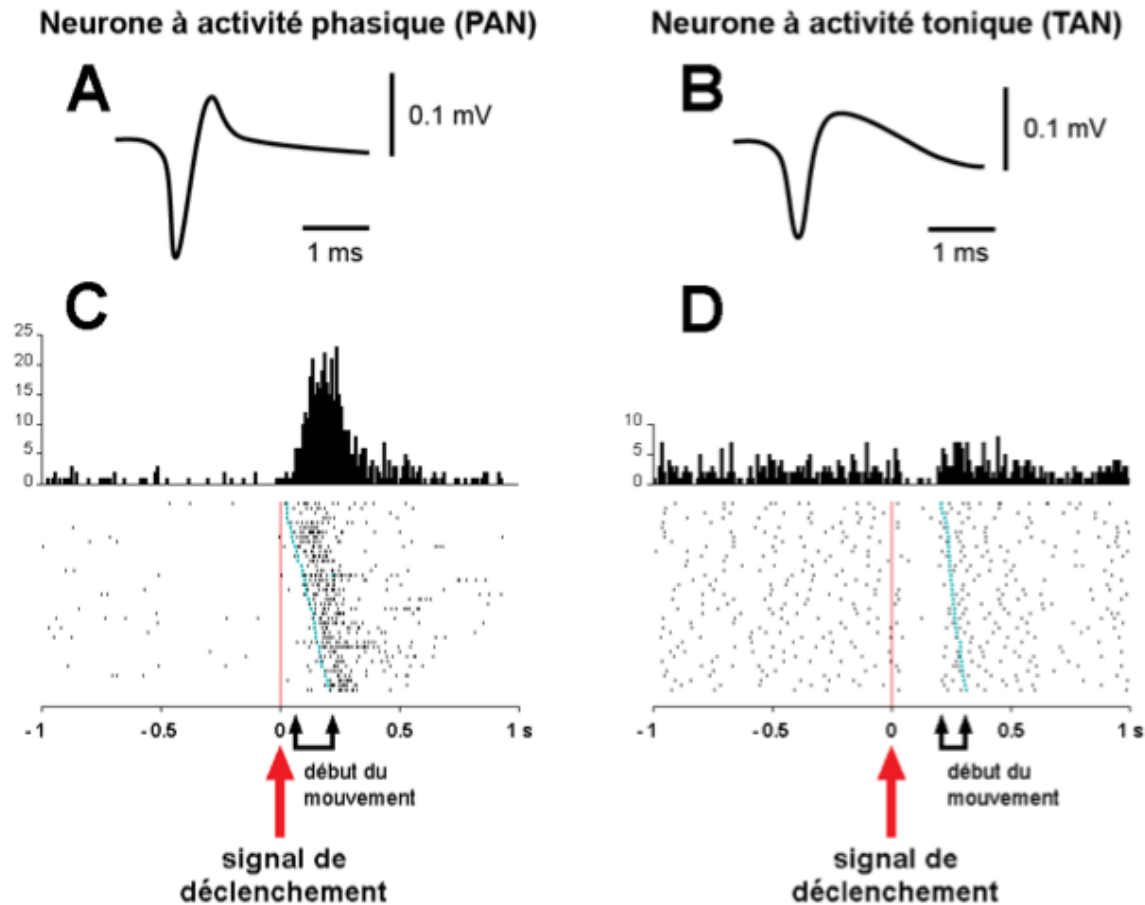


Figure 1.2. Comparaison des caractéristiques électrophysiologiques des deux catégories majeures de neurones striataux identifiables chez le singe lors d'enregistrements neuronaux extracellulaires, neurones PAN (A, C) et TAN (B, D).

La figure illustre la forme des impulsions neuronales émises par ces deux types de neurones (A et B) et leur activité pendant l'exécution d'une tâche motrice (C et D). À gauche est présenté l'exemple d'un neurone à activité phasique qui est activé pendant le mouvement et à droite l'exemple d'un neurone à activité tonique qui répond à un signal de déclenchement du mouvement par une pause transitoire dans sa décharge. Ce type de représentation sous forme de diagramme de points (« raster ») et d'histogramme illustre l'activité neuronale pendant une période déterminée de la tâche (1s avant et après le signal de déclenchement). Chaque point du diagramme correspond à une impulsion neuronale et chaque ligne de points au déroulement d'un essai. Le début du mouvement est visualisé sur le « raster » par des points turquoise plus épais. Sur cette figure, les essais sont alignés sur le signal de déclenchement et ordonnés en fonction de la latence du mouvement. La calibration verticale de l'histogramme indique le nombre d'impulsions neuronales détectées par intervalle de temps de 10 ms. Modifié d'après Apicella, 2002.

Les interneurones

Les interneurones striataux se différencient des neurones de projection par l'absence d'épines dendritiques. Il existe quatre catégories d'interneurones dans le striatum, les interneurones cholinergiques, à neuropeptide Y (NPY)/somatostatine, à parvalbumine et à calrétinine. Les trois dernières catégories co-localisent le GABA (Kawaguchi et al., 1995). En plus de ces trois types d'interneurones GABAergiques couramment décrits, il existe également des interneurones qui co-localisent le GABA et la dopamine (Ibanez-Sandoval et al., 2010).

- Les interneurones cholinergiques : ce sont les plus gros neurones du striatum, avec un corps cellulaire de 50 à 60 μm de diamètre (Bolam et al., 1984b). Leurs dendrites sont rares mais peuvent s'étendre jusqu'à 1 mm autour du corps cellulaire et leur arborisation axonale jusqu'à 700 μm (Wilson et al., 1990; Kawaguchi, 1993). Ces neurones sont appelés « neurones géants non épineux » et sont cholinergiques (Bolam et al., 1994a; Parent et Hazrati, 1995a). Ces interneurones reçoivent une grande diversité d'afférences : des afférences extrinsèques, glutamatergiques du cortex cérébral et du thalamus (Lapper et Bolam, 1992; Wilson, 1990; Reynolds and Wickens, 2004) et dopaminergiques de la SNc (Kubota et al., 1987; Chang, 1988; Dimova et al., 1993) ainsi que des afférences intrinsèques, GABAergiques en provenance des neurones de projection (Bolam et al., 1986; Smith et Bolam, 1990; Martone et al., 1992), des interneurones GABAergiques (Chang et Kita, 1992; Vuillet et al., 1992) et des afférences d'autres interneurones cholinergiques (Vuillet et al., 1992). Ces interneurones expriment de nombreux récepteurs, avec notamment une prédominance des récepteurs dopaminergiques D2 et autorécepteurs muscariniques de type m2 (Bernard et al., 1992; Kawaguchi et al., 1995). *In vitro*, sur tranches de striatum de rat, ils sont caractérisés par une phase d'hyperpolarisation de longue durée qui suit le potentiel d'action (« LA cells » pour « Long-lasting Afterhyperpolarisation cells ») et un potentiel membranaire de repos d'environ -57 mV (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995). Ces hyperpolarisations de longue durée permettent de prévenir une succession trop rapide des potentiels d'action. Sans cela, le potentiel de repos étant proche du seuil de déclenchement du potentiel d'action, ces neurones auraient une fréquence de décharge très élevée. Benett et Wilson (1999) ont montré que ces interneurones ont une décharge tonique spontanée comprise entre 0.2 et 9.5 Hz qui n'est pas affectée par le blocage pharmacologique de la transmission glutamatergique, suggérant que cette activité est d'origine endogène. Ces

neurones identifiés *in vitro* sur tranche de striatum correspondraient aux neurones à décharge tonique du striatum (Wilson, 1990; Inokawa et al., 2010, Doig et al., 2014) décrits dans de nombreuses études chez l'animal éveillé. Ils sont qualifiés de TANs (« Tonically Active Neurons ») et présentent une activité spontanée tonique comprise entre 2 et 12 Hz et une durée de potentiel d'action plus longue que celle des neurones de projection (Kimura et al., 1984; Crutcher et DeLong, 1984; Aosaki et al. 1994; Graybiel et al., 1994; Apicella, 2002) (Figure 1.2 B et D). Les TANs et les PANs constituent les deux populations les plus étudiées lors d'enregistrements extracellulaires chez le singe éveillé. Elles présentent des modulations d'activité spécifiques au cours d'une performance comportementale. Contrairement à la grande variété des modulations d'activité des PANs au cours d'une performance comportementale, les modulations des TANs sont homogènes et consistent principalement en une pause transitoire généralement suivie d'un rebond d'activité en réponse à la présentation d'événement ayant une signification pour l'animal (Aosaki et al., 1994; Apicella et al., 1997; Apicella, 2002).

- Les interneurones à parvalbumine : ils représentent l'une des trois catégories de neurones non épineux de taille moyenne (10-25 μm). Leur champ dendritique est dense avec un diamètre compris entre 200 et 300 μm et l'arborisation axonale peut s'étendre jusqu'à 600 μm autour du corps cellulaire (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995). Ces neurones co-localisent le GABA et la parvalbumine (Cowan et al., 1990; Kita et al., 1990; Kubota et Kawaguchi, 1993; Kawaguchi, 1993). Ils reçoivent des afférences d'origine corticale (Kita, 1993; Kawaguchi et al., 1995) et thalamique (Rudkin et Sadikot, 1999), des afférences dopaminergiques d'origine mésencéphalique (Kubota et al., 1987; Nakano et al., 2000) et des afférences GABAergiques du GPe (Bevan et al., 1998; Bolam et al., 2000). Ils reçoivent également des afférences GABAergiques des neurones de projection et d'autres interneurones GABAergiques, ainsi que des afférences des interneurones cholinergiques (Chang et Kita, 1992; Kita, 1993; Nakano et al., 2000). *In vitro*, ces neurones sont caractérisés par des potentiels d'action et une hyperpolarisation de durée très courte (« FSIs » pour « Fast-Spiking Interneurons ») (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995). Leur potentiel de repos est d'environ -80 mV, il est donc éloigné du seuil de déclenchement des potentiels d'action. L'hyperpolarisation de courte durée va permettre un retour rapide au seuil de déclenchement des potentiels d'action. Fortement dépolarisés, les FSIs sont capables d'émettre des bouffées de potentiels d'action d'une fréquence allant jusqu'à 300 Hz (Kawaguchi, 1993). *In vivo*, en combinant enregistrements extracellulaires et marquage

juxtacellulaire chez le rat anesthésié, Mallet et al. (2005) ont montré que les neurones striataux déchargeant en bouffées à haute fréquence, avec des potentiels d'action de courte durée, en réponse à une stimulation corticale, sont immunoréactifs à la parvalbumine, suggérant qu'ils correspondent aux FSIs enregistrés *in vitro*.

- Les interneurones à NPY/somatostatine : ce sont des neurones non épineux de taille moyenne (12-35 μm) présentant une arborisation dendritique pouvant atteindre 600 μm de diamètre et une arborisation axonale qui s'étend jusqu'à 1 mm autour du corps cellulaire (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995). Ils co-localisent le GABA, la somatostatine et le NPY, la NADPH-diaphorase et l'oxyde nitrique synthétase (DiFiglia et Aronin, 1982; Takagi et al., 1983; Vincent et al., 1983a; 1983b; Smith et Parent, 1986b). Ils reçoivent des afférences corticales glutamatergiques (Kawaguchi et al., 1995), dopaminergiques du mésencéphale (Vuillet et al., 1989) et sont interconnectés avec les interneurones cholinergiques (Vuillet et al., 1992). Ils expriment plusieurs types de récepteurs, dont les récepteurs dopaminergiques de type D1. *In vitro*, ces interneurones sont caractérisés par un potentiel de repos d'environ -56 mV et une période d'hyperpolarisation plus longue que celle des FSIs. Néanmoins leur période d'hyperpolarisation reste plus courte que celle des interneurones cholinergiques. De plus, ces interneurones ont un seuil de déclenchement des potentiels d'action très bas et un état dépolarisé persistant durant le potentiel d'action. On les qualifie de « Low Threshold Spike cells » ou « LTS cells » (Kawaguchi, 1993).

- Les interneurones à calrétinine : ce sont des neurones non épineux de taille moyenne (7-20 μm) (Kawaguchi et al., 1995). Ils co-localisent le GABA et la calrétinine et sont distincts des populations neuronales contenant l'acétylcholine, la parvalbumine et co-localisant la somatostatine et le NPY (Bennett et Bolam, 1993). Aucune donnée n'a été rapportée sur les récepteurs exprimés et les propriétés électrophysiologiques de ces interneurones (Kawaguchi et al., 1995).

b. Les afférences au striatum

La diversité des afférences au striatum, en plus de la variété de types neuronaux qu'il contient, rend compte de la complexité qui peut exister au niveau du traitement de l'information dans cette structure.

- Les afférences corticales : la quasi-totalité des aires corticales projettent sur le striatum, exceptées les aires primaires visuelles et auditives (Alexander et al., 1986; Mink, 1996). Les techniques de traçage des voies neuronales chez le primate ont montré une organisation topographique des projections cortico-striatales permettant de subdiviser le striatum en territoires aux propriétés fonctionnelles différentes. Alexander et al. (1986) ont, dans un premier temps, décrit cinq circuits parallèles cortico-striataux-thalamo-corticaux : moteur, oculomoteur, préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal latéral et cingulaire antérieur. Cependant, la subdivision du striatum selon Parent (1990) est la plus classiquement admise, il décrit trois groupes de projections cortico-striatales qui projettent de manière séparée sur trois régions striatales distinctes, définies comme les territoires sensori-moteur, associatif et limbique du striatum (Parent, 1990; Parent et Hazrati, 1995a) (Figure 1.3). Le territoire sensori-moteur correspond à la partie dorso-latérale du putamen, située en arrière de la commissure antérieure, et au bord dorso-latéral de la tête du noyau caudé. Ce territoire reçoit principalement des projections provenant des cortex moteur et somatosensoriel primaires (Künzle, 1975; 1977; Liles et Updyke, 1985) en respectant une somatotopie en trois zones distinctes correspondant, selon un axe dorso-ventral, respectivement aux représentations de la jambe, du bras et de la face (Künzle, 1975; Flaherty and Graybiel, 1993; Takada et al., 1998). Le territoire associatif comprend la partie du putamen située en avant de la commissure antérieure et la majorité de la tête et de la queue du noyau caudé. Il reçoit des afférences des aires corticales préfrontales, temporales et pariétales (Goldman et Nauta, 1977; Selemon et Goldman-Rakic, 1985) mais aussi de l'aire oculomotrice frontale (Künzle et Akert, 1977). Le territoire limbique est constitué par les deux parties du noyau accumbens (NAcc), le « core » et le « shell », la portion profonde du tubercule olfactif et la partie ventrale du noyau caudé et du putamen (Haber et McFarland, 1999). Il est afférenté par les cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, l'amygdale et l'hippocampe (Russchen et al., 1985; Haber et al., 1990; 1995; Fudge et al., 2002; Haber et al., 1995; Haber et Knutson, 2010). Cette subdivision, tout comme celle d'Alexander et al. (1986) est en faveur d'un traitement séparé, au niveau striatal, de l'information en provenance des aires corticales sensori-motrices, associatives et limbiques. Cette organisation en différents territoires fonctionnels est également décrite dans le NST et le GPe.

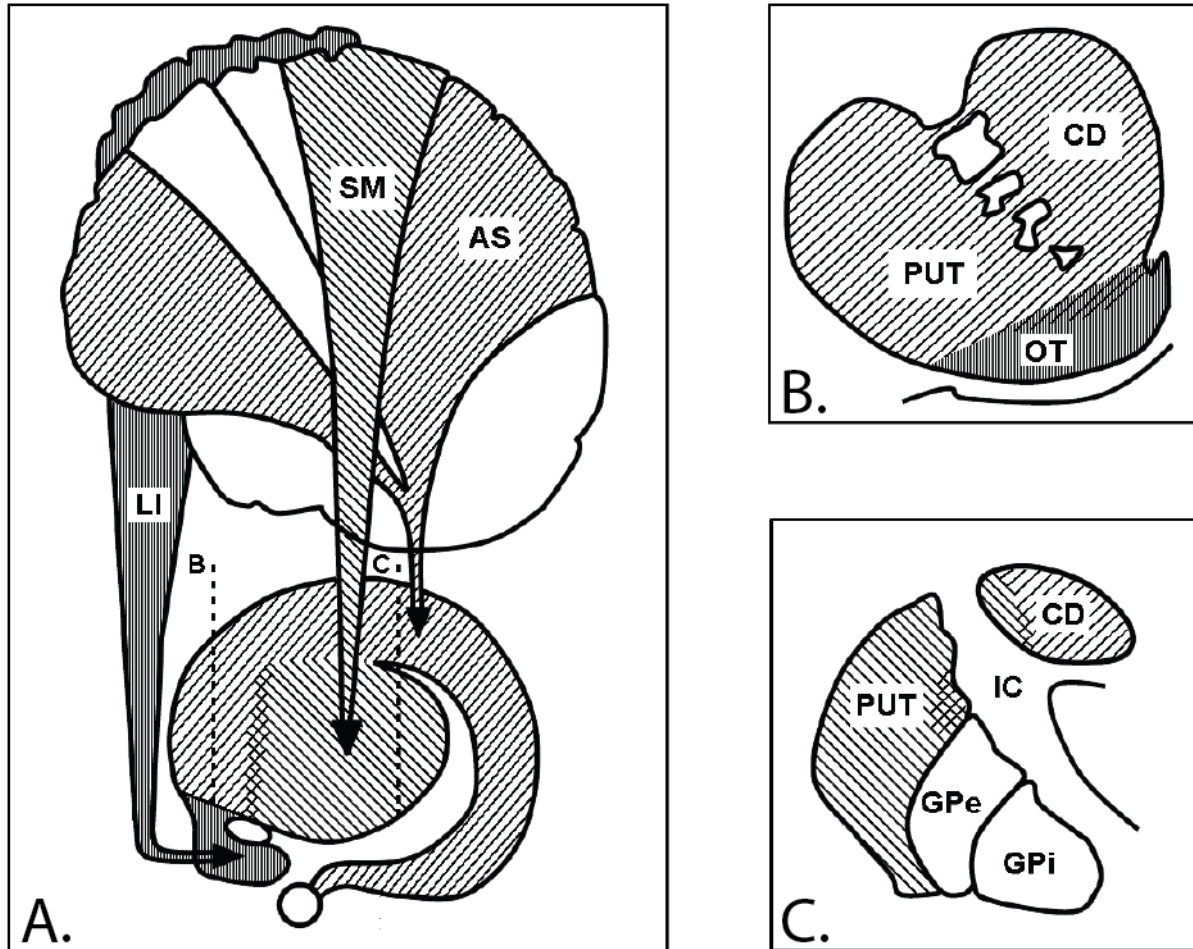


Figure 1.3. Schéma de la subdivision du striatum en trois territoires distincts (sensori-moteur, associatif et limbique) chez le primate. Ces territoires correspondent respectivement aux zones de projection des aires corticales sensori-motrices, associatives et limbiques, vues en coupe parasagittale en A et en coupe frontale en B et C. les traits en pointillés représentés en A indiquent les niveaux de section des coupes illustrées en B et C. Les parties hachurées représentent les zones de recouvrement des 3 territoires. Abréviations: AS: territoire associatif ; CD: noyau caudé ; GPe: globus pallidus externe ; GPi: globus pallidus interne ; IC: capsule interne ; LI: territoire limbique ; PUT: putamen ; OT: tubercule olfactif ; SM: territoire sensori-moteur. Modifié d'après Parent et Hazrati, 1995a.

- Les afférences nigrales : elles sont dopaminergiques, issues principalement de la SNc mais également de l'ATV. Chez le primate, les neurones dopaminergiques de la partie rostrale de la SNc forment une bande étroite, dorsale par rapport à la SNr. A un niveau plus central de la structure, les neurones de la SNc s'organisent en colonnes à partir de la bande horizontale principale de la structure et pénètrent dans la SNr. Les projections nigro-striatales décrivent une topographie médio-latérale et une topographie dorso-ventrale inversée. Le « shell » du NAcc reçoit des afférences dopaminergiques issues de l'ATV médiane (Lynd-Balta and Haber, 1994c). Le reste du territoire limbique reçoit des projections dopaminergiques du tiers dorsal de l'ATV et des parties médiale et dorsale de la SNc. Le striatum associatif reçoit des projections d'une région

beaucoup plus étendue de la SNc et le territoire dorso-latéral sensori-moteur est innervé par les neurones dopaminergiques situés dans le tiers ventral de la SNc. Il est important de noter que le striatum dorsal reçoit une proportion plus importante d'afférences mésencéphaliques par rapport au striatum ventral et qu'il y a donc un ratio différent des projections dopaminergiques selon les aires striatales considérées (Haber et al., 2000).

- Les afférences thalamiques : le thalamus est divisé en noyaux intralaminaires, composés des noyaux centro-médian (CM) et parafasciculaire (Pf), qui forment le complexe central du thalamus, en noyaux de relais spécifiques, comprenant les noyaux ventro-latéral (VL), antéro-ventral (VA), latéro-postérieur (LP), medio-dorsal (MD) et pulvinar, et en noyaux de la ligne médiane. Les afférences thalamo-striatales sont glutamatergiques et proviennent principalement des noyaux intralaminaires du thalamus (Sadikot et al., 1992a; 1992b), et de manière moins abondante des noyaux de la ligne médiane et des noyaux de relais spécifiques du thalamus (Parent et al., 1983a; Beckstead, 1984; McFarland et Haber, 2000). Le noyau centro-médian projette sur le striatum sensori-moteur (François et al., 1991) alors que le noyau parafasciculaire projette sur le striatum associatif (Percheron et al., 1994). Ces deux noyaux sont donc respectivement impliqués dans le traitement de deux types d'informations (Sadikot et al., 1992a; 1992b). Au niveau des noyaux spécifiques du thalamus, les neurones projetant vers le noyau caudé sont plus nombreux medio-dorsalement par rapport à ceux projetant sur le putamen (Smith et Parent, 1986a). Les noyaux thalamiques spécifiques contribuent grandement à la projection thalamo-striatale chez le singe (Smith et Parent, 1986a; McFarland et Haber, 2000). Le tiers médian des noyaux VA/VL (*VA pars magnocellularis* (VAmc) et *VL pars medialis* (VLm)) projette sur le noyau caudé alors que le tiers latéral de ces noyaux (*VA pars parvocellularis* (VApc) et *VL pars oralis* (VLo)) envoie des projections vers le putamen. Les aires projetant au noyau caudé (VAmc et VLm) reçoivent des afférences nigro-thalamiques et celles projetant sur le noyau caudé (VApc et VLo) reçoivent des afférences pallido-thalamique. Il existerait donc des boucles fonctionnelles différentes, l'une associative, entre la substance noire et le noyau caudé, l'autre sensori-motrice entre le globus pallidus et le putamen, qui passeraient par les noyaux thalamiques spécifiques. Le striatum ventral reçoit principalement des projections thalamiques en provenance des noyaux de la ligne médiane et de la partie médiane du noyau parafasciculaire (Giménez-Ayama et al., 1995; Haber et McFarland, 1999).

- Les afférences amygdaliennes : chez le primate, ces projections proviennent du noyau baso-latéral (Parent et al., 1983a; Smith et Parent, 1986a). Les fibres de la partie parvocellulaire de ce noyau innervent le striatum ventral, le pôle caudo-ventral du putamen et la bordure médiane du noyau caudé alors que les fibres de la partie magnocellulaire innervent la queue du noyau caudé (Russchen et al., 1985). Un deuxième système de projection provenant des noyaux latéral et basomédian innerve la partie médiane du noyau accumbens (Ragsdale et Graybiel, 1988). L'organisation de ces afférences amygdaliennes pourrait en partie expliquer la diversité d'implication des différents sous-territoires du striatum ventral dans les comportements appétitifs, de peur ou encore le conditionnement instrumental (Kelley, 1999; Corbit et al., 2001; Reynolds and Berridge, 2001).

- Autres afférences :

Le striatum reçoit également de nombreuses afférences des noyaux du raphé ainsi que des afférences plus minoritaires du segment externe du pallidum, du noyau tegmental pedonculopontin (NPP) (Parent et al., 1983a), du NST (Smith et Parent, 1986a) et de l'hippocampe (Kelley et Domesick, 1982).

Les afférences en provenance des noyaux du raphé sont sérotoninergiques et proviennent essentiellement du noyau dorsal et des noyaux médian et central supérieur (Parent et al., 1983a).

Le GPe projette vers le striatum (Parent et al., 1983a) via une sous-population spécifique de neurones GABAergiques (Mallet et al., 2012). Ces neurones font synapses sur les interneurones GABAergiques du striatum (Bevan et al., 1998) mais également sur les neurones de projections (Mallet et al. 2012).

Le noyau subthalamique envoie des afférences glutamatergiques topographiquement organisées (Smith et Parent, 1986a) sans recouvrement entre les zones innervant le noyau caudé et le putamen. Les neurones des deux tiers dorso-latéraux du NST projettent sur le putamen et ceux du tiers ventro-médian projettent sur le noyau caudé.

Le NPP projette sur le striatum de manière bilatérale chez le primate (Parent et al., 1983a; Smith et Parent, 1986a; Lavoie et Parent, 1994). Deux groupes de neurones distincts vont innervier les territoires sensori-moteur et associatif. Ces neurones sont de nature glutamatergique et/ou cholinergique (Saper et Loewy, 1982).

L'hippocampe va principalement innervé la partie ventrale du striatum via des projections glutamatergiques (Kelley et Domesick, 1982).

c. Les afférences du striatum

Le striatum envoie des projections principalement vers trois régions : les deux segments du globus pallidus et la substance noire *pars reticulata*. Chez le primate, les neurones projetant vers ces différentes structures appartiennent à des populations différentes de neurones épineux (Féger et Crossman, 1984; Parent et al., 1984; Parent et al., 1989). Ces neurones sont tous GABAergiques et co-localisent un ou plusieurs peptides (enképhaline, dynorphine, substance P) en fonction de leur structure cible. Les neurones striataux du territoire associatif projettent sur le tiers dorso-médian du globus pallidus externe et interne et sur les deux tiers dorso-médians de la SNr. Les afférences provenant du territoire striatal sensori-moteur innervent les deux tiers ventro-latéraux du globus pallidus externe et interne et le tiers caudo-latéral de la SNr (Smith et Parent, 1986a). Les fibres du territoire limbique projettent au niveau de la partie ventrale des deux segments du pallidum, de la zone ventro-médiane du GPe et de la pointe médiane du GPi ainsi que sur certaines parties de la SNr (Haber et al., 1990). L'organisation des projections striato-pallidales et striato-nigrales est similaire à celle du système de projection cortico-striatal. Chaque territoire striatal projette sur une région distincte au niveau du GPi et de la SNr, mais on observe également des recouvrements des territoires nigraux et pallidaux recevant des informations d'aires striatales voisines indiquant une convergence de ces projections striato-nigrales et striato-pallidales.

2. Le noyau subthalamique

Le NST est une structure en forme de lentille biconvexe, qui par ses dimensions et son nombre de neurones, constitue un noyau relativement mineur des ganglions de la base (Oorschot, 1996). Cependant, sa position dans la circuiterie sous-corticale et l'utilisation du glutamate comme neurotransmetteur font de ce noyau un acteur crucial dans l'intégration des informations au sein des ganglions de la base.

a. Caractéristiques des neurones du NST

Le NST est décrit comme un noyau homogène chez le primate, ne possédant qu'un seul type de neurone (Yelnik et Percheron, 1979). Ces neurones sont de taille moyenne (10-25 μm) et leur champ dendritique est ellipsoïdal et s'étend sur 1200 μm parallèlement à l'axe du noyau. Cette large étendue permet la réception, par un même neurone, d'informations en provenance de différentes parties du pallidum externe ou de différentes aires corticales. Ces neurones utilisent le glutamate comme neurotransmetteur (Smith et Parent, 1988). Il a également été rapporté que certains neurones du NST, localisés en bordure de la structure sont immunoréactifs à la parvalbumine (Plenz et al., 1998) et d'autres localisés dans l'hypothalamus latéral, considéré par certains auteurs comme pouvant être anatomiquement rattaché au NST (Haynes et Haber, 2013) sont immunoréactifs à la calrétinine (Plenz et al., 1998). Ces neurones expriment principalement des récepteurs glutamatergiques ionotropiques (Albin et al., 1992) et métabotropiques (Shen et Johnson, 2003) ainsi que des récepteurs GABA_A et GABA_B (Galvan et al., 2004). Les afférences dopaminergiques au NST vont principalement exercer leur effet neuromodulateur via des récepteurs dopaminergiques D2 en position présynaptique. D'autres études rapportent également la présence de récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (Féger et al., 1979) et sérotoninergiques (Xiang et al., 2005) sur les neurones du NST.

Sur le plan électrophysiologique, les expériences *in vitro* ont montré que les neurones du STN présentent une activité pacemaker autonome d'une fréquence d'environ 5-25 Hz (Bevan et Wilson, 1999; Do et Bean, 2003) indépendante de toute afférence glutamatergique ou GABAergique. De part cette activité spontanée, il est difficile de leur définir un potentiel membranaire de repos. Ils se caractérisent par une amplitude d'au moins 50 mV à l'état dépolarisé et atteignent un seuil de - 50 mV à l'état hyperpolarisé (Beurrier et al., 2000). Chez le singe éveillé, ces neurones ont une décharge basale très variable, allant de 4 à 55 Hz (Darbaky et al., 2005) (Figure 1.4). Ces neurones ont initialement été étudiés dans l'encodage des mouvements et des stimulations somatosensorielles (DeLong et al., 1985; Matsumura et al., 1992; Wichmann et al., 1994). Mais ils sont également impliqués dans les processus liés à la performance de l'animal (Lardeux et al., 2009) et à la récompense (Darbaky et al., 2005; Espinosa-Parrilla et al., 2013).

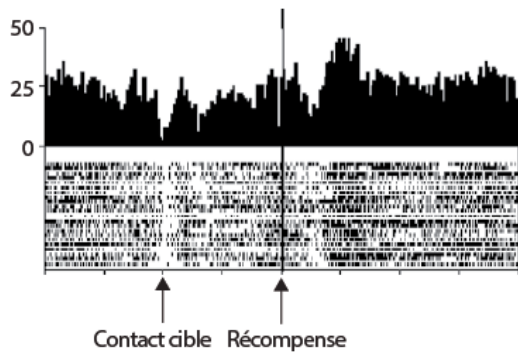


Figure 1.4. Caractéristique électrophysiologique des neurones du NST. Les représentations sous la forme de diagramme de points (« raster ») et d'histogramme sont les mêmes que pour la figure 1.2. Cet exemple illustre l'activité d'un neurone du NST enregistré dans une tâche visuo-motrice nécessitant un mouvement du bras de l'animal vers une cible pour obtenir la récompense. Sur cette figure, on observe que la fréquence basale de ce neurone est d'environ 20-25 Hz. Cet exemple illustre également la capacité des neurones du noyau subthalamique à s'inhiber ou s'exciter en réponse à différents événements mettant en jeu des aspects moteurs mais également liés à la récompense. Modifié d'après Darbaky et al., 2005.

b. Les afférences au NST

Le NST reçoit principalement des afférences glutamatergiques du cortex cérébral et GABAergiques du GPe. Il est également innervé par les neurones glutamatergiques du complexe CM-Pf du thalamus, la SNc, le noyau dorsal du raphé et le NPP.

- Les afférences pallidales : le NST reçoit des projections GABAergiques massives du GPe. La topographique de ces projections définit l'organisation du NST en un territoire moteur dorso-latéral, un territoire associatif central et un territoire limbique ventral (Haber et al., 1993; Shink et al., 1996) . Ces territoires sont connectés réciproquement aux territoires du GPe avec un fort degré de chevauchement (Bevan et al., 1997; Joel et Weiner, 1997). La majorité des projections pallidales font synapse directement avec le corps cellulaire ou les dendrites proximales des neurones du NST. Cependant, 30% d'entre eux font synapse avec des dendrites distaux (Smith et al., 1990), ces projections pourraient permettre d'acheminer des informations fonctionnellement différentes aux neurones du NST dont les corps cellulaires se situent dans des territoires fonctionnellement distincts.

- Les afférences corticales : ce sont les afférences corticales motrices au NST qui ont été initialement décrites. En effet, le NST reçoit des afférences des cortex moteurs qui se terminent dans sa partie dorso-latérale où une organisation somatotopique des représentations des membres et de la face est respectée (Monakow et al., 1978; Carpenter et al., 1981; Jürgens, 1984). Ces neurones de l'aire dorso-latérale du NST répondent également de manière somatotopique à des

stimuli sensoriels périphériques (Nambu et al., 1996). Une étude plus récente, réalisée par Haynes et Haber (2013), a mis en évidence des connexions directes du cortex préfrontal sur le NST. Les aires corticales motrices projettent sur la moitié latérale du noyau, les aires associatives sur la partie centrale et les aires limbiques, les cortex préfrontal ventro-médian, orbitofrontal et cingulaire antérieur, sur le pôle médian du noyau. Malgré cette topographie, une forte convergence existe entre ces projections, suggérant l'existence d'une interface fonctionnelle entre ces différents territoires.

- Les afférences thalamiques : les neurones du NST reçoivent des afférences glutamatergiques du noyau parafasciculaire du thalamus (Bevan et al., 1995; Deschenes et al., 1996). Ces dernières sont en minorité par rapport aux afférences corticales et pallidales. Ces projections sont également organisées de manière somatotopique et dirigées vers les dendrites et épines dendritiques des neurones du NST (Bevan et al., 1995).

- Les afférences nigrales : il existe des connexions dopaminergiques directes entre la SNc et le NST (Hassani et al., 1997; François et al., 2000, Cragg et al., 2004). Ces afférences auraient préférentiellement une action en position présynaptique via les récepteurs dopaminergiques D2 et diminueraient la transmission GABAergique en provenance du GPe (Shen et Johnson, 2000).

- Autres afférences : le NST reçoit des afférences GABAergiques et glutamatergiques du tegmentum mésopontin (Bevan et Bolam, 1995) ainsi que des afférences serotoninergiques du noyau dorsal du raphé (Lavoie et Parent, 1990).

c. Les efférences du NST

Les neurones glutamatergiques du NST innervent principalement les deux segments du pallidum et la SNr, les projections vers le striatum et la SNc sont minoritaires. Les terminaisons axonales subthalamo-pallidales s'organisent en bandes allongées parallèles aux bordures latérales de chaque segment (Carpenter et al. 1981a, b; Smith et al., 1990) et s'arborescent sur de larges portions du pallidum caudo-rostralement. La SNr est également une cible majeure des neurones du NST (Carpenter et al., 1981a; Smith et al., 1990). Ces projections s'organisent globalement selon une topographie qui respecte l'axe médiodorsal de la structure. D'autre part, la pointe médiane du NST, définie comme le territoire limbique, projette sur l'aire tegmentale ventrale et

les portions adjacentes de la SNc. L'étude de Sato et al. (2000a), chez le singe, a permis d'identifier, selon leur cible axonale, cinq types différents de neurones : 1) les neurones projetant sur la SNr, le GPi et le GPe (21%); 2) les neurones projetant sur la SNr et le GPe (3%); 3) les neurones projetant sur le GPi et le GPe (48%); 4) les neurones projetant uniquement sur le GPe (11%) ; 5) les neurones projetant uniquement sur le striatum (17%). Une forte majorité des neurones du NST projette donc sur le GPe de manière couplée ou non avec une des structures de sortie. Une sous-population spécifique de neurones du NST est dédiée à l'innervation exclusive du striatum.

d. Position anatomo-fonctionnelle du NST par rapport au striatum dans la circuiterie des GB

Les PANs et les neurones du NST ont une position et des caractéristiques anatomiques distinctes dans la circuiterie des ganglions de la base. Les neurones de projections striataux reçoivent principalement des afférences corticales et thalamiques alors que les neurones du NST reçoivent principalement des afférences corticales et en provenance du GPe (Parent et Hazrati, 1995a,b). Il semble également que ce ne soit pas les mêmes neurones corticaux qui projettent sur les neurones de ces deux structures d'entrée (Parent et Parent, 2006). De plus, l'information est transmise plus rapidement par les projections cortico-subthalamiques de la voie « hyperdirecte » que par les projections cortico-striatales (Mathai and Smith, 2011). Cela implique un rôle différent de ces deux structures d'entrée dans l'élaboration de nos comportements. Le striatum, via un équilibre dans la transmission de l'information entre les voies directes et indirectes, a d'abord été considéré pour son rôle sur le contrôle du mouvement (Albin et al., 1989). Il est également très impliqué dans les processus d'apprentissage, de formation des habitudes (Miyachi et al., 2002; Deffains et al., 2010) et de sélection de l'action sur la base de la valeur de la récompense (Lau et Glimcher, 2008; Yamamoto et al., 2013). Le NST pourrait agir sur les structures de sorties avant leur modulation par les afférences striatales. Cette particularité lui permettrait de bloquer l'exécution des réponses motrices mises en place par la voie directe fronto-striato-pallidale, via ses projections vers le GPi et la SNr (Aaron and Poldrack, 2006) qui supprimeraient la transmission thalamo-corticale. Par cette action, le NST pourrait contrôler l'inhibition de certains comportements (Ballanger et al., 2009; Baunez et Lardeux, 2011) et permettre le maintien du système dans un état favorable à la prise de décision à réaliser ou non un comportement (Frank et al., 2007). Ces deux structures d'entrée des ganglions de la base

auraient donc des fonctions très différentes dans la mise en place et l'exécution de nos comportements.

B. Le Globus Pallidus externe

Le segment externe du pallidum ou globus pallidus externe (GPe) ou simplement globus pallidus (GP) chez le rat est situé caudo-médialement par rapport au striatum. Il est séparé du putamen par la lame médullaire externe et du GPi par la lame médullaire interne. Plusieurs études décrivent différentes populations de neurones dans le GPe, qu'elles s'intéressent à des aspects morphologiques, biochimiques ou électrophysiologiques. Il reste cependant difficile de recouper ces études et de définir précisément la nature et les afférences des neurones enregistrés *in vivo* chez l'animal via des critères électrophysiologiques.

1. Caractéristiques des neurones du GPe

La majorité des neurones du GPe sont des neurones de projection (Kita et Kitai, 1994) qui utilisent le GABA comme neurotransmetteur (Smith et al., 1987). Seuls 5% des neurones du GPe utiliseraient l'acétylcholine comme neurotransmetteur (Gritti et al., 2006). Chez le singe, les études morphologiques montrent qu'une importante proportion de ces neurones, dits « larges », ont un corps cellulaire fusiforme d'un diamètre de 20 à 60 μm (François et al., 1984), dont l'axe principal s'étend parallèlement à la bordure latérale de la structure (Yelnik et al., 1984). L'arborisation dendritique de la majorité des neurones du pallidum externe est décrite comme discoïdale, étendue (1500 x 1000 x 250 μm) et toujours parallèle à la bordure latérale du noyau. Les terminaisons dendritiques de ces neurones sont complexes et spécifiques de cette population de neurones pallidaux (François et al. 1984). Yelnik et al. (1984) décrivent deux autres populations minoritaires, une population de « petits » neurones (15-21 μm), dont le champ dendritique est plus variable en dimension et ne s'organise pas toujours de manière discoïdale, et une population de neurones dits « intermédiaires » qui présentent des dendrites quatre fois plus nombreuses que la principale population des neurones du GPe et qui forment également une arborisation discoïdale mais d'un volume moins important (Yelnik et al., 1984; François et al., 1984). Les données recueillies chez le rat décrivent deux populations de neurones sur la base de critères morphologiques, biochimiques et de leurs afférences aux autres structures sous-corticales. La première population est décrite comme ayant une arborisation dendritique

discoïdale et des terminaisons dendritiques complexes et correspondrait aux neurones « larges » décrits par Yelnik et collaborateurs (Kita et Kitai, 1994). Ces neurones sont immunopositifs à la parvalbumine et projettent principalement sur le GPi, le STN et la SNr (Kita et Kitai, 1994). La seconde population est décrite comme ayant des dendrites épineuses peu nombreuses, étant immunonégative à la parvalbumine et exprimant la préproenképhaline (Hoover and Marshall, 2002). Ces neurones correspondent probablement aux neurones « intermédiaires » décrits par Yelnik et al. (1984) et projettent exclusivement sur les neurones de projection et les interneurons GABAergiques du striatum (Kita et al., 1999). Ils représentent 15 à 30% de la population des neurones du GPe (Kita et al., 1999; Sato et al., 2000b).

Les études d'enregistrement extracellulaire chez le singe éveillé mettent également en évidence deux populations de neurones (Figure 1.5). La première représente 85% des neurones du GPe. Ces neurones ont une fréquence de décharge élevée et irrégulière de 55 Hz en moyenne (10-100 Hz) interrompue pour nombre d'entre eux par de longs silences ou pauses (DeLong, 1971; Arkadir et al, 2004; Elias et al., 2007) et sont appelés « pausers » ou HFD-P (High Frequency Discharge interrupted by Pauses). La seconde population, minoritaire, présente une fréquence de décharge assez basse d'environ 15 Hz (1-30 Hz) et un patron d'activité phasique en bouffées de 5 à 20 potentiels d'action séparés de 2 à 3 ms (DeLong, 1971). Ils sont appelés « bursty » ou LFD-B (Lower Frequency of Discharge with occasional brief frequency Burst). L'étude de Mallet et al. (2012) en marquage juxtacellulaire combinée avec des enregistrements électrophysiologiques chez le rat anesthésié permet de suggérer que les « pausers » correspondent aux neurones projetant sur les structures de sorties alors que les « burstys » correspondent aux neurones projetant exclusivement sur le striatum.

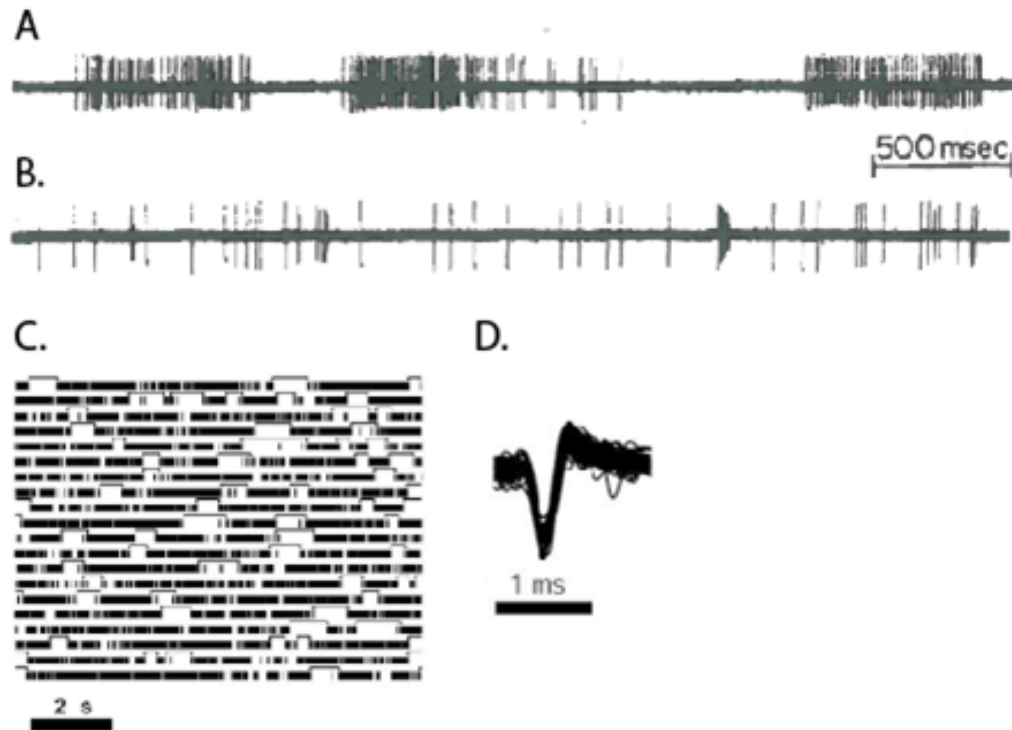


Figure 1.5. Comparaison des caractéristiques électrophysiologiques des deux catégories majeurs de neurones du pallidum externe identifiables chez le singe lors d'enregistrements neuronaux extracellulaires.

La figure illustre les patrons de décharge des deux types de neurones identifiables dans le segment externe du pallidum (A et B), la fréquence et la longueur des pauses de la principale population de neurone (C) et la forme des impulsions neuronales émises par ce même type de neurone (D). A. Exemple de décharge spontanée d'un neurone à fréquence de décharge élevée et irrégulière (HFD-P) où l'on peut observer de longs intervalles de silence. B. Exemple de la décharge spontanée d'un neurone à faible fréquence de décharge présentant des trains de potentiels d'actions. C. Représentation en diagramme de points de l'activité spontanée d'un neurone HFD-P, les pauses sont illustrées par la présence de rectangles blancs sur le diagramme. D. Forme des impulsions neuronales des neurones HFD-P, cette représentation inclut 100 impulsions neuronales superposées sélectionnées aléatoirement durant l'enregistrement du neurone représenté en C. A et B. Modifié d'après DeLong, 1971. C et D. Modifié d'après Elias et al., 2007.

2. Les afférences au GPe

Le GPe reçoit massivement des projections des deux structures d'entrée des ganglions de la base, GABAergiques en provenance du striatum et glutamatergiques en provenance du NST. Cela le place dans une position anatomique unique de centre intégrateur au sein des ganglions de la base (Parent et Hazrati, 1995b). Il est également innervé par le cortex cérébral, les noyaux intralaminaires du thalamus, le GPi, la SNc, les noyaux du raphé et le noyau tegmental pedonculopontin.

- Les afférences striatales : l'ensemble des neurones de projection du striatum envoie des afférences GABAergiques exclusivement ou non au GPe (Parent et al., 1995; Wu et al., 2000). Si le striatum peut être divisé en territoires fonctionnellement distincts (Parent, 1990), le GPe se compose également de territoires sensori-moteur, associatif et limbique (Hontanilla et al., 1994, François et al., 1994; Haber et al., 1993) qui montrent un recouvrement certainement plus important qu'au niveau striatal (Karachi et al., 2002). Les régions rostrale, dorsale et médiale du striatum projettent respectivement sur les régions rostrale, dorsale et médiale du pallidum (Hedreen et DeLong, 1991; François et al., 1994) alors que le striatum ventral projette sur la partie ventrale du pallidum (Haber et al., 1993; Hedreen and DeLong, 1991). Les axones des neurones striataux pénètrent perpendiculairement aux bordures médiane (en provenance du noyau caudé) ou latérale (en provenance du putamen) et développent ensuite une arborisation axonale formant deux bandes étroites parallèles entre elles et aux bordures de la structure. Cependant, les projections striato-pallidales montrent une conservation assez importante de la topographie (Hazrati et Parent, 1992b; François et al., 2004; Grabli et al., 2004) (Figure 1.6).

- Les afférences subthalamiques : l'autre afférence majeure au GPe provient des neurones glutamatergiques du NST (Kita et Kitai, 1991; Parent et Hazrati, 1993). Les projections subthalamo-pallidales s'organisent en bandes allongées parallèles aux bordures latérales de la structure (Carpenter et al. 1981a,b; Smith et al., 1990). Elles s'arborescent sur de larges portions de la structure selon un axe caudo-rostral. L'organisation des afférences du NST suggère qu'un seul neurone de ce noyau peut influencer des neurones pallidaux fonctionnellement différents alors que les entrées striatales semblent exercer un contrôle sur des groupes de neurones fonctionnellement similaires (Hazrati et Parent, 1992a,b).

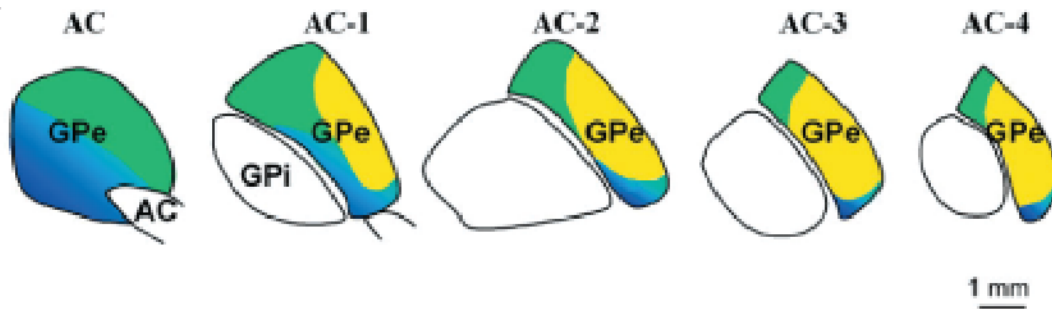


Figure 1.6. Territoires fonctionnels du segment externe du pallidum.

Représentation des territoires associatif (vert), limbique (bleu) et sensori-moteur (jaune) à l'intérieur du GPe, comme préalablement définies par Haber et al., 1993 et François et al., 1994. AC = Commissure antérieure ; GPe = Globus Pallidus externe ; GPi = Globus Pallidus interne. Modifié d'après Grabli et al., 2004.

- Autre afférences : le GPe reçoit des afférences du GPi qui contactent, dans de nombreux cas, directement les corps cellulaires et dendrites primaires des neurones du GPe (Hazrati et al., 1990). Les neurones du GPe reçoivent également des projections corticales directes topographiquement organisées. Elles proviennent principalement des cortex précentraux médian et latéral qui correspondent à l'aire motrice supplémentaire, au cortex moteur primaire et au cortex somatosensoriel chez le primate. Chez le rat, la partie ventrale du pallidum externe reçoit des afférences des cortex insulaire, orbital et prélimbique (Naito et Kita, 1994). Le GPe reçoit également des projections thalamiques issues de collatérales de projections thalamo-corticales ou thalamo-striatales (Deschenes et al., 1996). Le GPe reçoit également des afférences dopaminergiques directe de la SNc (Jan et al., 2000) et de collatérales depuis la voie nigro-striée (Fallon et Moore, 1978).

3. Les efférences du GPe

Le GPe occupe une position unique au sein des ganglions de la base, notamment via la fréquence élevée de ses neurones GABAergiques qui projette sur le NST, les structures de sorties mais également sur le striatum. Chez le singe, les efférences pallido-striatales représentent environ 16% des efférences du GPe. Elles sont exclusives et opérées par une sous-population de neurones du GPe (Sato et al., 2000b). Les autres neurones se divisent en trois catégories, ceux projetant sur le NST et la SNr (53%), ceux projetant sur le NST et le GPi (18%) et ceux projetant sur le NST, la SNr et le GPi (13%). Il n'y a donc pas de neurones spécifiques des structures de

sortie et une importante proportion de neurones projettent sur le NST (Sato et al., 2000b). De plus, le GPe ne projette pas sur les territoires du NST qui contiennent le plus de neurones projetant sur le GPi et la SNr (Parent et Hazrati, 1995b). Cela renforce l'idée d'un réseau spécifique et d'une boucle fermée entre le GPe et le NST (Plenz et Kital, 1999; Bevan et al., 2002).

4. Considérations anatomo-fonctionnelles sur la position du GPe dans les ganglions de la base

La position du GPe dans les ganglions de la base est remis en question par l'apport de nouvelles données anatomiques et/ou la reconsidération de certaines projections dont on avait jusqu'alors minimisé l'importance, ainsi que par des études électrophysiologiques de l'activité de ces neurones dans des tâches permettant l'étude de processus non-moteurs.

Il existe deux caractéristiques anatomiques principales souvent oubliées lorsque l'on considère le GPe dans la circuiterie de la voie indirecte (Cortex-Striatum-GPe-STN-GPi/SNr) des GB. D'une part, l'ensemble des neurones striataux projettent, directement ou via des collatérales d'axones sur les neurones du GPe (Parent et al., 1995). Ainsi, il est difficile de considérer la voie dite indirecte comme exclusive, les neurones du GPe peuvent donc recevoir soit une information spécifique, soit une copie d'afférence que les neurones striataux envoient aux structures de sortie. L'autre caractéristique concerne les structures sur lesquelles projettent les neurones du GPe. Dans la circuiterie classiquement décrite, le GPe envoie des projections sur le NST qui les retransmet aux structures de sorties. Cependant, le GPe projette directement, et de manière réciproque, sur le striatum (Parent et Hazrati, 1995b; Mallet et al., 2012) via une population spécifique de neurones de projection (Sato et al., 2000b; Mallet et al., 2012), et également directement sur le GPi et la SNr (Parent et Hazrati, 1995b; Sato et al., 2000b; Mallet et al., 2012). Aucune population neuronale ne projette exclusivement sur le NST. De plus, il n'existe pas de chevauchement entre la zone de terminaison des fibres du GPe projetant dans le NST et les neurones du NST projetant sur les structures de sorties (Carpenter et al., 1981a,b). La voie GPe-NST qui est le cœur de la voie indirecte des ganglions de la base semble donc ne pas avoir accès aux structures de sorties par l'intermédiaire du NST. Le GPe crée donc effectivement une boucle réciproque avec le NST mais communique directement avec les structures de sorties et en retour avec le striatum. Ces informations anatomiques sur la circuiterie des GB apportent une nouvelle manière de considérer cette voie indirecte des ganglions de la base et donc la manière dont sont intégrées les

informations au sein de cette structure. Le GPe ne serait donc pas une simple structure relai de la voie indirecte mais aurait une position unique au sein des ganglions de la base. Il reçoit des afférences et projette sur les deux structures d'entrée des ganglions de la base et peut également influencer directement les structures de sorties.

C. Les structures de sorties des GB : GPi et SNr et le système thalamo-cortical

1. Les structures de sorties

L'organisation du striatum en différents territoires fonctionnels est relativement conservée au niveau des structures de sorties. Les informations sensori-motrice, associative et limbique semblent traitées séparément dans le GPi alors qu'elles apparaissent plus mélangées dans la SNr (Smith et Parent, 1986a; Haber et al., 1990b; Parent, 1990). L'organisation des projections striato-pallidales et striato-nigrales est similaire à celle du système de projection cortico-striatal. Cependant, on observe un fort degré de recouvrement des territoires nigraux et pallidaux inhérent à la diminution du nombre de neurones entre le striatum et les structures de sorties (Oorschot, 1996) qui indique une organisation convergente des projections striato-pallidales et striato-nigrales (Percheron et al., 1984). Le GPi et la SNr projettent massivement, via des efférences GABAergiques, vers les noyaux spécifiques du thalamus (VA et VL), qui vont eux-mêmes projeter sur le cortex (Parent et Hazrati, 1995a). Le GPi projette également au niveau du noyau centromédian du thalamus, de l'habenula et du NPP (Parent et al., 1981; Parent et de Bellefeuille, 1983; Hong et Hikosaka, 2008) alors que la SNr envoie également des projections vers le NPP et vers le colliculus supérieur (Rinvik et al., 1976; Williams et Faull, 1988; Appell et Bahan, 1990).

Par l'intermédiaire des structures de sorties, les ganglions de la base vont influencer différents système fonctionnels :

- Les projections des neurones inhibiteurs du GPi et de la SNr vers les noyaux spécifiques du thalamus se font sur les neurones thalamo-corticaux (Kultas-Ilinsky et Ilinsky, 1990). Une activation du striatum inhibe l'activité des neurones pallido-thalamiques et nigro-thalamiques qui, eux-mêmes, ont une action inhibitrice monosynaptique sur les neurones de relais thalamo-corticaux. Il existe donc un mécanisme de désinhibition des neurones thalamo-corticaux à partir des neurones de projections striataux (Chevalier et Deniau, 1990). Les noyaux VA et VL peuvent

être considérés comme le relais thalamique principal qui transmet l'information des ganglions de la base vers le cortex.

- La projection des neurones inhibiteurs du GPi sur le noyau centromédian pourrait avoir un rôle dans la modulation des effets excitateurs de la projection de ce noyau vers le territoire sensorimoteur du striatum.

- L'habenula reçoit une projection massive en provenance du GPi. Elle est la principale structure de relais du circuit limbique (Garland et Mogenson, 1983), elle reçoit des informations relatives à la récompense (Hong et Hikosaka, 2008) et est au centre d'une voie pallidum-habénula-neurones dopaminergiques du mésencéphale impliquée dans l'estimation de la valeur de la récompense (Bromberg-Martin et al., 2010).

- Le NPP pourrait fournir une voie directe vers les motoneurones de la moelle épinière (Scarnati et al., 2011; Benarroch, 2013), il module également l'activité de la SNc, du NST et du noyau centromédian sur lesquels il projette. Ce noyau a la particularité de regrouper des neurones utilisant le GABA, le glutamate et l'acétylcholine comme neurotransmetteur (Benarroch, 2013).

- Le colliculus supérieur reçoit une afférence GABAergique de la SNr, au niveau des neurones qui contrôlent directement les mouvements des yeux et de la tête (Hikosaka et Wurtz, 1983).

2. Le système thalamo-cortical

Le thalamus représente la dernière étape du circuit reliant les ganglions de la base au cortex. Ces projections maintiennent la topographie fonctionnelle générale. Les noyaux de relais spécifiques du thalamus, antéroventral (VA), ventrolatéral (VL) et médiodorsal (MD) reçoivent la majorité des afférences en provenance du GPi et de la SNr (Ilinsky et al., 1985; Percheron et al., 1996). Chaque subdivision des noyaux VA et VL reçoit des afférences de différentes régions pallidales et nigrales. La partie magnocellulaire du noyau VA reçoit des afférences nigrales alors que la partie parvocellulaire du noyau VA et le noyau VL *pars oralis* reçoivent des afférences pallidales. Le noyau MD reçoit des afférences de la SNr et de la partie ventrale du pallidum. Les régions de VL qui reçoivent les afférences des territoires pallidaux moteurs projettent aux aires corticales motrices et prémotrices. Le noyau VA est connecté au cortex prémoteur rostral et au cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC), alors que le noyau MD envoie des efférences au

DLPFC, au cortex orbitofrontal (OFC) et au cortex cingulaire antérieur (ACC). Ce respect de la topographie est à la base de la théorie du traitement séparé des informations via les différentes voies parallèles dans les ganglions de la base (Alexander et al., 1986; Alexander et Crutcher, 1990) (Figure 1.7).

D. Traitement de l'information au niveau sous-cortical : ségrégation ou convergence de l'information ?

Il existe deux théories principales sur le traitement de l'information dans les ganglions de la base (Figure 1.8). Basée sur de nombreuses données anatomiques décrivant une organisation en circuits cortico-striato-thalamo-corticaux distincts (Alexander et al., 1986; Middleton et Strick, 2000), la première défend un traitement parallèle de l'information. Middleton et Strick (2000), ont montré, à l'aide de la technique de traçage transneuronal rétrograde utilisant le virus de l'herpès, que l'injection du virus dans différentes parties des cortex moteur, préfrontal et inférotemporal, entraîne un marquage de neurones situés dans des régions distinctes du GPi et de la SNr. Ils décrivent des circuits parallèles reliant le cortex à lui-même, par l'intermédiaire des ganglions de la base et du thalamus, en respectant des territoires précis dans chacun des éléments du circuit. Dans ce sens, Nini et al. (1995) et Bergman et al. (1998) ont montré, par enregistrement simultané des neurones du GPi chez le singe éveillé, que leur activité est rarement corrélée, suggérant qu'ils fonctionnent indépendamment les uns des autres.

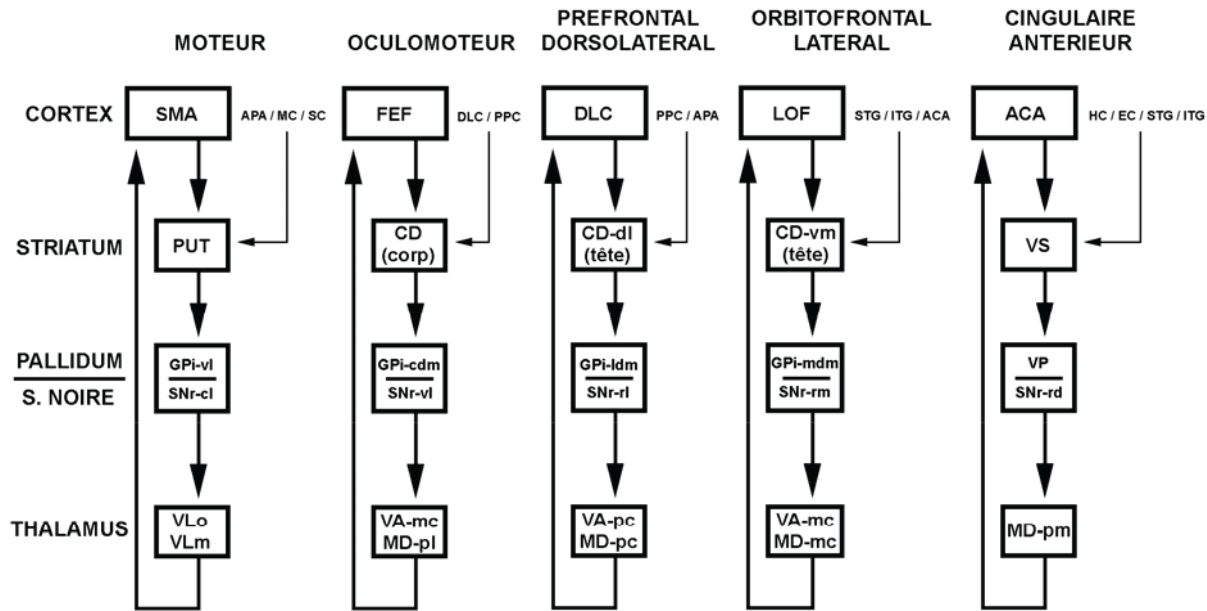


Figure 1.7. Organisation anatomico-fonctionnelle des ganglions de la base en circuits cortico-striatothalamo-corticaux. Abréviations : ACA : aire cingulaire antérieure ; APA : aire prémotrice *arcuatus* ; CD : noyau caudé ; DLC : cortex préfrontal dorso-latéral ; EC : cortex entorhinal ; FEF : aire oculomotrice frontale ; GPI : globus pallidus interne ; HC : cortex hippocampique ; ITG : gyrus temporal inférieur ; LOF : cortex orbitofrontal latéral ; MC : cortex moteur ; MDpl : noyau dorso-médian *pars paralamellaris* ; MDmc : noyau dorso-médian *pars magnocellularis* ; MDpc : noyau dorso-médian *pars parvocellularis* ; PPC : cortex pariétal postérieur ; PUT : putamen ; SC : cortex somatosensoriel ; SMA : aire motrice supplémentaire ; SNr : substance noire *pars reticulata* ; STG : gyrus temporal supérieur ; VAmc : noyau antéro-ventral *pars magnocellularis* ; VApc : noyau antéro-ventral *pars parvocellularis* ; VLn : noyau ventro-latéral *pars medialis* ; VLo : noyau ventro-latéral *pars oralis* ; VP : pallidum ventral ; VS : striatum ventral ; cl : caudo-latéral ; cdm : dorso-médial caudal ; dl : dorso-latéral ; ldm : dorso-médial latéral ; mdm : dorso-médial médial ; pm : postéro-médial ; rd : rostro-dorsal ; rl : rostro-latéral ; rm : rostro-médial ; vm : ventro-médial ; vl : ventro-latéral. Modifié d'après Alexander et al., 1986.

La seconde, défendue par Percheron et Filion (1991), privilégie un traitement convergent de l'information entre les différentes structures des ganglions de la base permettant l'intégration des informations en provenance de différentes aires corticales. Elle se base notamment sur des considérations anatomiques qui montrent une diminution importante et progressive du nombre de neurone (cortex (10^9), striatum (10^7), GPI (10^5)), mais également sur une arborisation étendue des neurones pallidiaux et nigraux. Cette arborisation, perpendiculaire aux axones striataux, est un terrain de convergence des différentes régions striatales sur les mêmes neurones pallidiaux et nigraux (Percheron et al., 1984; Percheron et Filion, 1991; Yelnik, 2002). François et al. (1994) ont montré, au niveau de la SNr, un chevauchement des projections striatales en provenance des territoires sensori-moteurs et associatifs. De plus, l'injection simultanée d'un traceur antérograde dans le cortex sensorimoteur et d'un traceur rétrograde dans les deux segments du pallidum a

permis de montrer que l'information provenant d'aires corticales déterminées se distribue en différents points du striatum sensorimoteur avant de converger vers des sites précis du GPe et du GPi (Flaherty et Graybiel, 1994). Cette notion de convergence paraît nécessaire pour ne pas limiter les ganglions de la base à un simple rôle de relais, le traitement parallèle de l'information ne permet cependant pas d'expliquer comment s'effectue l'intégration d'informations de différentes natures, sensori-motrice, associative et limbique dans les ganglions de la base.

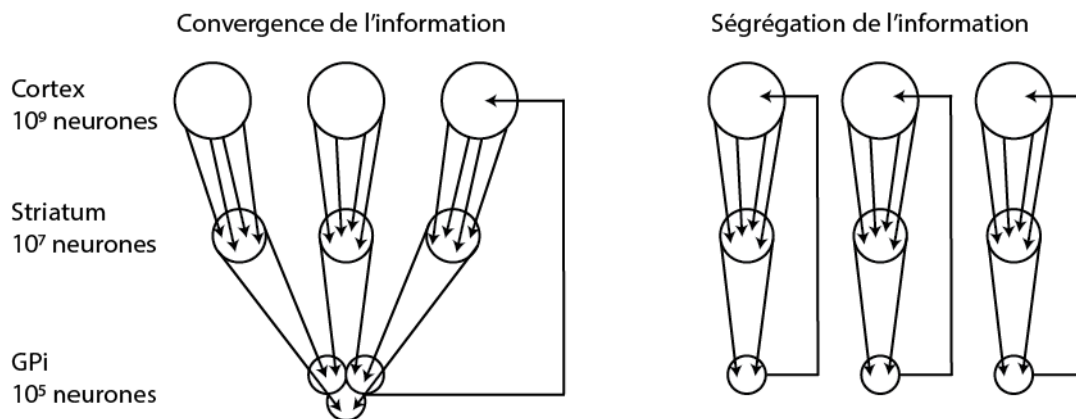


Figure 1.8. Représentation schématique des deux théories concernant le traitement des informations dans les ganglions de la base.

Le schéma de gauche illustre la notion de convergence et comment des informations en provenance de différentes régions corticales vont converger, par l'intermédiaire du striatum, sur les mêmes neurones du globus pallidus interne (GPi), alors que le schéma de droite illustre la notion de ségrégation en montrant que les informations de différentes régions corticales sont transmises via le striatum, au niveau de neurones distincts du GPi. Le nombre de neurones chez le singe, dans chacune de ces trois structures est indiqué sur la gauche de la figure. Modifié d'après Bergman et al., 1998.

Joel et Weiner (1994) ont proposé un mode de fonctionnement basé sur une organisation parallèle des circuits cortico-striato-corticaux qui permettrait pourtant de rendre compte d'un degré d'intégration qui a lieu dans les ganglions de la base. Ces auteurs suggèrent que chaque circuit des ganglions de la base se termine à la fois sur une aire frontale dont il reçoit des informations et sur une aire frontale différente ce qui permettrait une intégration des informations d'origine fonctionnelle différente. Effectivement, les territoires striataux sensorimoteur et associatif projettent à la fois sur le GPi et la SNr (Hedreen et DeLong, 1991; Parent et Hazrati, 1993), alors que les régions thalamiques recevant des afférences du GPi vont projeter principalement sur le cortex moteur et celles recevant des afférences de la SNr sur le cortex préfrontal (Darian-Smith et al., 1990; Barbas et al., 1991). Une autre hypothèse, pour rendre

compte de cette intégration, a été proposée par Haber et ses collaborateurs (Haber et al., 2000; Haber, 2003; Haber et Knutson, 2010) (Figure 1.9). Des échanges d'informations fonctionnellement différentes pourraient avoir lieu entre les circuits cortico-striato-thalamo-corticaux par l'intermédiaire d'interconnexions entre le striatum et les neurones dopaminergiques de l'ATV et de la SNc. Ces auteurs rapportent un arrangement de ces interconnexions dit « en spirale ». Le striatum limbique est interconnecté avec la région dorso-médiane de la SNc et de l'ATV, le striatum associatif avec les régions centrales de la SNc et le striatum sensori-moteur avec les régions ventro-latérales de la SNc. En plus de ces connexions réciproques, le striatum limbique projette également sur la région centrale de la SNc, qui innerve le striatum associatif, et le striatum associatif projette sur la région ventrale de la SNc qui innerve le territoire sensori-moteur. Cet arrangement en spirale pourrait être le support d'échanges d'informations entre les circuits fonctionnels qui transitent par les différents territoires striataux. Les informations relatives à la récompense en provenance des parties limbiques du striatum interagiraient ainsi avec les informations cognitives traitées par le striatum associatif, qui elles-mêmes interagiraient avec les informations motrices traitées par le striatum sensori-moteur.

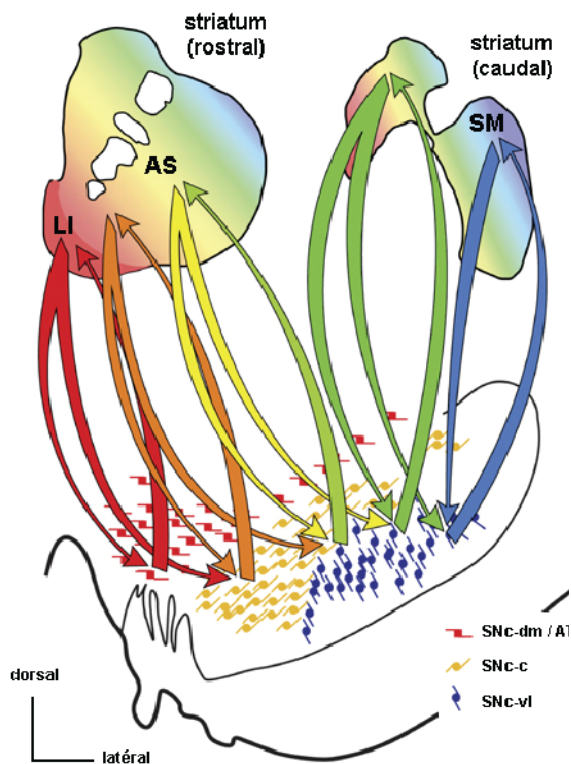


Figure 1.9. Schéma de l'organisation des projections striato-nigro-striatales.

Les flèches illustrent les connexions réciproques et non réciproques entre le striatum et les systèmes dopaminergiques du complexe ATV/SNc. Le striatum limbique (LI) projette sur la partie dorso-médiane de la SNc et de l'ATV (SNc-dm/ATV) dont il reçoit des afférences (connexions réciproques), mais également sur la région ventrale de la SNc (SNc-c) qui innerve le striatum associatif (AS) (connexions non réciproques). L'AS projette sur la SNc-c dont il reçoit des afférences (connexions réciproques) mais également sur la partie ventro-latérale de la SNc (SNc-vl) qui projette sur le striatum sensori-moteur (SM) (connexions non réciproques). Les différentes couleurs indiquent la provenance corticale des informations : rouge : cortex préfrontal ventro-médian ; orange : cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur ; jaune : cortex préfrontal dorso-latéral ; vert et bleu : cortex moteur et prémoteur. Modifié d'après Haber, 2003.

L'ensemble de ces données ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer la convergence ou le traitement parallèle d'informations au sein des ganglions de la base, il semble probable que ces deux types de traitement aient lieu. Ainsi, les informations circulent via les différents circuits distincts cortico-striato-thalamo-corticaux mais plusieurs degrés de convergence et de recouvrement permettent une intégration des informations de nature différente. Cette convergence se retrouve le long de l'axe striato-pallidal/nigral (Percheron et al., 1994; Yelnik, 2002), mais également dans la division que l'on retrouve au sein de chaque structure de chaque circuit sous-cortical. En effet, une boucle émanant d'une aire corticale va projeter en sortie sur deux aires corticales (Joel et Weiner, 1994), l'aire initiale à laquelle s'ajoute une aire supplémentaire. De plus, cette convergence se retrouve également dans la topographie des projections striato-nigro-striatales (Haber et Knutson, 2010) où les informations relatives à la récompense vont être intégrées par le striatum sensorimoteur via le striatum associatif.

II. Motivation : concepts, théories et variables comportementales

« Motivational concepts are needed to understand the brain, just as brain concepts are needed to understand motivation », est la phrase qui conclut la revue de Kent C. Berridge (2004) intitulée « Motivation in behavioral neuroscience ». La motivation où les processus motivationnels sont essentiels pour l'apprentissage, la mise en place de comportements dirigés vers un but et l'évaluation de l'ensemble de nos actions. De nombreuses écoles et courants de pensée ont apporté, durant le dernier siècle, différentes explications et théories concernant les processus motivationnels, les différents paramètres qu'ils englobent et leurs substrats neurophysiologiques. Ce chapitre a pour but d'établir un historique, non exhaustif, de l'étude des processus motivationnels et de présenter les variables et paramètres pris en compte.

A. Théories motivationnelles

1. Homéostasie

La motivation a tout d'abord été étudiée d'un point de vue purement physiologique et comportemental. Les premières théories concernant la motivation la décrivent comme étant sous la direction de l'homéostasie. Les décisions d'un individu, qui vont lui permettre d'atteindre une récompense alimentaire, hydrique ou sexuelle, sont gérées par des informations renseignant nos structures cérébrales sur les différents équilibres de notre organisme, que ce soit notre poids corporel, notre taux de glucose sanguin, notre métabolisme neuronal et toute autre variable physiologique à réguler en cas de déficit (Richter, 1956; Friedman, 1997; Schulkin, 1999; Schulkin, 2001; Berthoud, 2002). Le concept de motivation homéostatique permet, par les décisions de l'individu, de maintenir un état interne stable à l'instar d'un thermostat. Le thermomètre à l'intérieur du thermostat mesure en permanence la température de la pièce et la compare à la température préalablement choisie (Figure 2.1). Si cette température est trop éloignée, le thermostat active un système de chauffage ou de climatisation qui permet la régulation de cette variable. Ainsi, toute action dirigée vers un but serait déclenchée par un signal annonçant un dérèglement de la balance, l'atteinte d'un point critique, la sortie de la gamme définie pour un paramètre homéostatique donné. Dans ce cas, l'obésité ou l'aphagie par exemple, provoquées par des lésions de l'hypothalamus ventro-médian ou latéral respectivement, seraient des dérèglements de cette balance homéostatique.

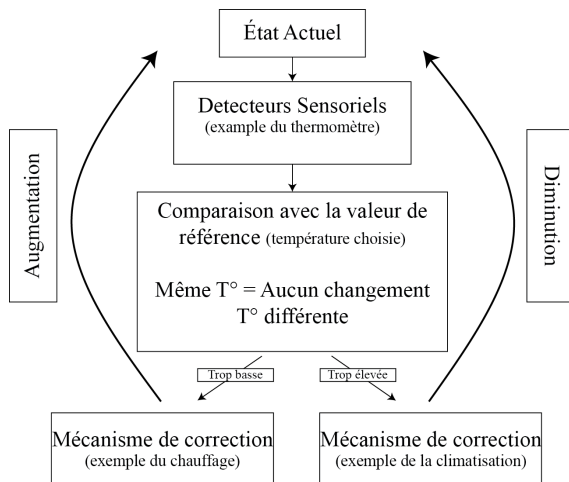


Figure 2.1. Mécanismes homéostatiques. La variable à réguler est mesurée en permanence par des détecteurs sensoriels et comparée à une valeur de référence. Si l'état actuel de la variable est trop élevé ou trop bas, un signal d'erreur est envoyé et déclenche un mécanisme de correction afin que l'état actuel atteigne à nouveau la valeur de référence. Sur cette figure est illustré l'exemple de la température d'une pièce régulée grâce à un thermostat (Modifié d'après Berridge, 2004).

L'étude des processus motivationnels s'est ensuite tournée vers une autre composante de nos comportements qui sont les comportements conditionnés, pouvant être étudiés en laboratoire par l'apprentissage de tâches instrumentales. Teitelbaum (1966) suggère que le conditionnement opérant rend compte de la motivation d'un animal ou d'une personne à réaliser une action. Suite à un conditionnement, l'individu est capable de réaliser presque toute action ou succession d'actions apprises pour atteindre son objectif. Il est donc motivé pour cet objectif au sens premier du terme, quelle que soit l'action, l'individu la réalisera pour atteindre l'objectif. Craig (1917) introduit très tôt une notion de division des comportements motivés en deux phases, une phase d'appétence et une phase de consommation. Dans le cadre d'un comportement conditionné, cette phase d'appétence correspondrait au comportement appris, que l'animal ou l'homme réalise afin d'atteindre son but. La phase de consommation arrive en second lieu et termine la phase d'appétence. Ainsi la définition de la motivation par Teitelbaum permet d'affirmer qu'il est trop simple de qualifier la motivation de comportement de consommation ou de comportement destiné à moduler notre consommation en vue de réguler notre balance homéostatique. Une phase d'appétence, assez adaptable et variable pour interagir avec un apprentissage instrumental, est nécessaire pour permettre la mise en place de nouvelles réponses opérantes. Sur la base de ces travaux, Epstein (1982) précise la définition des comportements motivés en y ajoutant des critères supplémentaires. Selon cet auteur, un comportement motivé est réalisé dans un but précis et le sujet possède les informations nécessaires sur ce but avant d'exécuter l'action. De plus, ce comportement prend en compte l'affect du sujet qui le réalise et le but de ce comportement est toujours hédoniquement chargé pour le sujet. Ces critères clarifiant les processus motivationnels,

proposés par Teitelbaum et Epstein, ont agrandi le domaine de recherche et ne l'ont plus limité à l'homéostasie et à la survie de l'espèce. Lorenz et Leyhausen (1973) proposent une vision légèrement différente de ces comportements qui intègrent les différents aspects énoncés précédemment. Dans leur modèle, l'état interne de l'individu interagit avec les stimuli externes qui peuvent déclencher un comportement motivé. Ce modèle suggère qu'une motivation interne croît sous l'accumulation de signaux d'alerte dus au dérèglement de la balance homéostatique. La force de cet état interne interagit ensuite avec la puissance d'un stimulus externe pouvant déclencher un comportement motivé. Ainsi, si l'accumulation de signaux homéostatiques est faible, un signal externe fort est nécessaire pour déclencher un comportement motivé et si cette accumulation est forte, un signal externe faible est suffisant.

2. Aspect hédonique de la récompense

Les théories évoquées ci-dessus se basent donc sur le principe selon lequel l'obtention d'une récompense va entraîner une réduction du déséquilibre des signaux homéostatiques. Ainsi, si la motivation est due à ces signaux d'alerte informant l'individu sur des dérèglements dans l'homéostasie de son organisme, la réduction de ce déséquilibre homéostatique serait le but du comportement motivé. Cependant, de nombreuses études ont montré que la régulation de la balance homéostatique n'était pas le seul but de l'ingestion de nourriture. En effet l'ingestion de nourriture par la bouche est préférée par les animaux à une ingestion intra-gastrique et possède un pouvoir d'apprentissage par renforcement largement supérieur (Miller et Kessen, 1954). De plus, le couplage de la saccharine, un composé sucré mais non calorique, à une ingestion de glucose, un composé sucré calorique sans saveur, augmente la sensation agréable qu'il produit lors de sa consommation (Myers et Sclafani, 2001). Cela suggère que la récompense n'a pas seulement pour but de réduire le déséquilibre des signaux homéostatiques mais qu'elle joue un rôle important dans l'aspect hédonique et de la notion de plaisir dans les processus motivationnels. Les travaux de Young (revue, 1966) et de Plaffmann (1960) ont été précurseurs dans ce domaine en montrant qu'un animal peut travailler uniquement pour de la saccharine, et donc uniquement pour le plaisir que cette récompense lui apporte sans régulation de la balance homéostatique (Young, 1966) et qu'ainsi, les sensations de plaisir peuvent être récompensantes et motivantes en elles-mêmes sans objectif d'une régulation physiologique (Plaffmann, 1960).

Le terme d'« incentive motivation », que l'on pourrait traduire par « motivation par incitation », c'est-à-dire guidée par un stimulus extérieur, est apparu dans les années 1970-1980 et repose en partie sur le concept suivant : les individus sont motivés par l'attente d'une récompense hédonique basée sur l'apprentissage d'une association entre un stimulus (S), une lumière ou un son qui au départ est neutre, et cette récompense hédonique (S*) (Bolles, 1972). Cette théorie reprend les bases de l'apprentissage par renforcement et de l'association d'un stimulus conditionné (CS) avec un stimulus inconditionné (UCS) du conditionnement pavlovien (Pavlov, 1927). Le stimulus inconditionné véhicule, avant même l'apprentissage, une valeur motivationnelle et suite à cette association S-S*, le stimulus conditionné produit le même état motivationnel chez le sujet que celui causé par le stimulus inconditionné (Bindra, 1974). Ainsi le stimulus conditionné peut devenir en soi une récompense procurant du plaisir. Dans cette théorie, Toates (1981) fait intervenir les déficits physiologiques de la balance homéostatique et propose l'existence d'une interaction entre ces déficits et les stimuli extérieurs qui déclenchent le comportement motivé (Figure 2.2 A). Selon lui, ces déficits physiologiques internes pourraient amplifier l'impact hédonique et la valeur motivationnelle des stimuli. Il y aurait ainsi une triple interaction entre le S, le S* et l'état interne de l'animal. Cela définit le principe d'alliesthésie qui indique que la nourriture, la boisson, les partenaires sexuels, les drogues d'abus, l'ensemble des récompenses ont tous une valeur motivationnelle qui est modulée par l'état interne de l'individu (Cabanac, 1979).

3. De l'appétence au « wanting » et de la consommation au « liking »

Robinson et Berridge (1993) suggèrent l'existence de deux substrats séparés et identifiables définissant une récompense donnée, le « liking » et le « wanting » (revue, Berridge, 1996). Ils reprennent les bases du modèle de Bindra et Toates mais séparent ces deux composantes qui amènent chacune à des finalités différentes (Figure 3.2 B). Le « liking » représente l'impact hédonique d'une récompense, la réponse sensorielle déclenchant le plaisir et les réactions en rapport avec l'affect de l'individu lors de la réception de celle-ci. Le « wanting » représente la valeur motivationnelle pure d'une récompense ou d'un stimulus, et non son impact hédonique, il représente l'attractivité de la récompense et incite à la mise en place d'un comportement qui va permettre sa consommation. Cette distinction permet de combiner les modèles précédents avec les notions d'aspect hédonique de la récompense, la mise en place d'un comportement appétitif et

l'attente de cette récompense. Expérimentalement, ces deux processus peuvent être étudiés séparément. Par exemple, suite à une lésion pharmacologique de la voie dopaminergique projetant sur le noyau accumbens, on peut observer une diminution du « wanting », la réactivité sensori-motrice au goût sans réduction du « liking », comme le montre le maintien des expressions faciales traduisant l'aspect hédonique de ces récompenses (Peciña et al., 1997). Inversement, le cas des addictions aux drogues d'abus traduit très bien la possibilité d'un « wanting » exacerbé sans augmentation du « liking », c'est-à-dire sans la perception de l'aspect hédonique de la récompense, voire un « disliking » (revue, Berridge and Robinson, 2003). Cependant, ces deux composantes sont nécessaires pour constituer une récompense normale et complète. Le « wanting » sans le « liking » ne représente qu'une récompense partielle, voire une tromperie pour le sujet, sans aucun plaisir sensoriel. De manière identique, le « liking » seul est simplement un état déclenché sans volonté, désir ou motivation pour la récompense. C'est un processus d'association stimulus-récompense qui permet la mise en place d'un comportement amenant à l'obtention de la récompense. L'ensemble de ce comportement, et la sensation d'un gain d'une récompense complète, nécessite à la fois le « liking » et le « wanting ».

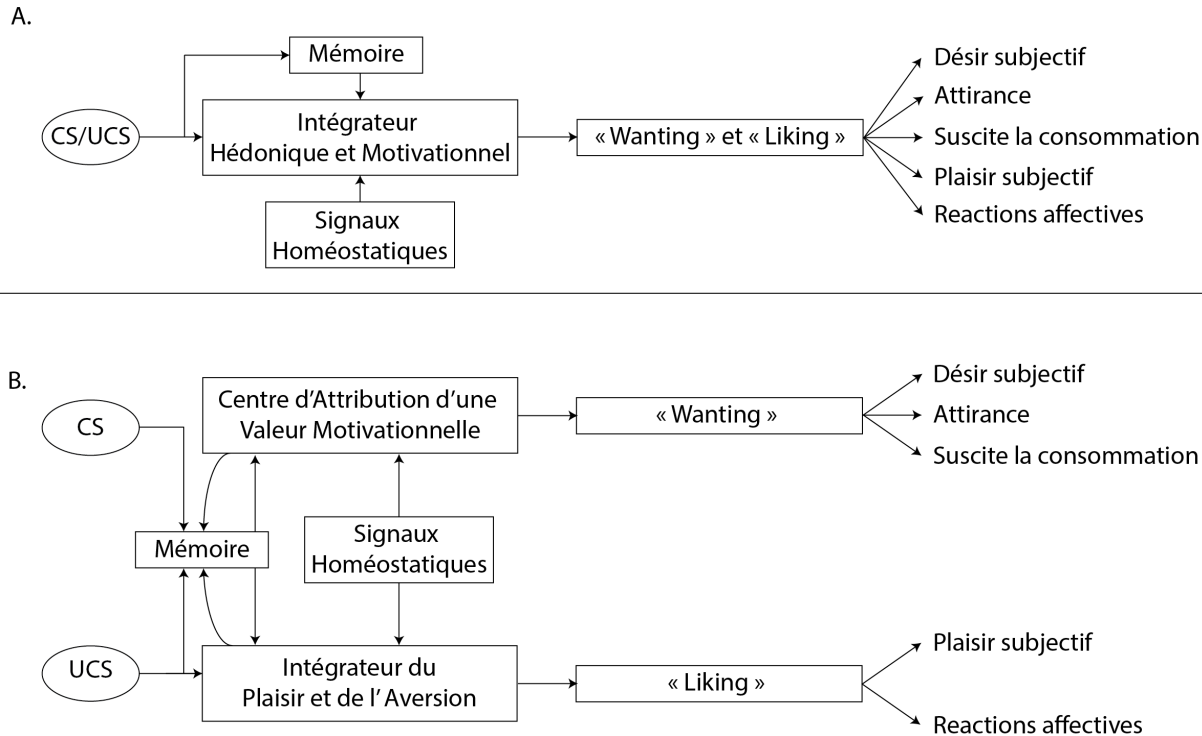


Figure 2.2. Modèles de motivation par incitation. A. Modèle de Bindra/Toates (Bindra, 1974; Toates, 1981) dans lequel le « wanting » et le « liking » sont identiques. B. Modèle de Robinson et Berridge (1993) dans lequel le « wanting » et le « liking » sont traités séparément. Les substrats neuronaux de l'intégration du plaisir et de l'aversion vont être responsables de l'aspect « liking » associé à une récompense. Les substrats neuronaux intégrant la valeur motivationnelle d'un signal conditionné seront responsables de l'aspect « liking » d'une récompense alimentaire. Modifié d'après Berridge, 1996.

4. Le système SIMON

Récemment, un autre modèle prenant en compte la récompense, l'affect et la motivation, définie au sens hédonique, c'est-à-dire sur le principe d'une maximisation du plaisir et d'une minimisation de la douleur, a été décrit par Madan (2013). Dans le modèle SIMON (Stimulus - Internal affective state - Motivated movement - Outcome - iNternal affective state) (Figure 2.3), les parties S-M-O du modèle représentent l'association d'un stimulus-mouvement-récompense, d'un conditionnement opérant, alors que la prise en compte de l'affect de l'individu va concerner les associations S-I et O-N du modèle, le stimulus et la récompense vont entraîner une modification de l'état interne du sujet. La construction d'un comportement motivé, qui correspondrait au « wanting » de l'individu va être gérée par la partie S-I-M du modèle alors que le « liking » de l'individu va correspondre à la partie O-N.

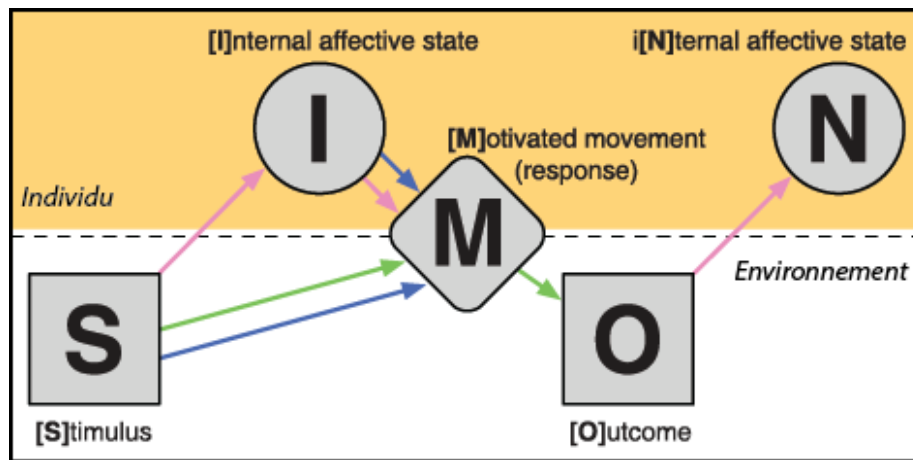


Figure 2.3. Le système SIMON. Le haut de la figure, coloré en jaune, correspond aux variables propres à l'individu et le bas de la figure, en blanc aux variables propres à son environnement. La réponse de l'individu, le mouvement motivé, se trouve à l'interface entre ces deux champs. Les flèches représentent les relations entre les différentes parties du système selon 3 composantes principales, la récompense (en vert), l'affect (en rose) et la motivation (en bleu). Modifié d'après Madan, 2013.

Ainsi, d'après l'étude de ces différents modèles, chez l'animal, il est possible d'agir sur l'état motivationnel de deux manières principales, d'une part en modifiant son état interne, son état homéostatique, et donc en influençant le besoin qu'il a d'une récompense alimentaire ou hydrique; d'autre part en modifiant la valeur motivationnelle associée au stimulus conditionné. Il est important de noter que ces deux types de modification sont dépendantes l'une de l'autre, en effet une modification de l'état interne de l'animal entraînera nécessairement un changement de la valeur motivationnelle associée au stimulus conditionné.

B. Variables motivationnelles manipulables expérimentalement

Chez le singe éveillé, de rares études prennent en compte l'état interne de l'animal dans l'étude des processus motivationnels et processus liés à la récompense (Minamimoto et al., 2009; Rhodes et al., 2012). Basée sur le fait que la caractérisation d'un comportement dirigé vers un but implique que ce comportement soit défini par la connaissance d'une contingence entre l'action et le but de cette action (Dickinson et Balleine, 1994), la motivation à réaliser une action déclenchée par un stimulus extérieur va donc être définie par le coût et bénéfice de cette action qui sont véhiculés par ce stimulus. Le bénéfice d'une action instrumentale sera généralement une

récompense alimentaire ou hydrique lors d'études chez l'animal et une récompense monétaire ou érotique chez l'homme. Il est possible de manipuler ce bénéfice en modifiant la quantité de récompense promise à l'animal ou l'homme via des stimuli visuels lui indiquant des gains plus ou moins importants s'il réalise correctement l'action (Pessiglione et al., 2007; Tachibana et Hikosaka, 2012). Il est également possible d'étudier ce bénéfice en termes de préférence de la récompense. Cette préférence peut-être quantifiée sur la base d'une évaluation préalable lors d'études chez l'homme (Prevost et al. 2010) ou sur le comportement de l'animal face à différentes sortes de récompense alimentaires (Hassani et al. 2001). Beaucoup d'études modifient ce bénéfice en jouant sur la probabilité de son occurrence. Différents signaux sont associés à différentes probabilités d'occurrence d'une récompense ou d'une punition (Joshua et al., 2008; Apicella et al., 2011).

Le coût de l'action peut également être manipulé de différentes manières. L'effort moteur nécessaire à fournir pour réaliser une action peut être modulé via des signaux visuels indiquant à l'animal une force plus ou moins grande à exercer pour obtenir la récompense (Pasquereau et Turner, 2013). Les tâches utilisées dans les travaux du groupe de Richmond (Ravel et Richmond, 2006; Minamimoto et al., 2009) nécessitent que l'animal réalise une série de mouvements en réponse à des signaux lui indiquant le nombre de mouvements à réaliser pour obtenir la récompense. Ainsi, pour une même quantité de récompense à venir, l'état motivationnel de l'animal sera modifié par le stimulus visuel lui indiquant la séquence de mouvements à réaliser. Cet état motivationnel peut également être modifié en informant l'animal, via des stimuli conditionnés, du temps d'attente avant l'obtention de sa récompense, si celle-ci sera immédiate ou reçue après un délai fixe ou variable (Ravel et al., 2001; Minamimoto et al., 2009; Espinosa-Parilla et al., 2013). Imposer un délai à l'animal avant qu'il n'obtienne sa récompense sera perçu comme un coût pour ce dernier et modifiera la valeur subjective qu'il a de cette récompense (Shadmehr et al., 2010). La notion de probabilité d'occurrence d'un bénéfice évoquée plus haut rejoint également la notion de risque et d'incertitude dans la réalisation d'une action. Lorsque cette probabilité est pleine ($=1$) ou nulle ($=0$), l'incertitude pour le sujet est minime, alors qu'elle est maximale lorsque cette probabilité est de 0.5. Cette notion d'incertitude est également importante dans le choix de l'animal ou du sujet à réaliser son action et dans la modulation de son état motivationnel qui va guider ce choix (Fiorillo et al., 2003; Preusschoff and Bossaerts, 2007). Le coût peut également être défini par un effort cognitif, notamment chez l'homme où les

expérimentateurs peuvent modifier la congruence entre différents stimuli de manière à aider ou non le sujet à réaliser son action (Schmidt et al., 2012).

Le coût et le bénéfice d'une action sont très liés, le bénéfice de l'action aura une valeur différente en fonction du coût de l'action et inversement. Ainsi, pour une même quantité de récompense le bénéfice perçu sera plus grand si le coût de l'action est faible et inversement, le coût sera moins important pour une même action si la récompense à venir est importante.

III. Processus motivationnels et liés à la récompense dans les ganglions de la base

Les données de la clinique ont permis très tôt d'associer les désordres moteurs observés dans certaines maladies neurodégénératives, telles que la chorée de Huntington ou la maladie de Parkinson, à des lésions des ganglions de la base. De plus des lésions focales des ganglions de la base entraînent, pour plus de la moitié d'entre elles des troubles moteurs (Bhatia et Marsden, 1994). Ainsi, la quasi-totalité des recherches expérimentales dans ce domaine fut en premier lieu focalisée sur la compréhension de la fonction des différentes structures des ganglions de la base dans les processus moteurs. Alexander et al. (1986) ont décrit deux circuits cortico-striato-thalamo-corticaux sensori-moteurs. L'un est décrit comme moteur, recevant des afférences de l'aire motrice supplémentaire et impliquant principalement le putamen, l'autre comme oculomoteur, recevant des afférences du champ oculaire frontal et impliquant principalement le noyau caudé. De nombreux déficits cognitifs ont également été rapportés dans ces maladies neurodégénératives. Dans la maladie de Parkinson on observe des troubles du contrôle interne de l'attention (Brown et Marsden, 1988) qui suggèrent une implication des ganglions de la base dans la prise en compte et l'utilisation des informations d'origine internes nécessaires pour la réalisation correcte des comportements. Alexander et al. (1986) décrivent deux circuits cortico-striato-thalamo-corticaux « associatifs » qui sous-tendraient les processus cognitifs : le circuit préfrontal dorso-latéral et le circuit orbitofrontal reliant les cortex préfrontal dorso-latéral et orbitofrontal à des régions précises du striatum. Cependant, de nombreux travaux se sont ensuite intéressés à l'implication de ces structures dans les processus motivationnels et associés à la récompense. Ce chapitre a pour objectif de synthétiser l'avancée des travaux dans ce dernier domaine et s'appuiera particulièrement sur les données électrophysiologiques chez l'animal éveillé.

A. Données anatomiques

Alexander et al. (1986) ont décrit l'existence d'un circuit cortico-striato-thalamo-cortical « limbique » (Figure 1.7). Ce circuit prend origine au niveau du cortex cingulaire antérieur et inclut la partie ventrale du striatum qui reçoit également des afférences en provenance de l'amygdale et de l'hippocampe (Kelley et Domesick, 1982; Russchen et al. 1985; Smith et Parent, 1986a; Haber et McFarland, 1999) mais également le noyau caudé (Simmons et al, 2008),

la partie ventrale du pallidum, et la partie rostro-caudale de la SNr. L'ensemble du striatum reçoit une forte innervation dopaminergique en provenance de la SNc (Smith et Parent, 1986a), sa partie ventrale reçoit également des afférences dopaminergiques de l'ATV. En plus de son implication dans les processus sensori-moteurs, le système dopaminergique est connu pour être impliqué dans la mise en place des renforcements, qu'ils soient alimentaires, sexuels, sociaux ou qu'ils proviennent de l'effet des drogues d'abus (Berridge et Robinson, 1998). Il est important de noter que le NST ainsi que les parties ventrales du pallidum reçoivent également des afférences dopaminergiques en provenance de ces structures (Klitenick et al., 1992; Hassani et al., 1997; Cragg et al., 2004). L'ensemble de ces données suggèrent que les informations relatives à la récompense soient traitées par ce circuit ventral cortico-GB-cortical. Cependant, les connexions décrivant ce circuit ventral ne sont pas isolées et il existe un important recouvrement entre les projections des différentes aires corticales sur les structures sous corticales. Par exemple, le cortex orbitofrontal, initialement décrit comme faisant partie d'un circuit associatif projeté sur le noyau caudé mais également sur le striatum ventral (Simmons et al., 2008). Ce recouvrement implique que des structures anatomiquement décrites comme partie intégrante de circuits sensori-moteur ou associatif pourraient jouer un rôle dans les processus motivationnels.

B. Données recueillies chez l'homme

1. Données cliniques

Les données cliniques concernant l'implication des ganglions de la base dans les processus liés à la récompense forment une littérature amplement moins riche. Les premières descriptions cliniques permettant d'établir un lien entre les processus motivationnels et émotionnels et les ganglions de la base concernent des cas de lésions du complexe striato-pallidal (Laplane et al., 1984; Laplane et Dubois, 2001; Ali-Chérif et al., 1984; Habib et Poncet, 1988). Selon les auteurs, cette pathologie a été nommée de diverses manières, « perte d'auto-activation psychique » (Laplane et al., 1984), « perte de l'initiation et du maintien de l'action » (Ali-Chérif et al., 1984) ou encore « athymhormie » (Habib et Poncet, 1988). Cette pathologie est caractérisée une grande inertie motrice et comportementale, une absence d'activité mentale spontanée, un émoussement affectif et une perte de la valeur renforçante des stimuli. Lorsqu'ils sont stimulés par un tiers, ces patients peuvent réaliser normalement leurs actions mais seuls, ils rapportent avoir l'esprit vide et perdent leur tendance spontanée à satisfaire les besoins immédiats (Habib, 1998). Dans leur revue

de 240 cas de lésions des ganglions de la base, Bhatia et Marsden (1994) notent que l'aboulie, qui peut dans cette étude se comparer à l'athymhormie, est présente chez 13% des patients, et que dans la majorité des cas, la lésion intéresse le noyau caudé. Ces données suggèrent un rôle des ganglions de la base dans l'initiation et le maintien des états motivationnels. Il est intéressant de souligner que les lésions observées chez ces patients ne sont pas particulièrement localisées dans les régions des ganglions de la base appartenant à la boucle sous-corticale limbique.

2. Données d'imagerie

La majorité des données d'imagerie sont des études réalisées chez l'homme en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). La résolution spatiale de cette technique ne permet que difficilement de mettre en évidence des activations au niveau du mésencéphale et du NST, ainsi la plupart des études qui montrent des activités sous-corticales corrélées aux processus motivationnels soulignent l'implication de parties spécifiques du striatum ou du pallidum dans ces processus. Jensen et al. (2003) ont mis en évidence une activation du striatum ventral (VS) lors de l'anticipation de stimuli aversifs. Dans leurs travaux, Pessiglione et collaborateurs utilisent des tâches qui étudient l'impact de différentes quantités de récompenses monétaires, couplées ou non avec différents degrés d'effort ou avec des perturbations pharmacologiques sur l'activité cérébrale. L'activité du VS est corrélée avec le comportement de recherche de récompense, ce comportement étant lui-même influencé par le système dopaminergique (Pessiglione et al., 2006). Dans une tâche où les stimuli récompensants sont présentés de manière subliminale, l'activité de la partie ventrale du pallidum dynamise le comportement des sujets en corrélation avec ces signaux et semble donc soutenir une motivation inconsciente, de bas niveau de l'individu, plus qu'un calcul conscient du ratio entre le coût et le bénéfice de l'action à réaliser. Une autre étude de ce groupe s'est intéressée à l'intégration d'un effort cognitif ou moteur lors d'une tâche dans laquelle le sujet peut recevoir différentes quantités de récompense (Schmidt et al., 2012). Selon les auteurs, il existerait un système motivationnel commun pour ces deux types d'effort, dont le VS serait le composant principal. Son activité est corrélée à la quantité de récompense attendue et à l'activité du noyau caudé lorsque la demande cognitive de la tâche est élevée ou du putamen lorsque la demande motrice dans la tâche est élevée. En revanche, le coût de l'action n'est pas représenté dans cette structure. Les auteurs proposent un modèle dans lequel le VS pourrait véhiculer les informations motivationnelles et dynamiser

l'activité du noyau caudé ou du putamen selon la demande cognitive ou motrice. Le noyau caudé et le putamen, eux, vont encoder l'effort demandé. Ainsi le VS traiterait les informations relatives à la récompense et activerait les régions nécessaires à la réalisation de la tâche (Figure 1.8). Une hypothèse émise par les auteurs est que cette information qui remonte aux parties associatives et sensori-motrices du striatum passerait par les neurones dopaminergiques du mésencéphale, via les projections striato-nigro-striatales en « spirale » décrites par Haber et al. (2003). D'autres travaux montrent au contraire que l'activité du VS reflète la valeur nette de l'action à réaliser, c'est-à-dire à la quantité de récompense attendue décomptée de l'effort à investir pour réaliser l'action (Croxson et al., 2009).

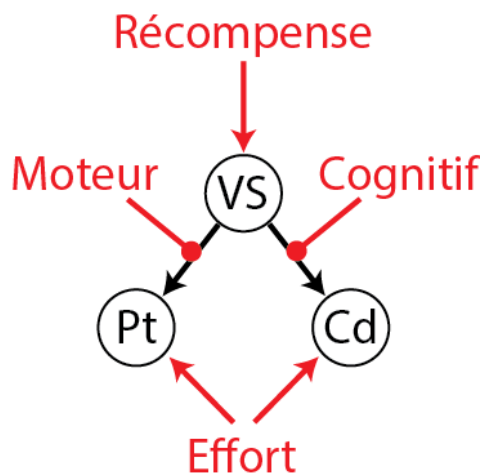


Figure 3.1. Modèle causal dynamique des différents territoires striaux. Le modèle présenté dans cette figure est le modèle de fonctionnement sélectionné par Schmidt et collaborateurs (2012). L'activité du striatum ventral (VS) est modulée par la quantité de récompense attendue et potentialiserait les effets motivationnels des efforts physiques ou cognitifs en augmentant l'activité dans le noyau caudé ou le putamen selon la nature de l'effort demandé. VS = Striatum ventral ; Pt = Putamen ; Cd = Noyau Caudé.

C. Données expérimentales recueillies chez l'animal éveillé

Initialement les expérimentations sur les processus liés à la récompense dans les ganglions de la base se sont intéressées aux structures qui composent la boucle sous-corticale limbique, les parties ventrales du striatum et du pallidum, ainsi qu'à leurs afférences, l'amygdale, la SNc et des régions du cortex frontal. Ce n'est que plus récemment que des équipes, notamment en électrophysiologie chez l'animal éveillé, ont étudié les composantes liées à la récompense dans des territoires dorsaux du striatum, des segments du pallidum mais aussi du NST, connus pour être impliqués dans les processus moteurs.

1. Données lésionnelles

La majorité des données issues d'études lésionnelles dans les structures sous-corticales a été recueillie chez le rat. Everitt et al. (1991) rapportent une disparition du conditionnement préalablement acquis de placement préférentiel dans l'espace afin d'obtenir une récompense après une lésion bilatérale du striatum ventral. De plus, ce conditionnement est atténué par une lésion bilatérale du striatum ventro-médian alors qu'une lésion de la partie dorso-latérale n'a aucun effet dans ce test. Cela suggère un rôle du striatum ventral dans le maintien des associations stimulus-récompense. La dopamine joue également un rôle important dans le maintien de cette association. En effet, l'injection d'un agoniste dopaminergique dans le striatum ventral augmente les réponses comportementales à une lumière positivement associée à la récompense (Robbins et al., 1989). Dans une tâche de ratio progressif, où l'animal doit réaliser un nombre d'essais de plus en plus important pour obtenir la récompense, la lésion du noyau accumbens entraîne une augmentation du nombre maximal d'essais réalisés par l'animal (Bowman et Brown, 1998). De plus, le temps de réaction des animaux lésés reste stable et n'est pas modifié par l'avancée dans le ratio progressif et donc par l'augmentation du coût de l'action pour l'animal. Cette structure semble donc essentielle pour la perception de la valeur relative de la récompense lorsqu'elle n'est pas visuellement guidée. En effet, dans ce contexte de ratio progressif, l'animal doit se baser sur des indices internes lui indiquant son avancée dans la réalisation du nombre d'essais requis et la lésion du noyau accumbens ne permet plus à l'animal de percevoir une variation de la valeur relative de la récompense. Une lésion de la partie « shell » de ce noyau entraîne une impossibilité pour les animaux à apprendre l'emplacement du bras d'un labyrinthe en croix permettant d'obtenir la plus grande récompense (Albertin et al., 2000). L'ensemble de ces données met en évidence un rôle spécifique du striatum ventral dans la mise en place et le maintien des associations stimulus-récompense. D'autres études se sont intéressées à l'implication des structures afférentes au striatum ou des structures sur lesquelles il projette dans les processus motivationnels. Les travaux de Parkinson et al. (2000) s'intéressent aux rôles respectifs de la partie « core » du noyau accumbens et du cortex cingulaire antérieur, une de ses afférences majeure. Selon ces auteurs, ces deux structures sont les nœuds d'un circuit cortico-striatal impliqué dans l'apprentissage de l'association stimulus-récompense. De plus, elles semblent former un système impliqué dans la prise de décision basé sur le coût de l'action (Hauber et Sommer, 2009). Des lésions de la partie ventrale du pallidum (McAlonan et al., 1993;

Hiroi et White, 1993) ou du noyau médiodorsal du thalamus (McAlonan et al., 1993) qui appartiennent au circuit limbique, entraînent respectivement une atténuation et une abolition de l'acquisition du conditionnement de préférence de place, qui mettent en jeu une association stimulus-récompense. Par ailleurs, la motivation des animaux pour la consommation de sucrose est préservée à la suite de ces lésions, ce qui suggère que les déficits observés dépendent spécifiquement des processus d'association stimulus-récompense (McAlonan et al., 1993). Le pallidum ventral semble jouer un rôle spécifique dans la phase d'acquisition du conditionnement de préférence de place. En effet, la lésion de cette structure n'empêche pas l'expression de ce conditionnement s'il a été préalablement acquis (Hiroi et White, 1993). Cette structure est également impliquée dans le codage du caractère aversif d'un stimulus (Cromwell et Berridge, 1996) et aurait pour rôle d'amplifier l'évaluation hédonique de la récompense (Berridge, 1996). Le noyau accumbens et le pallidum ventral sont donc deux structures impliquées dans le traitement de l'appréciation de la valeur de la récompense. Les régions latérales de chaque structure diminueraient la valeur de la récompense alors que les régions médiales, à l'inverse, augmenteraient sa valeur pour l'animal (Johnson et al., 1996). Le NST, qui reçoit entre autres des afférences en provenance de la partie ventrale du pallidum et des cortex préfrontal et cingulaire (Groenewegen et Berendse, 1990), est lui aussi impliqué dans les processus motivationnels. La lésion bilatérale de ce noyau entraîne une augmentation des persévérations dirigées vers le lieu d'obtention de la récompense chez des rats privés de nourriture, cet effet disparaît quand ils sont nourris *ad libitum* (Baunez et Robbins, 1997). Ces auteurs suggèrent que l'influence de la lésion du NST sur les comportements à composante motivationnelle comme les persévérations impliquerait la voie indirecte striato-pallidale et notamment la partie ventrale du pallidum (Baunez et Robbins, 1999). D'autre part, la lésion du NST entraîne une augmentation de la motivation pour la nourriture (Baunez et al., 2002) alors qu'elle diminue la motivation pour la cocaïne (Baunez et al., 2005). L'implication du NST dans les processus d'addiction a également été montrée avec l'éthanol, dans une tâche de préférence de place, dans laquelle les animaux peuvent choisir un compartiment dans lequel ils reçoivent de l'éthanol ou un compartiment dans lequel ils reçoivent de l'eau (Lardeux et Baunez, 2008). Sur la base de leur consommation en alcool, les animaux ont été classés en « High drinker », qui présentent une préférence de place pour un compartiment dans lequel ils reçoivent de l'alcool, et « Low drinker », qui présentent une préférence de place pour un compartiment dans lequel ils reçoivent de l'eau. La lésion du NST

augmente la motivation pour l'alcool chez les animaux « High drinker » alors qu'elle est diminuée chez les animaux « Low drinker ». Cela suggère un rôle complexe du NST dans le circuit de la récompense, qui n'est pas seulement limité à une dissociation entre la motivation pour les récompenses naturelles et les drogues d'abus, mais prend d'autres facteurs en considération, comme la préférence d'un individu pour une substance (Lardeux et Baunez, 2008). De nombreuses études se sont intéressées à l'amygdale, dont le noyau basolatéral constitue une afférence majeure au striatum ventral, dans ce type de processus. La lésion de ce noyau entraîne des déficits dans l'acquisition du conditionnement de préférence de place qui sont interprétés comme une détérioration dans les associations stimulus-récompense (Everitt et al., 1991; White and McDonald, 1993). La littérature chez le singe, assez riche dans ce domaine, montre que la lésion de l'amygdale entraîne des déficits motivationnels comparables (Spiegler et Mishkin, 1981; Izquierdo et Murray, 2007). De plus, lorsque une récompense est dévaluée par rapport à une autre, c'est-à-dire qu'elle est proposée à l'animal jusqu'à satiété avant qu'il ne soit testé, ici dans une tâche de choix, les animaux avec une lésion de l'amygdale répondent de manière similaire à cette récompense dévaluée et à une deuxième récompense (non dévaluée); contrairement aux animaux non lésés qui privilégient la récompense non dévaluée (Rhodes et Murray, 2013).

2. Données électrophysiologiques

Les études d'enregistrement de l'activité neuronale unitaire ont confirmé l'implication de nombreuses structures des ganglions de la base, et notamment des parties ventrales, dans les processus liés à la récompense. Plus récemment, d'autres études se sont intéressées à l'implication de structures plus dorsales et moins connues, sur la base des cas cliniques ou de l'anatomie de leur efférences et afférences, pour avoir un lien avec les processus motivationnels. Les études présentées dans ce paragraphe se sont intéressées principalement à l'encodage neuronal de stimuli associés à la récompense par apprentissage, des caractéristiques de la récompense elle-même mais également du ratio entre l'effort que l'action demande à l'animal et la quantité de récompense dont il va bénéficier. Dans ce paragraphe, nous présenterons plus précisément les activités étudiées dans le striatum, le NST et les parties externes et ventrales du pallidum et nous décrirons plus brièvement la littérature concernant les neurones dopaminergiques du mésencéphale.

a. Striatum

Neurones de projections/PANs

De nombreuses études, chez le rongeur et chez le singe, ont montré l'implication de ces neurones dans les processus sensori-moteurs (Crutcher et DeLong, 1984b; Kimura, 1986; Hikosaka et al., 1989a; Kimura, 1990; Romo et al., 1992), les processus d'apprentissage (Carelli et al., 1997; Tremblay et al., 1998; Jog et al., 1999; Miyachi et al., 2002; Brasted et Wise, 2004, Tang et al., 2007; Deffains et al., 2010), les processus liés à la sélection et l'évaluation des conséquences de l'action (Lau et Glimcher, 2007; Histed et al., 2009; Kimchi et Laubach, 2009; Thorn et al., 2010; Yamamoto et al., 2013). Ces neurones répondent également à des stimuli associés à la récompense et à la récompense elle-même. Ces réponses liées à la récompense ont été observées dans le striatum ventral (Apicella et al., 1991; Williams et al., 1993) mais également dans le putamen et le noyau caudé (Rolls et al., 1983; Hikosaka et al., 1989c; Apicella et al., 1991, Watanabe et al., 2003; Lau et Glimcher, 2007, 2008; Kim et Hikosaka, 2013). Des réponses de ces neurones ont été décrites en relation avec des stimuli annonçant un événement aversif, dans le noyau caudé (Rolls et al., 1983; Koyama et al., 2000) et dans le striatum ventral (Williams et al., 1993). La tâche utilisée dans les travaux du groupe de Richmond (Bowman et al., 1996; Shidara et al., 1998; Simmons et al., 2007) nécessite que l'animal réalise une série de mouvements afin d'obtenir la récompense. Un signal visuel d'intensité variable permet à l'animal de savoir à quel moment la récompense va lui être délivrée. Ainsi l'état motivationnel de l'animal sera modifié au cours d'une séquence d'essais qui comprend trois mouvements et ses performances seront optimales lors d'un mouvement immédiatement suivi d'une récompense. Ces travaux montrent que certains neurones du striatum ventral répondent sélectivement au signal de déclenchement du mouvement qui précède immédiatement l'arrivée de la récompense. Ils montrent également des activités en réponse aux stimuli visuels qui prédisent le moment d'attribution de la récompense. Cela suggère que ces neurones vont coder l'association stimulus-récompense dans des conditions données, dépendantes de l'état motivationnel de l'animal. De plus, Bowman et al. (1996) décrivent des réponses différentes dans le striatum ventral en relation avec la récompense hydrique et l'attribution de cocaïne. Certains neurones vont donc pouvoir coder de manière spécifique la nature du renforcement positif.

D'autres travaux se sont intéressés à l'encodage de l'attente de différentes quantités de récompense, de différents types de récompenses, préférées ou non par l'animal, ou encore à l'encodage de l'action lorsque l'animal va recevoir ou non la récompense. Dans une tâche dans laquelle des stimuli visuels indiquent à l'animal la direction de la saccade qu'il doit réaliser et le fait que l'essai qu'il va réaliser soit récompensé ou non, on peut distinguer deux populations de neurones dans le noyau caudé (Lau et Glimcher, 2007). Les neurones d'une population répondent différemment si l'essai est récompensé ou non, les neurones de la seconde population répondent différemment en fonction de la direction de la saccade réalisée précédemment. Ainsi, ces deux groupes de neurones travailleraient de manière complémentaire pour fournir deux types d'informations, l'une sur l'action et l'autre sur son résultat. L'étude réalisée par Kawagoe et al. (1998) montre cependant qu'une seule population de neurones encode à la fois la direction du mouvement à réaliser et le fait d'obtenir une récompense ou non. Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Ding et Hikosaka (2006) montrant que les neurones du noyau caudé sont modulés par la récompense pour une direction spatiale précise. Dans les parties antérieures du striatum, les neurones peuvent également encoder le résultat de l'action en combinaison avec le comportement nécessaire pour l'atteindre (Hollerman et al., 1998). En effet, certains neurones encodent uniquement le mouvement demandé à l'animal pour accomplir l'essai, lorsque ce dernier permet l'obtention d'une récompense. Ces neurones de projection répondent également différemment selon la récompense promise à l'animal (Hassani et al., 2001). Différents types de jus de fruits sont testés, et les auteurs rapportent une activité plus importante sur deux tiers de la population des neurones modulés lorsqu'il s'agit de la récompense préférée pour l'animal. Pour les auteurs, cela signifie que cette structure contribue au contrôle du résultat du comportement qui vient d'être réalisé. Ces neurones sont également sensibles à la quantité de récompense attendue par l'animal (Cromwell and Schultz, 2003) (Figure 3.2).

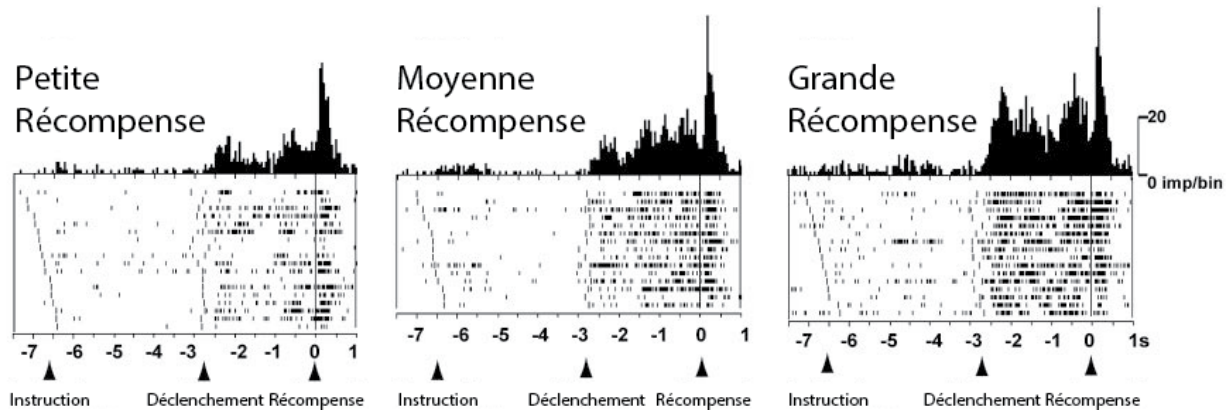


Figure 3.2. Modulation de l'activité d'un PAN selon la quantité de récompense attendue par l'animal. Ce neurone discrimine les différentes quantités de récompense attendues durant la période précédant l'obtention de la récompense. Plus la quantité de récompense attendue est élevée, plus l'activité de ce neurone sera soutenue. Ici les essais sont alignés sur l'obtention de la récompense et triés selon l'intervalle de temps entre l'instruction et l'attribution de la récompense. La représentation est la même que pour la figure 1.2. Les histogrammes sont présentés en utilisant une largeur de 25 ms. Modifié d'après Cromwell et Schultz, 2003.

L'information concernant la taille de la récompense à venir n'est pas cruciale pour l'exécution de la tâche, et n'est pas réellement nécessaire pour la prise de décision de l'animal. Elle fonctionnerait comme un comparateur et un amplificateur pouvant fortifier et consolider les réactions comportementales dans but ou vers un objet particulier. Kim et Hikosaka (2013) proposent une dichotomie dans le rôle du noyau caudé dans l'encodage de la valeur des stimuli annonçant une récompense. La queue du noyau caudé encoderait la valeur d'un objet sur la base d'une longue expérience, c'est-à-dire la valeur stable de cet objet, sans la nécessité d'une réactualisation permanente. A l'inverse, la tête du noyau caudé encoderait la valeur d'un objet sur la base de l'expérience récente que l'animal a de cet objet, c'est-à-dire la valeur flexible de cet objet, avec nécessité d'une actualisation permanente. L'évaluation de la valeur motivationnelle de signaux nous permettant de réaliser nos comportements se ferait sur la base de ces deux informations.

Interneurones cholinergiques/TANs

Chez le singe, les neurones à activité tonique (TANs), supposés être des interneurones cholinergiques, jouent un rôle important dans le traitement des informations véhiculées par des stimuli ayant une valeur motivationnelle. Ces neurones ont la caractéristique de présenter une pause parfois suivie d'un rebond dans leur activité suite à un stimulus visuel associé à un événement récompensant ou aversif ou suite à cet événement lui-même. En l'absence de stimuli annonçant une récompense, la majorité de ces neurones répondent à la récompense elle-même, particulièrement lorsque l'animal ne peut pas prédire son arrivée, qu'ils soient situés dans le noyau caudé ou dans le putamen (Apicella et al., 1997). La prédictabilité de la récompense semble donc être la cause d'une absence de réponse à la récompense elle-même (Aosaki et al., 1994). Durant le conditionnement de l'animal, la proportion de neurones répondant aux stimuli visuels progresse au cours du conditionnement, d'environ 15% des neurones répondant avant le conditionnement à 50 à 70% des neurones répondant après le conditionnement (Graybiel et al., 1994). La prédictabilité du signal de déclenchement d'un mouvement amenant à l'obtention d'une récompense module également la réponse des TANs à ce signal. La réponse neuronale à ce signal est plus prononcée et plus fréquente quand le degré de prédictabilité de ce signal diminue (Sardo et al., 2000). Dans des tâches de conditionnement classique, ces neurones répondent à la fois à un stimulus annonçant l'arrivée d'une récompense et à un stimulus annonçant l'arrivée d'un événement aversif pour l'animal (Ravel et al., 1999), par opposition à leur absence de réponse suite à l'apparition d'un stimulus neutre pour l'animal. Il est important de noter que les patrons de réponse de ces neurones suite à l'apparition de ces deux types de signaux sont différents. Suite à un stimulus appétitif, la réponse de ces neurones consiste en une dépression suivie d'une augmentation de leur fréquence de décharge alors que suite à un stimulus aversif, cette réponse consiste en une courte dépression suivie par une phase d'excitation et une dépression de plus longue durée (Ravel et al., 1999; 2003). Il a également été rapporté que les réponses de ces neurones à la récompense sont plus nombreuses et plus prononcées quand l'animal doit réagir d'une manière spécifique pour obtenir la récompense par rapport à des conditions où l'animal reçoit cette récompense de manière passive (Apicella et al., 1997; Ravel et al., 2001). Initialement, la réponse de ces neurones n'a pas été mise en corrélation avec la mise en

place du mouvement (Kimura et al., 1984). Cependant certaines études montrent que la réponse des TANs à un signal de déclenchement peut-être influencée par la direction du mouvement de l'animal (Kimura, 1986; Kimura, 1992), qu'elle peut être sélective de l'information spatiale véhiculée par le stimulus (Shimo et Hikosaka, 2001) ou de la localisation spatiale du stimulus (Ravel et al., 2006). L'information motivationnelle intégrée par les TANs semble donc pouvoir être influencée par les aspects moteurs de l'exécution du comportement. Yamada et al. (2004) sont les seuls à avoir trouvé une dissociation entre la réponse des TANs dans le noyau caudé et ceux dans le putamen. Une proportion plus importante de TANs répond aux stimuli associés à la récompense dans le noyau caudé, et au signal de déclenchement de l'action dans le putamen, suggérant un rôle différent des TANs de ces deux parties du striatum. En revanche, la probabilité d'obtention de la récompense ne semble pas influencer la réponse des TANs, que ce soit à l'apparition des stimuli visuels ou à l'obtention de la récompense elle-même (Morris et al., 2004; Joshua et al., 2008). Ces auteurs montrent également que les neurones dopaminergiques de la SNc, eux, sont sensibles à la probabilité d'occurrence de la récompense. Ils formulent l'hypothèse selon laquelle la réponse des TANs à un stimulus associé à une valeur motivationnelle permettrait la mise en place du signal dopaminergique et augmenterait son efficacité durant cette période post-stimulus durant laquelle l'ensemble du circuit cortico-sous-cortico-cortical serait susceptible d'être modifié. Cependant, Apicella et al. (2011), dans une tâche de conditionnement opérant, rapportent des changements d'activité liés à la probabilité d'occurrence de la récompense, lors de l'attribution de la récompense elle-même et non lors de l'apparition des stimuli visuels, que l'on s'intéresse à la phase de dépression ou d'augmentation dans l'activité des TANs. Plus la probabilité d'obtenir la récompense est faible, plus la réponse des TANs sera soutenue (Figure 3.3).

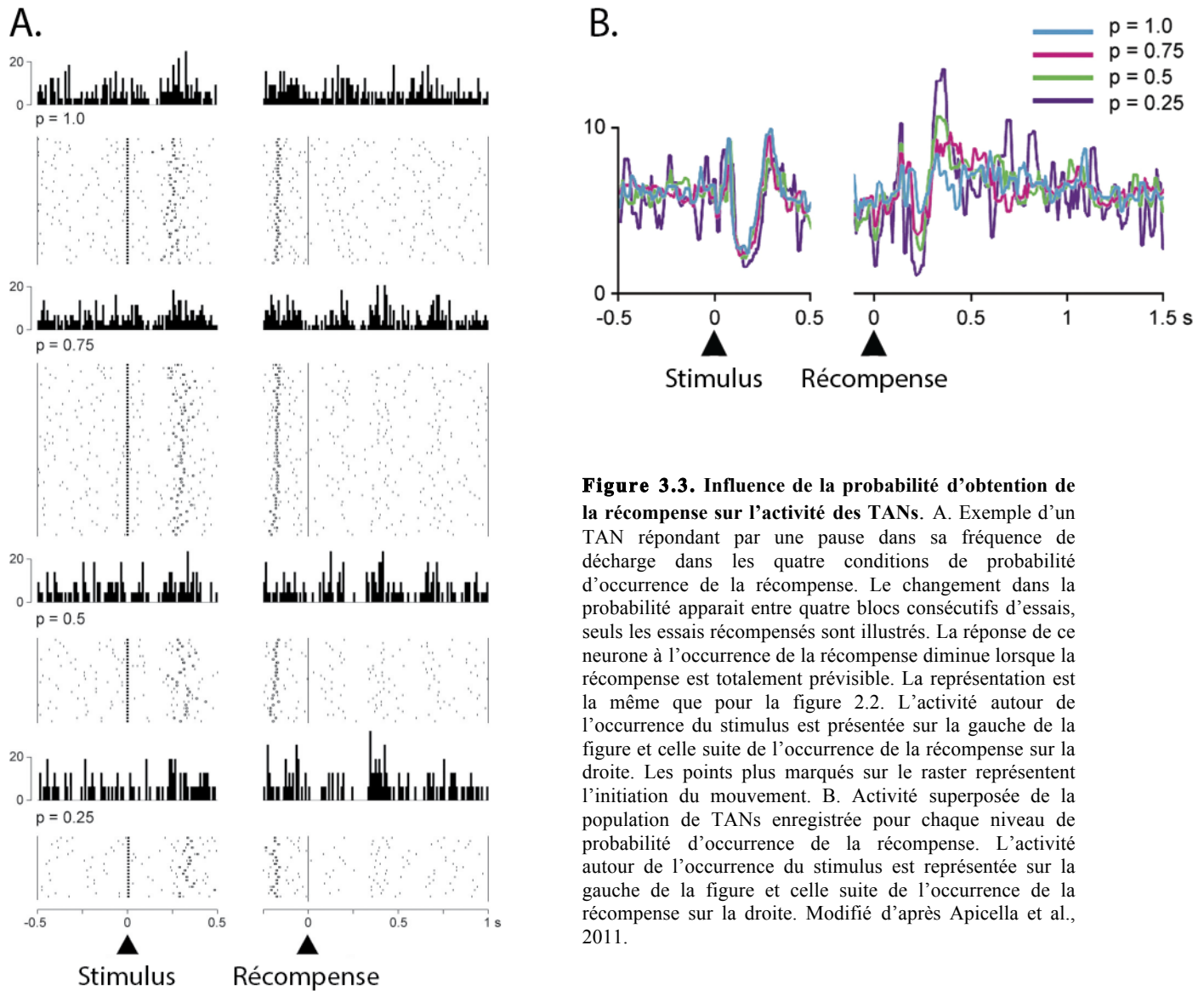


Figure 3.3. Influence de la probabilité d'obtention de la récompense sur l'activité des TANs. A. Exemple d'un TAN répondant par une pause dans sa fréquence de décharge dans les quatre conditions de probabilité d'occurrence de la récompense. Le changement dans la probabilité apparaît entre quatre blocs consécutifs d'essais, seuls les essais récompensés sont illustrés. La réponse de ce neurone à l'occurrence de la récompense diminue lorsque la récompense est totalement prévisible. La représentation est la même que pour la figure 2.2. L'activité autour de l'occurrence du stimulus est présentée sur la gauche de la figure et celle suite de l'occurrence de la récompense sur la droite. Les points plus marqués sur le raster représentent l'initiation du mouvement. B. Activité superposée de la population de TANs enregistrée pour chaque niveau de probabilité d'occurrence de la récompense. L'activité autour de l'occurrence du stimulus est représentée sur la gauche de la figure et celle suite de l'occurrence de la récompense sur la droite. Modifié d'après Apicella et al., 2011.

b. Noyau subthalamique

Les études en électrophysiologie chez le singe éveillé concernant les modulations de l'activité des neurones du NST en rapport avec des processus motivationnels sont peu nombreuses. Ces neurones présentent une modulation d'activité en relation avec l'obtention de la récompense pouvant se traduire à la fois par une augmentation ou une diminution de la fréquence de décharge (Darbaky et al., 2005). Ces modulations d'activités sont observées dans le contexte d'une tâche instrumentale, d'une association stimulus-récompense pavlovienne mais également hors d'un contexte de tâche, lorsque l'animal reçoit librement la récompense (Espinosa-Parrilla et al.,

2013). Cette activité en relation avec la récompense semble indépendante du fait que l'animal ait dû réaliser un mouvement ou non pour l'obtenir. En outre, l'activité de ces neurones est en relation avec la récompense mais également avec son attente. La mise en place d'un délai avant obtention de la récompense montre que l'activité de ces neurones reste soutenue jusqu'à son obtention. L'attribution d'une récompense immédiate entraîne également une réponse plus importante par rapport aux récompenses retardées, ce qui peut traduire une dévaluation possible de la récompense par le délai d'attribution (Espinosa-Parilla et al. 2013). Chez le rat, les études sont également peu nombreuses. Teagarden et Rebec (2007) décrivent une excitation en attente de la récompense, mais contrairement aux études réalisées chez le singe, ils décrivent une diminution prolongée et persistante pendant et après l'obtention de la récompense. Cette inhibition étant atténuée lorsque la récompense n'est pas délivrée. Dans une tâche où l'animal peut recevoir deux types de récompenses sucrées de concentrations différentes, deux populations égales de neurones se dessinent, chacune répondant pour une récompense donnée (Lardeux et al., 2009). Chaque population encode donc spécifiquement une valeur de la récompense, pendant l'attente de celle-ci et à son obtention. Dans une tâche similaire, ces auteurs se sont intéressés à l'encodage d'une récompense alimentaire sucrée par rapport à une drogue d'abus, la cocaïne (Lardeux et al., 2013). De la même manière, deux populations principales de neurones émergent, chacune encodant spécifiquement un type de récompense. Cependant, dans cette étude, une population plus importante de neurones est impliquée dans l'encodage de la récompense alimentaire par rapport à la drogue. De plus les animaux préfèrent la récompense sucrée à la cocaïne, il y aurait donc un encodage de la récompense préférée par les neurones du STN quand la nature de la récompense diffère. Une population de neurones du NST, les « oops neurons » (Lardeux et al., 2013), répondent lors des erreurs d'exécution du mouvement de l'animal qui entraînent une perte de la récompense attendue.

c. Pallidum externe et ventral

Les travaux du groupe de Bergman et collaborateurs ont montré que les neurones du GPe sont sensibles à la probabilité d'obtention de la récompense dans différents contextes. Lorsque l'animal réalise une tâche instrumentale dans laquelle la direction du mouvement et la probabilité de la récompense varient, une importante population de neurones du GPe encode ces deux paramètres de manière indépendante, suggérant que cette structure est un lieu de convergence

d'informations motrices et relatives à la récompense (Arkadir et al., 2004). Dans une tâche de conditionnement classique, ces neurones présentent plus fréquemment des activités en relation avec un stimulus annonçant l'arrivée d'une récompense qu'avec un stimulus annonçant l'arrivée d'un évènement aversif (Joshua et al., 2008). De plus, ces neurones sont plus sensibles à la probabilité d'obtention d'une récompense qu'à la probabilité d'occurrence d'un stimulus aversif (Figure 3.4).

Dans la partie ventrale du pallidum (VP), les neurones présentent une réponse soutenue en fonction de la récompense attendue, depuis l'occurrence des stimuli visuels annonçant la quantité de récompense jusqu'à l'obtention de celle-ci. Cette réponse est majoritairement plus élevée quand la quantité de récompense à venir est importante. Ces neurones prédisent également la valeur de la récompense de l'essai en cours par rapport à l'historique de la récompense, c'est-à-dire aux récompenses reçues lors des essais précédents (Tachibana et Hikosaka, 2012). L'activité de ces neurones a également été étudiée en conditionnement pavlovien chez le rat, où deux stimuli sont présentés aux animaux, l'un éloigné et l'autre précédant immédiatement l'occurrence de la récompense. Au cours de l'apprentissage de l'association stimulus-récompense, le nombre de neurones encodant le stimulus précédant directement la récompense diminue, et inversement, le nombre de neurones encodant le premier stimulus annonçant la récompense augmente. Cette population de neurones encodant ce stimulus pourrait refléter l'encodage de la valeur apprise du stimulus ou encore sa valeur motivationnelle (Tindell et al., 2004). L'activité de ces neurones est également sélective de la valeur hédonique de la récompense, ils répondent avec une amplitude beaucoup plus importante à de l'eau salée concentrée lorsque l'animal a préalablement été mis en position de déséquilibre homéostatique en NaCl entraînant un changement de valeur de l'eau salée qui devient récompensante (Tindell et al., 2006).

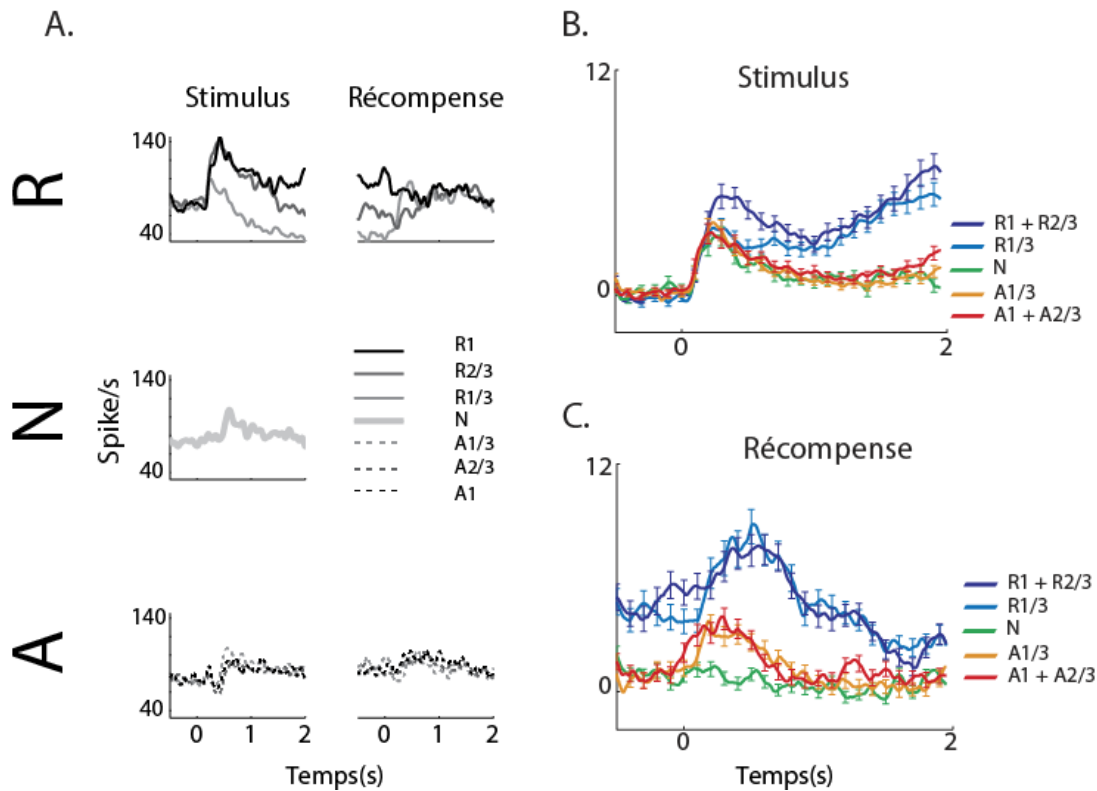


Figure 3.4. Activité neuronale dans le GPe selon la probabilité d'occurrence d'une récompense ou d'un événement aversif. A. Exemple d'activité d'un neurone du GPe alignée sur l'occurrence du stimulus visuel (colonne de gauche) et sur l'occurrence de la récompense ou de l'événement aversif (colonne de droite). Les lignes sont séparées selon la nature de ce qui est délivré à l'animal, la récompense (en haut), un son neutre (au milieu) ou un jet d'air (en bas). Les codes couleurs en niveaux de gris correspondant aux différentes conditions sont notés au centre de la figure (A = Aversif, N = Neutre, R = Récompensant), avec les probabilités d'occurrence correspondantes. Les courbes d'activités sont construites sur la base d'une résolution de 1 ms et lissées avec une fenêtre Gaussienne (SD = 20 ms). B. Réponse de la population des neurones du GPe (N = 310) à l'occurrence du stimulus, les courbes représentent la différence de fréquence avec la période contrôle. Les codes couleurs sont notés sur la droite de la figure, les fortes probabilités (2/3 et 1) ont été sommées. C. Même représentation que B suite à l'occurrence de la récompense. Modifié d'après Joshua et al., 2009.

d. Neurones dopaminergiques du mésencéphale

Ces neurones sont connus pour leur réponse à la récompense et aux stimuli annonçant une récompense. Ils répondent à la récompense délivrée en dehors d'une tâche mais cette réponse est transférée à un stimulus prédicteur de cette récompense au cours de l'apprentissage (Schultz et al. 1993; Minerowicz et Schultz, 1994), de la même manière que les TANs. L'activité de ces neurones est largement influencée par le degré de prédiction de l'arrivée de la récompense par l'animal. La récompense ne doit pas être pas être prévisible pour susciter une réponse positive de ces neurones. De plus, ces neurones vont être modulés négativement au moment où une

récompense attendue n'est pas délivrée (Schultz et al., 1997). Ces auteurs définissent cela comme l'erreur de prédiction de la récompense, qui correspond à la différence entre ce que l'animal prévoit d'obtenir (sur la base des informations contenues dans les stimuli conditionnés) et ce qu'il obtient réellement. Il y a une prise en compte de la prédictabilité d'obtenir la récompense (Minerowicz et Schultz, 1994) ou de son incertitude (Fiorillo et al., 2003). Ces neurones sont également modulés par la quantité de récompense attendue par l'animal et la valeur relative de la récompense (Tobler et al., 2005). Les animaux sont testés dans deux types de blocs d'essai, l'un dans lequel l'animal peut recevoir une récompense petite ou moyenne, l'autre dans lequel l'animal peut recevoir une récompense moyenne ou grande. Les neurones dopaminergiques vont répondre par une excitation à l'occurrence de la récompense moyenne dans le premier cas et par une pause dans leur activité dans le second, ils sont donc modulés en fonction de la valeur relative et non de la valeur brute de la récompense (Tobler et al., 2005). Une quantité moyenne de récompense produira une réponse opposée dans l'activité de ces neurones si la probabilité qu'elle a d'apparaître est partagée avec la probabilité qu'une petite ou une grande quantité de récompense a d'apparaître. Plus récemment, Pasquereau et Turner (2013) ont réalisé une étude où l'animal est soumis à différentes forces à exercer sur un levier et différentes quantités de récompense. La majorité des neurones qu'ils enregistrent sont sensibles à la quantité de récompense attendue mais ils soulignent l'existence d'une petite population de neurones encodant la valeur de la récompense de laquelle l'effort physique que l'animal a dû investir pour obtenir cette récompense a été décompté.

MATERIEL ET METHODES

Une brève description de l'analyse des données électrophysiologiques sera donnée dans la présentation de l'étude précédant chaque article. Nous donnons ici une description succincte des procédures expérimentales utilisées communes à l'ensemble de nos travaux pour le recueil des données électrophysiologiques. Ces procédures satisfaisaient aux exigences éthiques requises pour ce type d'étude. Les phases chirurgicales et le suivi sanitaire des animaux pendant toute la durée des expériences ont été supervisés par un vétérinaire (Dr. I. Balansard).

I. Procédures comportementales

Les animaux ont été entraînés durant 4 à 6 mois pour atteindre les performances souhaitées dans la tâche. La structure de l'essai est illustrée sur la Figure 4. L'animal fait face à un panneau de travail composé d'un écran et d'un levier. Au début de l'essai, l'animal doit développer une force basale d'appui sur le levier, entre 0 et 20% de la force maximale, définie expérimentalement à 900 grammes, pendant une période préparatoire de 1 seconde. A la fin de cette période, 2 stimuli visuels alignés verticalement, l'un vert, l'autre rouge, de forme ronde ou carrée, sont présentés simultanément au centre de l'écran. La forme du stimulus vert indique la quantité de force que l'animal doit développer sur le levier, celle du stimulus rouge, la quantité de récompense à venir. Un rond vert indique que l'animal doit développer une force comprise entre 20 et 55% de la force maximale (180 g to 495 g) ; un carré vert, une force comprise entre 55 et 90% de la force maximale (495 g to 810 g). De la même manière, un rond rouge indique à l'animal une petite quantité de récompense à venir (0.3 ml d'eau), et un carré rouge une grande quantité de récompense à venir (1.2 ml d'eau). Les 4 combinaisons possibles de stimuli visuels (fr ; fR ; Fr ; FR) définissent les 4 conditions de la tâche (Figure 2.1 – cadre en haut à gauche). En réponse à ces stimuli, les animaux doivent augmenter leur force d'appui sur le levier pour atteindre la gamme de force requise et maintenir cette force pendant 1 seconde (temps de maintien) pour obtenir la récompense. Les deux stimuli visuels sont éteints au moment de l'obtention de la récompense. Pour développer la force demandée, les animaux sont aidés par un stimulus visuel présenté à l'écran, un rectangle vertical, qui représente la gamme de force requise et se situe sous les stimuli visuels annonçant la quantité de force et de récompense. Dans ce rectangle, un curseur indique aux animaux en temps réel la force qu'ils développent sur le levier lorsqu'elle se trouve dans la gamme de force demandée. Les animaux voient exactement le même rectangle quelle que soit la force à exercer sur le levier.

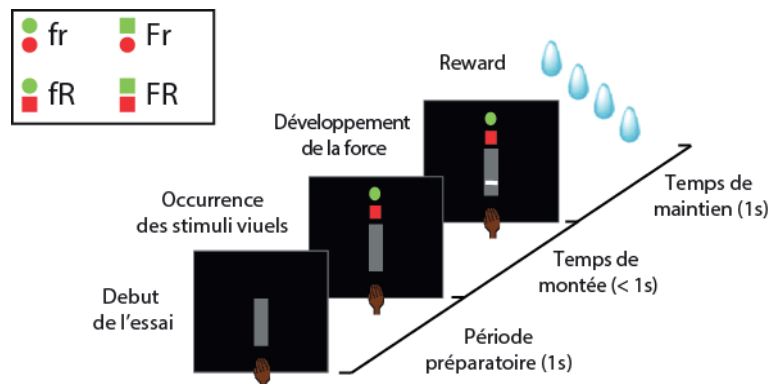


Figure 4. Tâche comportementale. Une paire de stimuli visuels apparaît à l'écran suite au maintien d'une force basale d'appui par l'animal durant une période préparatoire de 1 seconde. En réponse à ces stimuli visuels, l'animal doit augmenter sa force d'appui, atteindre la gamme de force requise et maintenir la force demandée pendant 1 seconde pour obtenir la récompense. Quatre combinaisons de stimuli indiquent à l'animal la quantité de force qu'il doit exercer sur le levier et la quantité de récompense à venir. Vert représente la force et rouge la récompense, un carré représente une grande quantité, un rond une petite quantité. Les 4 combinaisons de stimuli visuels sont représentées dans le cadre situé en haut à gauche de la figure (fr: petite force/petite récompense; fR: petite force/grande récompense; Fr: grande force/petite récompense; FR: grande force/grande récompense).

Après l'obtention de la récompense, les animaux doivent revenir à une force basale d'appui, afin de se préparer pour l'essai suivant, qui ne démarre qu'après écoulement de la durée totale de l'essai en cours (4.5 secondes). Nous avons recueilli pour chaque essai, le temps de réaction des animaux et la force exercée en temps réel sur le levier. Le taux d'erreur et le taux d'acceptation ont été calculés dans chaque condition sur la base des erreurs et différents types d'erreurs commises par les animaux. Les animaux peuvent commettre trois types d'erreur : 1) la force requise n'est pas maintenue pendant 1 seconde, 2) la force développée est supérieure à celle requise, 3) la force requise n'est pas atteinte par l'animal (omissions). Avant les chirurgies et enregistrements électrophysiologiques, les animaux ont été entraînés jusqu'à atteindre une performance de 80% d'essais corrects, dans lesquels la période préparatoire, le temps de réaction maximal et le temps de maintien sont de 1 s.

II. Chirurgie

Au terme de la période d'entraînement, les animaux ont subi une intervention chirurgicale, sous anesthésie générale et en conditions d'asepsie, au cours de laquelle un volet osseux est retiré et, sous contrôle stéréotaxique, une chambre d'enregistrement permettant l'accès au striatum, au pallidum et au noyau subthalamique est positionnée. Cette chambre est fixée au crâne à l'aide de vis et de ciment orthopédiques. Un système de contention, solidaire de l'implant crânien, permet d'immobiliser la tête de l'animal lors des enregistrements de l'activité neuronale. Au cours d'une session d'enregistrement, la tête des animaux est immobilisée, et un microdescendeur est fixé sur la chambre d'enregistrement pour permettre la descente, sous contrôle manuel, d'une microélectrode dans une des structures d'intérêt. Le signal recueilli est amplifié, filtré et visualisé sur un oscilloscope. La détection des impulsions émises par un neurone s'effectue en ligne à l'aide d'un discriminateur à fenêtre. Pour contrôler la qualité de cette discrimination, un second oscilloscope permet de visualiser la forme des impulsions neuronales enregistrées.

III. Localisation des enregistrements

Pour vérifier la localisation de nos enregistrements, nous avons recueilli des clichés réalisés en imagerie par résonance magnétique avec des électrodes positionnées sur les trajectoires au cours desquelles l'activité neuronale avait été enregistrée. Sur la base de la localisation de la pointe de ces électrodes, l'emplacement de chaque neurone été extrapolé et a permis la reconstruction des enregistrements réalisés dans chaque structure grâce au logiciel Brainsight (Brainsight, Rogue Research, Quebec, Canada).

IV. Analyse des résultats comportementaux

Le temps de réaction des animaux a été analysé seulement pour les essais corrects. Ils ont été transformés en z-score et une ANOVA à 2 facteurs a été réalisée avec la quantité de force et la quantité de récompense comme facteurs ($p < 0.05$). Le taux d'erreur a été calculé en divisant le nombre d'erreurs de chaque type par le nombre d'essais présentés à l'animal (corrects + erreurs) pour chaque condition et comparé entre les conditions avec un test de Chi-2 de Pearson ($p < 0.0083$; $0.05/6$; 6 comparaisons possibles). Le taux d'acceptation a été calculé en divisant le nombre d'essais pour lesquels l'animal a tenté de réaliser l'action, qu'il l'ait réussie ou non

(corrects + erreurs (sauf omissions)) divisé par le nombre d'essais présentés à l'animal (corrects + erreurs). Ce niveau d'acceptation reflète le choix de l'animal de réaliser l'action selon les niveaux imposés de force et de récompense. La force développée par les animaux durant chaque essai a été enregistrée afin de mettre en évidence de possibles différences dans une même gamme de force entre deux conditions où la récompense attendue est différente.

V. Analyse des résultats électrophysiologiques

De nombreuses analyses électrophysiologiques sont spécifiques à chaque population neuronale étudiée. Certaines méthodes restent communes à toutes nos études, telle que la quantification de la sensibilité de chaque neurone à la quantité de force et à la quantité de récompense et le calcul d'indices de sélectivité à la force (FSIs) et à la récompense (RSIs). Dans une période d'analyse donnée, différente pour chaque population étudiée, un FSI et un RSI ont été calculés de la manière suivante pour chacun des neurones. Pour chaque indice de sélectivité (SI), $SI = (\mu_1 - \mu_2) / \sqrt{((SS_1 + SS_2) / (df_1 + df_2))}$ où μ_x est la fréquence de décharge durant une période, SS_x est la somme des carrés et df_x est le degré de liberté (nombre d'essai - 1) (Peck et al., 2013) de chaque paire de conditions détaillées ci-dessous. Pour le calcul des FSIs, l'activité neuronale recueillie lors des essais réalisés en conditions grande force (Fr et FR) a été comparée à celle recueillie lors des essais réalisés en conditions petite force (fr et fR). Pour le calcul des RSIs, l'activité neuronale durant les essais réalisés en conditions grande récompense (fR et FR) a été comparée à ceux réalisés en conditions petite récompense (fr et Fr).

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

I. **ETUDE 1** : Implication des neurones de projection striataux et des neurones du NST dans l'encodage de l'effort et de la récompense

A. Objectifs de l'étude

Le striatum et le NST constituent les deux structures d'entrée des ganglions de la base. Le striatum est connu pour jouer un rôle dans l'intégration des composantes motrices et motivationnelles d'une action (Berridge and Cromwell, 1990; Robbins and Everitt, 1992, Kawagoe et al., 1998; Tremblay et al., 1998; Jog et al., 1999; Watanabe et al., 2003) et un nombre croissant d'études s'intéressent aux fonctions du NST dans les processus liés à la récompense (Baunez et al., 2002, 2005; Darbaky et al., 2005; Espinosa-Parrilla et al., 2013) alors que cette structure a longtemps été considérée comme purement motrice. L'activité des neurones de projections striataux (ou PANs pour Phasically Active Neurons) en relation avec la récompense a été étudiée dans plusieurs contextes, lorsque l'occurrence de la récompense (Hollerman et al., 1998; Kawagoe et al., 1998; Pasquereau et al., 2007), sa préférence pour l'animal (Watanabe, 1996; Hassani et al., 2001) ou encore sa quantité (Cromwell et Schultz, 2003 ; Samejima et al., 2005) sont modulées. Le rôle du NST dans les processus liés à la récompense a initialement été étudié chez le rongeur par une approche lésionnelle. La lésion du NST entraîne une augmentation de la motivation à travailler pour obtenir de la nourriture (Baunez et al., 2002, 2005), et une diminution de cette motivation pour la cocaïne (Baunez et al., 2005) suggérant une dissociation du traitement de différents types de récompenses au niveau de NST. De plus, les neurones du NST présentent une activité liée à l'attente et l'obtention d'une récompense (Darbaky et al., 2005), pourraient transformer l'information liée à la récompense en réponse motrice (Espinosa-Parrilla et al., 2013) et peuvent encoder spécifiquement un type de récompense (Lardeux et al., 2013). L'ensemble de ces données montre l'importance de l'influence d'une récompense à venir sur l'activité des PANs et des neurones du NST, et suggère que ces deux populations de neurones pourraient être impliquées dans l'établissement et l'exécution d'un comportement dirigé vers un but. Cependant, il existe peu d'études, notamment dans le NST, qui se sont intéressées à l'intégration des informations motrices et des informations concernant la récompense lors de la même tâche comportementale. Plus précisément, peut-on retrouver au niveau des structures d'entrée des ganglions de la base des activités en relation avec le ratio entre l'effort à investir dans la réalisation d'une action et son bénéfice ? Si oui, ces

informations concernant les aspects moteurs et motivationnels sont-elles traitées de manière indépendante au sein de chaque structure ? Dans notre étude, nous apportons des informations pour répondre à ces questions en examinant l'activité des PANs et des neurones du NST de deux singes entraînés à réaliser une tâche dans laquelle différents niveaux de force à exercer sont imposés pour obtenir différentes quantités de récompense. L'analyse des activités neuronales de ces deux structures est encore en cours. Par conséquent, les résultats présentés dans cette partie et leur interprétation doivent être considérés comme préliminaires.

B. Analyse de l'activité neuronale

Les PANs ont été identifiés sur la base de leur localisation (coordonnées stéréotaxiques) et de leurs caractéristiques électrophysiologiques (activité spontanée faible et patron de décharge phasique caractéristique). Ces neurones ont facilement été distingués des neurones à activité tonique du striatum ou TANs (pour Tonicly Active Neurons) sur la base de leur activité spontanée et de la forme de leurs impulsions neuronales (Apicella et al., 1997). Les enregistrements des neurones du NST nécessitaient de traverser préalablement le thalamus et la *zona incerta*. Les substances noires *pars reticulata* et *pars compacta* se trouvaient sur les mêmes trajectoires d'enregistrement que le NST, plus profondément par rapport à la structure. Les transitions entre ces différentes structures étaient marquées par des différences d'activité spontanée et nous ont aidés à déterminer les délimitations du NST. Les enregistrements préalablement réalisés dans le GPe et le striatum nous ont également permis de localiser le NST de manière plus précise en cartographiant les différentes structures des GB. L'analyse des activités neuronales a été réalisée sur le logiciel R, de manière différente pour chaque structure. L'analyse des PANs a été réalisée dans une fenêtre d'activité calculée spécifiquement pour chaque neurone sur la base de leur pic d'activité. L'analyse des neurones du NST a été réalisée durant 3 périodes d'analyses correspondant à des événements de la tâche. La première débute avec l'apparition des stimuli visuels, s'achève au moment de l'arrivée dans la gamme de force requise par les animaux et correspond à une période de prise en compte des stimuli visuels et des informations qu'ils véhiculent. La seconde correspond à la période de maintien de la force requise, lorsque les animaux développent l'effort demandé pour obtenir la récompense. La troisième débute quand la récompense est délivrée et correspond au moment où l'animal obtient le bénéfice de l'action qu'il vient de réaliser. Les PANs ont ensuite été regroupés en catégories

selon l'occurrence de leur pic d'activité afin de pouvoir comparer leur activité à celle des neurones du NST. Des analyses de variance (ANOVAs) à deux facteurs (niveau de force et niveau de récompense) avec ré-échantillonnage des données (bootstrap, $p < 0.05$) ont été réalisées dans chacune de ces périodes. Nous avons donc pu déterminer la modulation de chaque neurone dans les différentes périodes de la tâche et étudier comment les neurones de chaque structure d'entrée des ganglions de la base encodent les aspects moteurs et ceux relatifs à la récompense. Cette analyse nous a permis de calculer des indices de sélectivité pour ces facteurs et de quantifier l'intensité de cette modulation dans nos conditions de test. Afin d'étudier la dynamique de l'encodage de la force et de la récompense au niveau de la population de neurones, nous avons réalisé une analyse de variance similaire (avec les niveaux de force et de récompense comme facteurs) sur des fenêtres glissantes de 200 ms couvrant l'ensemble de l'essai par pas de 10 ms. Nous avons ainsi pu évaluer sur toute la structure de l'essai le nombre de neurones impliqués à chaque instant dans l'encodage de ces paramètres.

C. Résultats principaux

Les expériences rapportées dans ce travail ont été réalisées sur deux animaux. Nos enregistrements ont été effectués dans les parties sensori-motrices ($N = 21$) et associatives ($N = 137$) du striatum et majoritairement dans la moitié la plus médiane du NST ($N = 79$). La majorité des neurones enregistrés, que ce soit dans le striatum ou le NST, sont modulés par la force et/ou la récompense pendant au moins une des périodes de la tâche. Durant chaque période, une population importante de neurones présente une modulation par la force et/ou la récompense de manière indépendante et rarement par une interaction entre ces deux facteurs. Au cours de la période suivant l'occurrence des stimuli visuels et précédant l'arrivée dans la gamme de force, les neurones du NST se divisent en deux populations, l'une encode l'effort et montre une activité plus soutenue lorsque l'effort demandé est plus important, l'autre est modulée par la récompense mais intègre le niveau de force dans son activité. Cette intégration se traduit par une corrélation négative entre le niveau de force et le niveau de récompense. Une population de PANs, quant à elle, est spécifiquement active lorsqu'une grande récompense est attendue en fin d'essai. Durant la période de développement de l'effort, les neurones du NST sont largement modulés par la force et la récompense, de manière indépendante mais n'encodent pas spécifiquement un niveau d'effort ou de récompense. A l'inverse, une population de PANs est spécifiquement active,

comme précédemment, lorsqu'une grande récompense est attendue en fin d'essai, cette population tend à être également plus active lorsqu'une petite force est développée par l'animal et reflèterait donc la motivation des animaux à réaliser l'action. Suite à l'obtention de la récompense, de nombreux PANs et neurones du STN modulés encodent la quantité de récompense reçue. Ces neurones tendent à montrer une activité opposée, les PANs sont principalement actifs lorsqu'une grande quantité de récompense est reçue et les neurones du STN lorsqu'une petite récompense est reçue. L'analyse dynamique de chaque population montre un déroulement temporel différent dans l'encodage des effets force et récompense. Cette analyse montre également que les PANs peuvent encoder les paramètres de la tâche en dehors de la période pendant laquelle leur pic d'activité est détecté.

Ces résultats montrent des caractéristiques propres à chacune des structures dans le traitement des informations relatives à l'effort et à la récompense. Une population de neurones du NST semble intégrer la valeur de la récompense décomptée de l'effort dès l'apparition des stimuli visuels. Son activité présente en effet une corrélation négative entre les niveaux de force et de récompense et reflète donc en partie le comportement des animaux dans la réalisation de la tâche, qui choisissent moins fréquemment de s'engager dans la réalisation de l'essai lorsque la force à développer est importante pour obtenir une petite récompense. Au niveau du striatum, on retrouve également une modulation d'activité qui reflète le ratio coût/bénéfice de l'action, dans la population de PANs présentant leur pic d'activité pendant le maintien. Cependant, cette modulation arrive de manière plus tardive que dans le NST, au cours de la réalisation de l'action. Ces neurones ne transmettent pas seulement une information sur la quantité de récompense à venir, mais également sur la valeur de cette récompense, en tenant compte de l'effort qui est en train d'être développé. A l'occurrence de la récompense, les PANs et les neurones du NST semblent encoder la quantité de récompense de manière opposée. Chaque structure pourrait donc transmettre une information différente selon la quantité de récompense reçue et permettre aux neurones du GPe et/ou aux structures de sortie d'être informés du résultat de l'action réalisée.

D. Article 1: Two inputs structures of basal ganglia for two different functions underlying motivational processes.

**Two inputs structures of basal ganglia for two different functions
underlying motivational processes.**

En préparation

Nougaret S., Baunez C., Ravel S.

INTRODUCTION

Clinical and experimental data have shown that the basal ganglia (BG) are involved in goal-directed behaviors and play a role in several processes including selection and execution of actions but also reward-related learning, or integration of reward value. The striatum and the subthalamic nucleus (STN) are considered as the two main input structures of the BG. The striatum is known to be involved in motor-motivational integrations to perform adapted behaviors (Berridge and Cromwell, 1990; Robbins and Everitt, 1992, Kawagoe et al., 1998; Tremblay et al., 1998; Jog et al., 1999; Watanabe et al., 2003, Lau and Glimcher, 2007, 2008), and there are increasing evidence that the STN, formerly considered as a motor structure, can play a role in reward processes (Baunez et al., 2002, 2005; Darbaky et al., 2005; Lardeux et al., 2009; 2013; Espinosa-Parilla et al., 2013). Many experiments have studied the modulation of the striatal projection neurons, PANs (for Phasically active neurons), in relation with reward properties, beside their already well-known role in encoding motor aspects of the movement (Alexander and Crutcher, 1990; Schultz and Romo, 1992). PANs activity in relation with an upcoming reward has been studied in experiments manipulating the reward occurrence (Hollerman et al., 1998; Kawagoe et al., 1998; Pasquereau et al., 2007), comparing different juice types, based on the animals's preference (Watanabe, 1996; Hassani et al., 2001) or different magnitudes of reward (Cromwell et Schultz, 2003; Samejima et al., 2005). These studies suggested that the influence of the expected reward on the activity of PANs played an important role in establishing and performing adapted goal-directed behaviors (Cromwell and Schultz, 2003). The role of STN in reward-related processes has been initially investigated in lesion studies in rodents. After a bilateral STN lesion, there is an increase in the motivation to work for food rewards (Baunez et al., 2002, 2005) and a decrease in the motivation to work for cocaine (Baunez et al., 2005), suggesting that STN is important in motivational processes and contributes to the discrimination between different types of rewards. Moreover, STN neurons are modulated by reward expectancy and reward itself (Darbaky et al., 2005 ; Lardeux et al., 2009; 2013), could link reward information to the motor output (Espinosa-Parrilla et al., 2013) and differentiate reward types and relative value (Lardeux et al., 2009 ; 2013). Taken together, these data bring evidence for the influence of an upcoming reward on PANs and STN neurons activity, and suggest that the striatum and the STN could be involved in selection and execution of goal-directed behaviors by integrating both motor and reward-related information. The present study was undertaken to

investigate the role of these two input structures of the BG in the integration of the information regarding the future reward and the level of effort required to obtain it. To this aim, the activities of PANs and STN neurons were recorded while monkeys had to exert different levels of force on a lever to gain rewards of different magnitudes. Visual stimuli, displayed simultaneously, were used to indicate to the animals the levels of force and reward magnitudes, and trigger the movement. Activities were analysed after stimuli occurrence, to examine whether the cost and the benefit of the action to perform were encoded by the same or by different populations of neurons, during the development of the force, to bring out possible encoding of the future benefit of the action at the time of movement execution, and after reward occurrence, to investigate the retrospective encoding of the effort after the completion of the action, and how post-reward modulations could be used to update the behavior.

METHODS

Animal and apparatus

Two male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), weighing 8 and 7 kg at the beginning of the experiments (Monkeys M and Y respectively), were trained to exert and maintain a force on a lever in response to visual stimuli to receive a liquid reward. All experimental procedures were performed in compliance with the National Institutes of Health's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the French laws on animal experimentation, and the European Directive on the protection of animals used for scientific purposes.

Behavioral procedures

The monkeys were seated in a Plexiglas primate chair and faced a panel supporting a 17-inch screen on which visual stimuli could be presented. The screen was positioned 18 cm from the monkey; a lever equipped with strain gauges in the lower part of the panel was positioned at waist level. A sliding door at the front of the primate chair could be opened to allow an animal to position his hand on the lever. The liquid reward (apple sauce diluted with water) was delivered via a metal spout positioned directly in front of the monkey's mouth. The liquid was delivered through a solenoid valve located outside the recording room.

The trial structure is illustrated in Figure 1A. At the beginning of each trial, the monkey had to develop a basal pressing force on the lever, between 0 and 20% of the maximal force, defined experimentally at 900 grams based on the capabilities of the animals, during a 1-sec preparatory period. After this period, two visual stimuli, a green and a red one, each being either a filled circle or filled square, were presented vertically in the center of the screen. The shape of the green stimulus indicated the amount of force the animals had to develop on the lever and that of the red stimulus indicated the amount of upcoming reward. A green filled circle indicated that the animals had to develop a force between 20 and 55% of the maximal force (180 g to 495 g; “low force”, “f”); a green filled square, a force between 55 and 90% of the maximal force (495 g to 810 g; “high force”, “F”). In the same way, a red filled circle indicated to the animals that the reward delivered would be small (0.3 ml of water; “small reward”, “r”), while it would be large (1.2 ml of water; “large reward”, “R”) if a red filled square were displayed. The four possible combinations of visual stimuli (fR; FR; fr; Fr) set the 4 different conditions of the task.

In response to these stimuli, monkeys had to increase their pressing force on the lever to reach the required force in a period shorter than 1 second (maximal reaction time), and hold this force for 1 second (holding time) to get the reward. For each correct trial, monkeys were rewarded with the small or large reward according to the shape of the red stimuli. Both visual stimuli were extinguished as soon as the reward was delivered. To achieve the required force, monkeys were helped by visual feedback, a vertical rectangle representing the range of the required force located just below the visual stimuli. In this rectangle, a white cursor indicated in real time the force developed on the lever when they were in the required force range. However, the animals were seeing the exact same rectangle whatever the force range. After receiving the reward, the monkeys returned to a basal pressing force in preparation for the next trial, which did not begin until the total duration of the current trial (4.5 s) had elapsed.

There were 3 different cases in which a trial was considered as failed and no reward was given. First, trials in which the required force was not reached within a 1-sec period were considered as omission errors. Secondly, trials in which the required force was not held for at least 1 second (holding time) were considered as holding errors. Last, trials in which the force developed was greater than the upper limit of the required force (495 g and 810 g respectively for the small and the big forces) were considered as threshold errors. Both holding and threshold errors were considered as execution errors. In case of an error, the same association of visual stimuli was

presented again to the monkeys until they performed the trial correctly. Moreover, trials in which the monkeys began to increase their pressing force on the lever within 100 ms after the occurrence of the visual stimuli were considered as anticipations and were not included in the database.

Before the electrophysiological recordings began, the monkeys were extensively trained (4 to 6 months) until a performance threshold of 80% correct trials was achieved, with a trial structure in which the preparatory period, the maximal reaction time and the holding time were all of 1 second. In each recording session, the four different combinations of visual stimuli were presented pseudo-randomly, from trial to trial. The first trial of a session was randomly chosen from a list of trials of the different conditions where each condition was present in equal proportions. The same visual stimuli set was not presented more than 3 times sequentially if trials were performed correctly.

Surgery

Initial anesthesia was administered by an intramuscular injection of Ketamine (10 mg/kg) and Xylazine (0.5 mg/kg), followed by deep anesthesia induced by isoflurane. A polyether ether ketone recording (PEEK) chamber (19 mm inner diameter) was implanted over the left hemisphere. Recording chambers in both monkeys were positioned with a 20°-angle laterally in the coronal plane. The targeted stereotaxic coordinates, relative to ear bars, were as follows: Monkey M: anterior: 18 mm, lateral: 16 mm; Monkey Y: anterior: 14 mm, lateral: 16 mm, based on the atlas of Saleem and Logothetis (2007). During the same surgery two titanium cylinders were embedded in the orthopedic cement (Palacos® with gentamycin) and fixed to the skull with titanium orthopedic bone screws for subsequent head restraint during neuronal recordings. Following surgery, monkeys were given antibiotics (Marbocyl, 2 mg/kg) and analgesics (Tolfedine, 4 mg/kg) on the day of the surgery and for the following 4 days. The recording chamber was filled with an antibiotic solution (Marbocyl, 2 mg/ml), and sealed with a removable cap.

Electrophysiological recordings

While the monkeys were performing the task, extracellular activity of single neurons was recorded with glass-insulated tungsten microelectrodes custom made based on the technique of

Merrill and Ainsworth (1972). To record from the basal ganglia structures, a stainless steel guide tube (diameter: 0.6 mm) was lowered below the surface of the dura, the microelectrode was passed inside the guide and was advanced using a manual hydraulic microdrive (M096, Narishige, Tokyo, Japan). The microelectrode was connected to a pre-amplifier located in close proximity to the microdrive. The neuronal signal was then amplified 5,000 times, filtered at 0.3-1.5 kHz and converted to digital pulses through a window discriminator (Neurolog, Digitimer, Hertfordshire, UK). The presentation of visual stimuli, the force developed by the animal, the delivery of the reward, and digital pulses from neuronal activity were controlled and/or collected by a computer using custom-designed software written in LabVIEW (LabVIEW, National Instrument, Austin, USA).

The recording electrode was lowered to isolate neurons while the monkey performed the task. We isolated single neurons by continuously monitoring the waveform of the recorded neuronal impulses on an oscilloscope. During recordings in the striatum, striatal neurons were isolated and identified as PANs or TANs based on several electrophysiological features, such as spike waveform, firing rate, and response pattern, and the relationship to specific components of task performance. It is well known that PANs display transient or sustained increases in firing rate occurring in several distinctive forms at specific phases of a task (for examples, see Alexander and DeLong, 1985; Hikosaka et al., 1989; Kawagoe et al., 1998). During recordings in trajectories targeted the STN, electrode tracks were performed through the thalamus, zona incerta, STN and substantia nigra pars reticulata and pars compacta. The transition between these structures was obvious because of evident differences in baseline activity of neurons which help us determine the dorsoventral extent of the structure.

Localization of recordings

To assess the localization of our recordings, we used a high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) scan for each monkey with electrodes positioned (5 for monkey M and 6 for monkey Y) in trajectories on which we recorded PANs and STN neurons. Based on the localization of the tip of these electrodes, we extrapolated the inferior/superior, anterior/posterior, and medial/lateral position of each recorded neuron to generate a three-dimensional reconstruction using Brainsight software (Brainsight, Rogue Research, Quebec, Canada) (Figure 1B). One-hundred and forty-nine neurons were located inside the striatum and identified as

PANs. Eighty-three neurons were located inside the STN. In the antero/posterior plane from the anterior commissure (AC), PANs were recorded from AC+6 to AC-3 and from AC+3 to AC-2, for monkey M and monkey Y respectively. STN neurons were recorded from AC-5 to AC-8 and from AC-5 to AC-7, for monkey M and monkey Y respectively.

Data Analyses

All data analyses were performed using conventional statistical procedures with the R statistical computing environment (R Development Core Team, 2011). Data were analyzed from 24370 trials performed during 242 recording sessions: 6488 were performed in the fr condition, 5466 in the fR condition, 6671 in the Fr condition, and 5745 in the FR condition.

Behavioral analyses

Reaction times (RTs), which were the times between the onset of the visual stimuli and the time at which the monkey started to increase his pressing force on the lever, were measured only for correct trials. RTs were changed into z-scores for normalization purposes, and a 2-way ANOVA was performed with required force and expected reward as the 2 factors. Error rates (i.e. the total number of errors performed in a condition divided by the total number of trials (both correct and error trials) performed in this condition) were calculated and compared with a Pearson's Chi-squared test. Each p-value was corrected by the Bonferroni correction and differences considered as significant when $p < 0.0083$ ($0.05/6$, 6 possible comparisons). In each condition, the proportion of omission and execution errors was determined by dividing the number of one type of error (execution or omission) by the total number of errors in this condition. Acceptance level was computed by dividing the total number of trials the animal accepted to perform in a given condition (correct trial + holding and threshold errors) by the total number of trials performed in this condition. This acceptance level reflects the choice of the animal to perform or not the task based on the levels of force and reward.

Electrophysiological analyses and neuronal classification

Electrophysiological data were analyzed only for correct trials performed during the recording sessions.

PANs activity analyses

The analyses of the activity of PANs were performed in 3 successive steps: (1) a response period based on the peak of activity was determined for each neuron and, on this basis, neurons were classified in categories; (2) the influence of both factors of the task (the amount of reward and the amount of force) was measured; (3) for each neuron, we investigated whether these factors were encoded outside the strongest period of activity previously determined.

We estimated a spike density function using Gaussian smoothing window, combining all successful trials from the 4 conditions. The bandwidth used for the Gaussian smoothing was chosen by using the method of Sheather and Jones (1991) and was consequently different for each neuron. Next, the peak response for each neuron was estimated as the maximum of the spike density function and an analysis window was defined using the first times to half-maximum before and after the peak response (half-max windows). This method succeeded in capturing a significant portion of the neuronal response while maintaining good signal-to-noise in our other measures (Lau and Glimcher, 2007). We performed this estimation 3 times for each neuron with different alignments of the neuronal activity relative to three task events: the occurrence of the cues, the reaction time and the time at which the animal crossed the low threshold of the force range, which also corresponds to the time of reward occurrence minus 1 second (because of the fixed 1-second holding period). That allowed us to classified neurons in five different populations based on the timing of the peak and its amplitude. “Pre-cue” neurons had peak responses times preceding cue onset. “Cue” neurons and “RT” neurons had peak responses times after cue onset and before the time at which the animal crossed the low threshold of the force range. We distinguished Cue neurons and RT neurons by comparing the amplitude of the peak and the width of the half-peak response period when the activity was aligned on the cue onset or on the RT. A neuron was considered as a Cue neuron if the amplitude of the peak was higher and the width of the window was narrower when the activity was aligned on the cue onset. In the same way, a neuron was considered as an RT neuron if the amplitude of the peak was higher and the width of the window was narrower when the activity was aligned on the RT. In practice, only 4 of these neurons showed an activity more aligned on cue onset neurons and showed a ramp pattern activity similar to the precue neurons. Consequently, these two groups have been pooled in a precue/cue category. “Holding” neurons had peak responses times during the holding period of 1

second and before the reward onset. “Post-reward” neurons had peak responses times after reward onset.

STN activity analyses

For the analyses of STN neurons activity, we divided each trial into 3 fixed time periods. The “cue-threshold period” started with the occurrence of the visual stimuli and ended at the time at which the force developed on the lever exceeded the lower threshold of the force range; as a consequence, its duration varied across trials depending on the animal’s reaction time. The “holding period”, corresponded to the 1-second period during which the monkey had to hold the required force, from the end of the cue-threshold period to the reward occurrence. Finally, the “post-reward” period was a 1-second period starting at the time of the reward delivery.

PANs and STN activities analyses

For PANs, in each half-peak window specific to each neuron, and for STN, in each of the three defined periods, we performed bootstrap analyses on the spike count. We randomly resampled with replacement 2000 times to obtain replications with the same size as the original data set. We used the amount of force and the amount of reward as the two factors. A neuron was considered to be significantly modulated by a factor if more than 95% of the F-values of a 2-way ANOVA for this factor fell on the same side of the null hypothesis (equivalent to a one-tailed test with $\alpha = 0.05$). We considered a neuron as modulated by the amount of force, the amount of reward or an interaction between force and reward in a period if, respectively, the force, reward or force x reward interaction effects were found significant ($p.\text{force} < 0.05$, $p.\text{reward} < 0.05$, $p.\text{force} \times \text{reward} < 0.05$, respectively).

For each half-peak period specific to each PAN and for the three defined period for each STN neurons, we estimated a force selectivity index (FSI) and a reward selectivity index (RSI) to determine the weight of these modulations based on the firing rate for pairs of conditions with a common factor (same reward or same force). For each selectivity index (SI), we computed $SI = (\mu_1 - \mu_2) / \sqrt{((SS_1 + SS_2) / (df_1 + df_2))}$ where μ_x was the mean of the firing rate during a given period, SS_x was the sum of squares and df_x was the degree of freedom (number of trials – 1) for each pair of conditions described below. To calculate the FSI, we compared the neuronal activity during

trials in the high force conditions (Fr and FR) to the neuronal activity during trials in the low force conditions (fr and fR). In the same way, to calculate the RSI, we compared, in the same periods, the neuronal activity during trials in the large reward conditions (fR and FR) to the neuronal activity during trials in the small reward conditions (fr and Fr). An index superior to zero indicated, for the force, a stronger modulation in the high force conditions, and for the reward, a stronger modulation in the large reward conditions. Similarly, an index inferior to zero indicates, for the force, a stronger modulation in the low force conditions, and for the reward, a stronger modulation in the small reward conditions.

To examine the dynamics of the integration of force and reward, a sliding window analysis was used, with windows of 200 ms shifted in increments of 10 ms. A series of 2-way ANOVAs were performed across 3 separate trial periods: a period of 1.5 second from -1000 to 500 ms from cue onset (131 bins), a period of 1 second from -500 to 500 ms from the RT (81 bins) and a period of 3 seconds starting 0.5 second before the threshold and ending 1.5 seconds after the reward (281 bins). This analysis was performed to describe the temporal pattern of modulation in each period with descriptive statistics, and consequently no correction was performed after using multiple comparisons. For PANs, this analysis was also performed separately for each of the 4 neuronal categories, precue/cue, RT, holding and post-reward neurons.

RESULTS

Behavioral results

Modulation of the behavioral responses by the force required and the expected reward size

Behavioral analyses were performed on 228 sessions during which we recorded 149 PANs from the striatum (92 from monkey M and 57 from monkey Y) and 79 neurons from the STN (31 from monkey M and 48 from monkey Y).

Reaction times

Average reaction times (RTs) to reach the required force threshold after the occurrence of visual stimuli were computed from the correct trials only (9986 from monkey M and 8586 from monkey Y). RTs were significantly modulated by the task conditions only for monkey M (Figure

2A). For this monkey, RTs were shorter during the large reward conditions than during the small reward ones (2-way ANOVA on RT z-score, Monkey M: $p.\text{reward} = 1.55.10^{-33}$, $F = 146.7$) and shorter during the high force conditions than during the low force ones (2-way ANOVA on RT z-score, $p.\text{force} = 0.005$, $F = 7.88$). The RTs of monkey Y were not significantly modulated by the task conditions ($p.\text{reward} = 0.115$, $F.\text{reward} = 2.48$, $p.\text{force} = 0.53$, $F.\text{force} = 0.39$) (Figure 2D). In both monkeys, there was no interaction effect between the amount of force and the size of the reward on the RTs.

Error rates

Error rates (ERs) were computed from the total number of trials performed by the animals (12841 from monkey M and 10912 from monkey Y), including correct and error trials. The ERs were significantly higher in the small reward conditions than in the large reward ones for the same force developed (low force: $p = 4.98.10^{-51}$ and $3.08.10^{-10}$, $\chi^2 = 259.34$ and 43.13 for monkeys M and Y respectively; high force: $p = 4.00.10^{-48}$ and $6.62.10^{-27}$, $\chi^2 = 216.02$ and 118.89 for monkeys M and Y respectively) (Figure 2B, E).

Acceptance level

The level of acceptance allowed us to rank the 4 conditions in the same order for the 2 animals: Low force/High Reward (fR); High Force/High Reward (FR); Low force/Low reward (fr); High Force/Low reward (Fr) (Figure 2C, F) from the condition in which they had the highest acceptance level to the one in which they had the lowest acceptance level. For monkey M, the amount of reward seemed to be more relevant than the level of effort for his decision to perform or not the task. In the fR condition, monkeys accepted to perform the action in 97.3% (Monkey M) and 98.1% (Monkey Y) of the trials. On the contrary, in the Fr conditions, they only accepted to perform the action in 83.4% (Monkey M) and 85.1% (Monkey Y) of trials. FR trials were accepted more frequently (97.1% for Monkey M and 94.7% for Monkey Y) than fr trials (87.4% for Monkey M and 93% for Monkey Y). These results suggest that the monkeys have understood the task and integrated the cost of each condition (particularly the less favorable one). Indeed, not only the effort to be made but also the amount of reward influenced the subjective cost of performing a trial.

Electrophysiological results

Localisation of the recordings

We recorded from 158 neurons judged to be PANs from two caudate nuclei and putamen in two monkeys. Of these 158 putative projection neurons, we report here on 149 (92 from monkey M, 57 from monkey Y) that showed phasic increases in activity relative to baseline at some point in our task and were held for a sufficient number of trials. Based on the delimitations of the striatal territories by Parent and Hazrati (1995), the majority of PANs were located in the associative part of the striatum (137/158, 87%), the remaining 21 neurons (13%) were located in the sensorimotor part of the structure (Figure 1B). We recorded from 92 neurons around two STN of two monkeys and report here on 79 (31 from monkey M, 48 from monkey Y) that were located inside the nucleus after the MRI-based reconstruction. The reconstruction of the recordings locations were only performed for monkey Y at this time (Figure 1C).

PANs response profiles

PANs exhibited a wide range of response profiles. Some examples are illustrated in Figure 3. The first two examples (Figure 3A and B) showed responses around the time of cue presentation. The majority of precue and cue neurons exhibited this ramp pattern activity with a peak response just before or after the cue onset. These two types of neurons have thus been pooled in the same precue/cue neuron category. The third example responded around the reaction time of the animal (Figure 3C), and the method to discriminate RT from cue neuron is illustrated in figure 3D, where the peak activity of the neuron is higher and the width of the half-peak window narrower when the activity is aligned on the RT. The two last examples (Figure 3E and F) responded during the holding and the post-reward period respectively. These variabilities in response timing indicated that different time windows should be used to analyse the PANs population. As illustrated in these examples, the half-max windows captured a significant portion of the response for each neuron.

Figure 4 shows the peak response times and half-max windows for each neuron recorded. The first half of this report will focus on analyses using these windows for PANs and on analyses using the three fixed windows defining the cue-threshold, the holding and the post-reward period

for STN neurons. A dynamic analysis has been run to examine the activity of PANs and STN neurons throughout the trial. Figure 4 also illustrates the classification of each PAN based on the timing of peak responses relative to cue onset, reaction time and threshold crossed (see Material and Methods): Precue/Cue (15%), Reaction time (31%), Holding (27.5%), Post-reward (27.5%). The proportions of neurons assigned in each category were not significantly different between monkeys for any category ($p > 0.45$; $\chi^2 < 0.6$). No Precue/Cue neuron showed a significant effect on its activity of the amount of force or reward, and were pooled in a single category.

For better understanding, in the following sections, the terms « force effect », « reward effect » or « interaction effect » will be used when a neuron showed a significant modulation, respectively, by the amount of force, the amount of reward or by the force x reward interaction.

Activities in striatum and STN during the cue-threshold period

In this section, the responses of RT PANs ($N = 46$) during their specific half-peak windows and STN neurons ($N = 79$) during the cue-threshold period will be described, according to their modulation by the amount of force or the amount of reward (Table 1). A subset of RT PANs (19/46; 41%) and of STN neurons (19/79; 24%) showed a force effect. Among them, a similar number of PANs exhibited a positive (12/19) and a negative FSI (7/19, $p = 0.19$, $\chi^2 = 0.19$) whereas a large majority of STN neurons exhibited a positive FSI (17/19, $p = 5.57 \cdot 10^{-6}$, $\chi^2 = 20.63$) (Figure 5B and F). This difference was also found in the distribution of the FSI of the 46 RT PANs and the population of STN neurons. Only STN neurons showed a distribution not centered on 0 ($p = 0.0003$, $V = 2319$, median = 0.1) with a larger number of neurons with a positive FSI (51/79, $p = 0.0005$, $\chi^2 = 12.25$), whereas FSI of PANs showed did ($p = 0.17$, $V = 666$, median = 0.1). A subset of RT PANs (18/46; 39%) and of STN neurons (15/79; 19%) showed a reward effect during this epoch. Among them, most PANs exhibited a positive RSI (15/18, $p = 0.0002$, $\chi^2 = 13.44$) whereas the number of STN neurons with a positive RSI was not significantly different than that with a negative RSI (9/15 vs 6/15, $p = 0.47$, $\chi^2 = 0.53$) (Figure 4B and F). However, if all neurons are tested, not only RT PANs but also STN neurons showed a RSI distribution not centered on 0 (PANs: $p = 0.0002$, $V = 849$, median = 0.18; STN: $p = 0.049$, $V = 1984$) with a larger number of neurons with a positive RSI (PANs: 35/46 $p = 5.57 \cdot 10^{-7}$, $\chi^2 = 25.05$; STN: 50/79, $p = 0.0014$, $\chi^2 = 10.12$). Few neurons also showed an interaction effect (PANs: 2/46, 4%; STN: 5/79, 6%) and there were more RT PANs showing both force and a

reward effects than STN neurons (PANs: 10/46, 22%; STN: 1/79, 1%, $p = 0.0004$, $\chi^2 = 12.7$). On these 10 PANs, 6 exhibited positive FSI and RSI.

Figure 5H illustrates STN neurons responses during the cue-threshold period. A single neuron showed both force and reward effects, thus, the amount of force and reward were encoded by subsets of STN neurons during this period, with a positive FSI and distributed positive and negative RSIs, respectively (Figure 6). The RSIs of the STN neurons showing a reward effect was negatively correlated with their FSIs (Spearman's linear correlation: $p = 0.038$, $S = 866$, $\rho = -0.54$). The highest the RSI, the smallest was the FSI (Figure 6D and E). A neuron showing a reward effect, which such feature, is illustrated in Figure 6F.

Activities in striatum and STN during the holding period

The holding period corresponded to the 1-second period during which the animal had to maintain the required force. The number of neurons with a force and/or reward effects and their force and reward selectivity indices are shown in figure 7A-C and E-G, for PANs and STN neurons respectively. During this period, we found a large subset of neurons showing a force effect (PANs: 25/41, 61%; STN: 32/79, 41%) but also a smaller subset of neurons showing a reward effect (PANs: 13/41, 32%; STN: 13/79, 16%), 7 PANs and 4 STN neurons showed both effects. Only 2 PANs and 5 STN neurons showed an interaction effect. For neurons showing a force effect, the modulation occurred in both directions (PANs: 9 negative vs. 16 positive FSI, $p = 0.09$, $\chi^2 = 2.88$; STN: 17 negative vs. 15 positive FSI, $p = 0.8$, $\chi^2 = 0.06$). The FSIs of the total number of Holding PANs and STN neurons were distributed symmetrically around 0 (PANs: $p = 0.12$, $V = 547$, median = 0.26; STN: $p = 0.20$, $V = 1844$, median = 0.09) (Figure 7B and F). However, PANs tended to be more active in high force conditions. Holding PANs, unlike STN neurons, almost always showed a positive RSI (12/13 vs. 1/13, $p = 8.77 \cdot 10^{-5}$, $\chi^2 = 15.38$; 5/13 vs 8/13, $p = 0.46$, $\chi^2 = 0.54$ for PANs and STN neurons respectively) (Figure 7C and G). The RSIs of the total number of Holding PANs showed a distribution not centered on 0 ($p = 0.018$, $V = 612$, median = 0.12) whereas STN neurons did ($p = 0.52$, $V = 1885$, median = -0.02). Moreover, on the 41 Holding PANs, we observed a negative correlation indicating that a neuron with a positive RSI was more likely to have a negative FSI (Spearman's linear correlation: $p = 0.046$, $S = 15078$, $\rho = -0.31$) (Figure 6A). As illustrated in figure 8A, if only the population of neurons

showing a reward effect was analyzed, it would even tend more towards a negative FSI. An example of neuron with a negative FSI and a positive RSI one is illustrated in Figure 8B.

Activities in striatum and STN during the post-reward period

After reward occurrence, Post-reward PANs and STN neurons showed, as expected, mainly a reward effect (PANs: 22/41, 54%; STN: 28/79, 34%) but also a force effect in smaller proportion (PANs: 15/41, 37%; STN: 10/79, 13%), with 8 PANs and 5 STN neurons showing both effects. The activity of 7 PANs and 4 STN neurons was modulated by an interaction effect. The number of responsive neurons and their force and reward selectivity indices are shown in figure 9A-D. During this period, PANs and STN neurons showing a force effect were modulated in both directions (PANs: 6 negative vs. 9 positive FSIs, $p = 0.46$, $\chi^2 = 0.53$; STN: 5 negative vs. 5 positive FSIs, $p = 1$, $\chi^2 = 0$) (Figure 9B, F). The FSIs of the total number of Post-reward PANs and STN neurons were distributed symmetrically around 0 (PANs: $p = 0.68$, $V = 441$, median = 0; STN: $p = 0.49$, $V = 1722$, median = 0.01). PANs and STN neurons showing a reward effect were also modulated in both directions (PANs: 9 negative RSIs vs. 13 positive RSIs, $p = 0.37$, $\chi^2 = 0.81$; STN: 18 negative RSIs vs. 10 positive RSIs, $p = 0.061$, $\chi^2 = 3.5$) (Figure 9C, G). The RSIs of the total number of Post-reward PANs and STN neurons were distributed symmetrically around 0 (PANs: $p = 0.25$, $V = 520$, median = 0.05; STN: $p = 0.079$, $V = 1325$, median = -0.17). However, STN neurons show a strong tendency to have a higher activity in the small reward conditions, with 48/79 neurons (61%) with a negative RSI, 31/79 neurons (39%) with a positive one ($p = 0.01$, $\chi^2 = 6.5$). Figure 10A illustrates the tendency towards negative RSIs seen in the population of STN neurons showing a reward effect. This negative reward effect was late and arrived around 500 ms after the occurrence of the reward. The example in Figure 10B also illustrates the late activation of a neuron after the reward occurrence only in the small reward conditions.

Table 2 summarizes the modulations found in each period for each structure. RT, Holding and Post-reward PANs showed distributed positive and negative FSIs while RT and Holding PANs mainly had positive RSIs. STN neurons had mainly positive FSIs and RSIs during the cue-threshold period, and distributed positive and negative FSIs and RSIs during the holding period and tended to have a negative RSI during the post-reward period.

Dynamic analysis

The categorization of PANs provided some information regarding how the amount of force and reward encoding progressed through a trial through the entire population, however each category also included some neurons with biphasic response and, thus, a potential encoding during other periods of the task. This analysis will extend the study of PANs activity beyond a single temporal window and allow a direct comparison of the activity of PANs and STN neurons throughout the trial. The number of neurons showing a force and reward effects was estimated in 200 ms sliding windows covering the entire trial for each neuron. A summary of the force, the reward and the interaction modulations across PANs and STN populations is illustrated in Figure 11.

In the PANs population, the encoding of the amount of force started after cues occurrence and reached its maximum when the animal attained the range of the required force; at this time around 40% of the total population of PANs showed a force effect. This encoding decreased during the first half of the holding period and stabilized during the second half of this period, until the occurrence of the reward. During the post-reward period only few neurons encoded the amount of force. For each of the 4 populations of PANs, Precue/cue, RT, Holding and Post-reward PANs, the number of neurons encoding the force increased around the RT (Figure 11A, colored lines). As expected based on the temporal pattern of their half-peak windows (Figure 4 - RT and Holding neurons), RT PANs and Holding PANs encoded successively this factor around the reaction time and during the holding period. The maximal number of Holding neurons with a force effect was in line with the distribution of the half-peak windows of this population, 28/41 neurons had the peak of their maximal activity during the first half of the holding period. Surprisingly, about 20% of Precue/cue and Post-reward PANs encoded the force during the holding period. No Precue/cue neurons had a half-peak window extending on the holding period and only 16/41 Post-reward neurons had a half-peak window starting before the reward occurrence (Figure 4 - Holding). Among these 16 neurons only 2 had more than the half of their half-peak window in the holding period. Consequently, this factor was encoded by these two populations out of their period of activity. Figure 11B illustrates the amount of reward encoded by the 4 populations of PANs. The total number of PANs involved in the encoding of this factor reached its maximum between the RT and the beginning of the holding period. This was

explained mainly by the large number of RT neurons encoding the reward size but also by the large number of Precue/cue and Holding neurons showing a reward effect at this time. A quite constant number of Precue/cue, RT and Holding neurons (between 10 and 20% of each group) encoded the expected amount of reward during the holding period and the amount of the received reward during the post-reward period. As expected, a lot of Post-reward neurons (around 50%) were modulated by this factor during the post-reward period.

The sliding window analysis of STN neurons (Figure 11D-F) revealed an important difference in the timing of the encoding of each factor. After the occurrence of the cues, the encoding of the amount of reward happened ~200 ms earlier than the encoding of the amount of force in STN neurons (Figure 11D-E). The different temporal course in the encoding of these two informations is consistent with the small number of neurons modulated by both factors independently (only 1/33) during the cue-threshold period. At the opposite, this difference was not observed in PANs population activity where 10/27 neurons showed a force and a reward effects. These two informations were encoded separately by two subsets of STN neurons (Figure 6), probably successively whereas this distinction was less obvious in PANs where both informations were treated independently but simultaneously. The temporal difference in the STN population response can also be seen in these two subsets of STN neurons on the spike-density histograms in figure 6B and D. STN neurons showing a reward effect exhibited a peak in their activity earlier than STN neurons showing a force effect. As for PANs, the encoding of the force decreased during the holding period to be almost null during the post-reward period. We observed a late maximal mobilization of STN neurons (~750 ms after the reward occurrence) for the encoding of the size of the received reward (Figure 11E). The spike-density histogram of the neurons showing a reward effect during the post-reward period (Figure 10A) confirmed this results, we observed that the difference between the small and the large reward conditions occurred in the second half of the 1 second post-reward period.

DISCUSSION

The present data about neuronal activities in the striatum and STN have brought new evidence about the functional properties of the PANs and STN neurons, and their respective role in task performance regarding the integration of motor and reward-related information. At stimuli occurrence, PANs were modulated by the force in a similar way in both force conditions, unlike

the STN neurons that displayed stronger modulations in the high force condition. At this time of the trial, reward modulated STN neurons integrated the force information with a negative force/reward correlation, while the RT PANs specifically encoded the large reward. Holding PANs also encoded the expectation of a large reward through the holding period and show a negative force/reward correlation during this period. Finally, after reward occurrence, STN neurons tended to specifically respond in the small reward conditions. Altogether, these results brought evidence that each neuronal population showed specificity in their activity in relation with the features and events of the task.

Force integration by PANs and STN at the time of stimuli occurrence

The present data showed an even distribution of the RT PANs FSIs, while a large number of STN neurons FSIs were positive. Pioneer studies on PANs function in motor behaviors have shown that, in the sensorimotor area of the striatum, neuronal activity is more related to the movement parameters than to muscles activation to perform this movement (Crutcher and DeLong, 1984). The FSIs distribution, centered on 0, in this population of PANs could reflect the execution of the different movements, i.e. the development of a low or high force. Each specific force could be represented and encoded by a distinct group of RT PANs. The extracellular recordings performed in this study do not allow to differentiate PANs projecting on GPe or directly on the output structures, it is thus difficult to hypothesize the influence of an higher activity in a given force condition on neurons in these different output structures. Conversely, the FSIs of the STN neurons are mainly positive. The late influence of the force on those neurons indicates that they are more likely to be involved in the encoding of the exerted force itself rather than in the encoding of the information about the force to be developed carried by the visual stimuli. Grafton and Tunik (2011) have shown a role of the STN in the dynamic control of an exerted force. Thus, in the present data, the STN neurons could be involved in the performance of the movement or its control to reach the highest range of force, with an higher activity, reflecting an higher force to develop.

STN neurons encode the motivational significance of the visual stimuli whereas RT PANs are only modulated by the expected reward

STN neurons RSIs distribution is centered on 0. However, there is a negative correlation between their RSIs and FSIs. A neuron with a positive RSI will have a negative FSI and vice-versa, suggesting an integration of the information on the force to develop in the modulation of the neuronal activity by the amount of expected reward. STN neurons seem to be able to encode the motivational significance of the visual stimuli, defining the cost of the future action, i.e. the force to be exerted and the size of the expected reward. Clinical studies on the effect of STN deep brain stimulation (DBS) in humans suggested that the STN could receive and integrate motor, cognitive, emotional and reward-related components of a given movement and play a role in decision making on the basis of these informations (Mallet et al., 2007; Cavanagh et al., 2011). Coulthard et al. (2012) reported that STN could play a role in decision making when the task requires from the subject to take into account various information relative to the action to be performed. Anatomical studies showing an important overlapping of functional territories in the STN (Haynes and Haber, 2013) support this hypothesis. In the present study, the animals take into account information about the cost of the future action (effort to develop) and the upcoming reward to make a decision to perform or not the trial. STN neurons modulated by this information could reflect the role of the STN in action selection based on the relative reward value (Frank et al., 2007; Baunez and Lardeux, 2011).

In comparison, reward modulated RT PANs mainly showed positive RSIs. Even though the period of activity of these neurons was linked to movement initiation, it also encoded the information carried by visual stimuli that also served as the trigger for the movement. PANs could thus potentiate movement execution when the expected reward is large and send the information to the output structures and the GPe in large reward conditions. This process could reinforce actions leading to a better outcome. These results are consistent with previous studies comparing striatal activities in contexts in which reward occurrence (Hollerman et al., 1998; Kawagoe et al., 1998; Pasquereau et al., 2007), its preference for the animal (Watanabe et al., 1996 ; Hassani et al., 2001) or its size (Cromwell and Schultz, 2003 ; Samejima et al., 2005) are modulated.

Holding PANs encode the motivational value

During the holding period, PANs showed a negative correlation between RSIs and FSIs. Their activity could reflect the positive value of the future outcome devaluated by the negative impact of the effort produced by the animal to get it, similarly to the STN neurons at the time of stimuli occurrence. At this time of the task, Holding PANs could send an information about the resulting cost of the action currently performed. Based on the work of Cromwell and Schultz (2003) and lesion studies (Albertin et al., 2000 ; Leszczuk and Flaherty, 2000), the striatum would be more involved in information integration at the time of movement (Cromwell and Berridge, 1996) than in motor production itself. In the present work, PANs recorded in the anterior part of the striatum, could integrate the effort developed by the animal and the size of the expected reward and send a computed information about the current action value to the striatal output structures, continuously during the motor performance. Another hypothesis could be that, given the high proportion of Holding PANs with a positive RSIs, these neurons could, as RT PANs, potentiate the movement when a high value outcome is expected.

STN neurons preferentially encoded small reward occurrence

The present data showed neuronal modulation of STN neurons after reward occurrence (Darbaký et al., 2005; Lardeux et al., 2009, 2013; Espinosa-Parilla et al., 2013). Electrophysiological studies have shown that different populations of STN neurons encode different rewards, i.e. different sucrose concentrations (Lardeux et al., 2009) or food vs. drug rewards (Lardeux et al., 2013). In the present work, RSIs distribution showed that STN neurons preferentially encoded the small reward occurrence. This feature was not found by Lardeux et al. (2009) who showed that STN neurons do not preferentially encode the preferred reward when animals have to choose between a same reward (sucrose) at different concentrations. However, when the animals have the choice between different rewards (food vs. cocaine), the same authors have shown that the STN neurons encode the preferred reward (Lardeux et al., 2013) while, in the present study, they encode the less preferred reward. The classical view of the basal ganglia circuitry suggests that the increase in the neuronal activities in the output structures, triggered by the glutamatergic subthalamic afferences, suppress unwanted movements (Isoda and Hikosaka, 2008 ; Mink, 1996). At the time of reward occurrence, the action has already been completed,

negative RSIs cannot be related to the suppression of a movement in least beneficial task conditions. However, the inhibiting signal received by the thalamus and the cortical areas, following the increase of activity in GABAergic output structures, could play a role in reinforcing and selecting behaviors leading to poor cost/benefit ratio, thus regulating future decisions based in the amount of reward previously received.

REFERENCES

- Albertin, S. V., Mulder, A. B., Tabuchi, E., Zugaro, M. B., & Wiener, S. I. (2000). Lesions of the medial shell of the nucleus accumbens impair rats in finding larger rewards, but spare reward-seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, 117(1-2), 173–183.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 266–271.
- Alexander, G. E., & DeLong, M. R. (1985). Microstimulation of the primate neostriatum. I. Physiological properties of striatal microexcitable zones. *Journal of Neurophysiology*, 53(6), 1401–1416.
- Baunez, C., Amalric, M., & Robbins, T. W. (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(2), 562–568.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M., & Amalric, M. (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and “natural” rewards. *Nature Neuroscience*, 8(4), 484–489.
- Baunez, C., & Lardeux, S. (2011). Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Front Syst Neurosci*, 5, 83.
- Berridge, K. C., & Cromwell, H. C. (1990). Motivational-sensorimotor interaction controls aphagia and exaggerated treading after striatopallidal lesions. *Behavioral Neuroscience*, 104(5), 778–795.
- Cavanagh, J. F., Wiecki, T. V., Cohen, M. X., Figueroa, C. M., Samanta, J., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature Neuroscience*.
- Coulthard, E. J., Bogacz, R., Javed, S., Mooney, L. K., Murphy, G., Keeley, S., & Whone, A. L. (2012). Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making. *Brain*, 135(12), 3721–3734.

- Cromwell, H. C., & Berridge, K. C. (1996). Implementation of action sequences by a neostriatal site: a lesion mapping study of grooming syntax. *Journal of Neuroscience*, 16(10), 3444–3458.
- Cromwell, H. C., & Schultz, W. (2003). Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 89(5), 2823–2838.
- Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1984). Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Experimental Brain Research*. 53(2), 244–258.
- Darbaky, Y., Baunez, C., Arecchi, P., Legallet, E., & Apicella, P. (2005). Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *NeuroReport*, 16(11), 1241–1244.
- Espinosa-Parrilla, J.-F., Baunez, C., & Apicella, P. (2013). Linking reward processing to behavioral output: motor and motivational integration in the primate subthalamic nucleus. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7(December), 175.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309–1312.
- Grafton, S. T., & Tunik, E. (2011). Human basal ganglia and the dynamic control of force during on-line corrections. *Journal of Neuroscience*, 31(5), 1600–1605.
- Hassani, O. K., Cromwell, H. C., & Schultz, W. (2014). Influence of Expectation of Different Rewards on Behavior-Related Neuronal Activity in the Striatum, *Journal of Neurophysiology*, 85, 2477–2489.
- Haynes, W. I. & Haber, S. N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4804–14.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M., & Usui, S. (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. III. Activities related to expectation of target and reward. *Journal of Neurophysiology*, 61(4), 814–832.
- 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), 947–963.
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2008). Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *Journal of Neuroscience*, 28(28), 7209–7218.

- Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V., & Graybiel, A. M. (1999). Building neural representations of habits. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5445), 1745–1749.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 1(5), 411–416.
- Lardeux, S., Paleressompoulle, D., Pernaud, R., Cador, M., & Baunez, C. (2013). Different populations of subthalamic neurons encode cocaine vs. sucrose reward and predict future error. *Journal of Neurophysiology*, 110(7), 1497–510. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864369>
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompoulle, D., & Baunez, C. (2009). Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 102(4), 2526–37. doi:10.1152/jn.91009.2008
- Lau, B., & Glimcher, P. W. (2007). Action and outcome encoding in the primate caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 27(52), 14502–14514.
- Lau, B., & Glimcher, P. W. (2008). Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron*, 58(3), 451–63. doi:10.1016/j.neuron.2008.02.021
- Leszczuk, M. H., & Flaherty, C. F. (2000). Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, 116(1), 61–79.
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., ... Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(25), 10661–10666.
- Merrill, E. G., & Ainsworth, A. (1972). Glass-coated platinum-plated tungsten microelectrodes. *Medical & Biological Engineering*, 10(5), 662–672.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50, 381–425.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, 20, 128–154. doi:10.1016/0165-0173(94)00008-d
- Pasquereau, B., Nadjjar, A., Arkadir, D., Bezard, E., Goillandeau, M., Bioulac, B., Gross, C.E., & Boraud, T. (2007). Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 27(5), 1176–1183.
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1992). Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *Seminars in Neuroscience*.

- Saleem, K., & Logothetis, N. (2007). *A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Elsevier/Academic press.
- Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., & Kimura, M. (2005). Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science (New York, N.Y.)*, 310(5752), 1337–1340.
- Schultz, W., & Romo, R. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements - I. Preparatory activity in the anterior striatum. *Experimental Brain Research*, 91(3), 363–384.
- Sheather, S. J., & Jones, M. C. (1991). A reliable data-based bandwidth selection method for kernel density estimation. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, (3), 683–690.
- 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), 964–977.
- Watanabe, K., Lauwereyns, J., & Hikosaka, O. (2003). Neural correlates of rewarded and unrewarded eye movements in the primate caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 23(31), 10052–10057.
- Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 382(6592), 629–632.

FIGURES

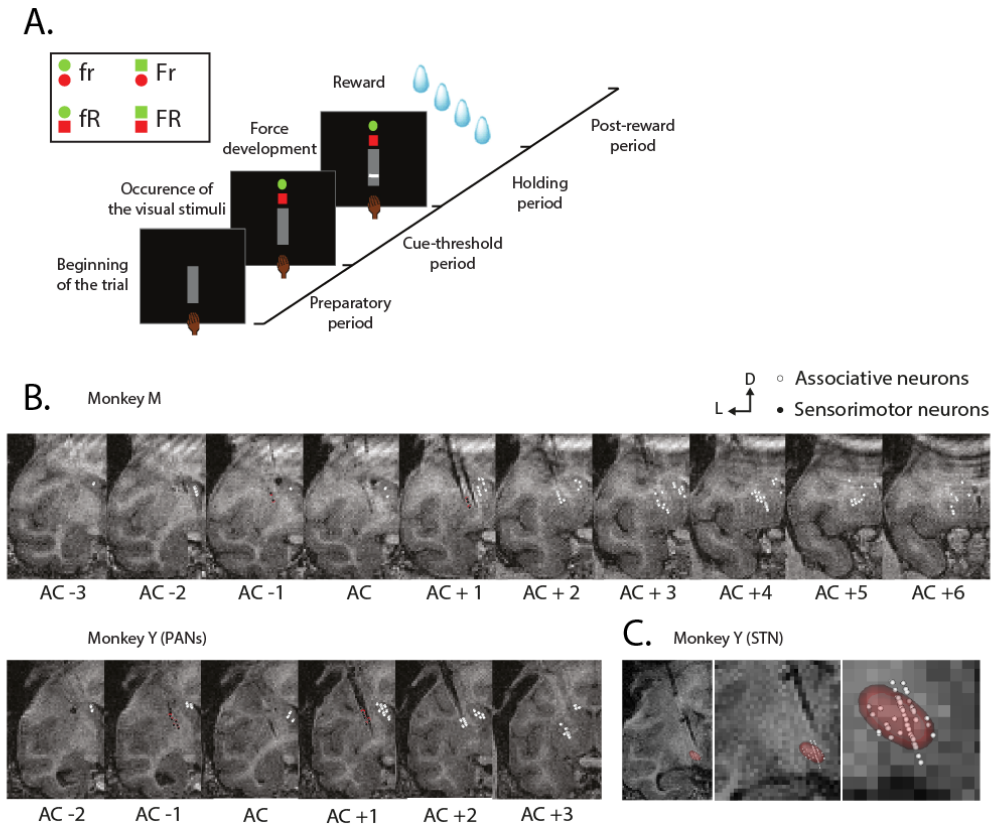


Figure 1. Task design and reconstruction of recording locations. **A**, Task design. A pair of visual stimuli appeared after the maintenance of a basal pressing force by the animal for 1 second. In response to these stimuli, the monkey increased his pressing force, reached the required force range, and held this force for 1 second in order to obtain the reward. Four possible combinations of visual stimuli indicated to the animal the force he had to develop and the size of the upcoming reward. Green represented the force and red the reward, a filled circle represented a small amount, a filled square a large one. In the frame on the upper left are illustrated the four possible combinations of visual stimuli. **B-C**, Reconstruction of recording locations. All electrode recording sites were obtained from MR images. Arrows provide the orientation of the slice (D for dorsal, L for Lateral). **B**, Recording sites of PANs for monkey M (up) from AC-3 to AC+6 and monkey Y (bottom) from AC-2 to AC+3. Each dot represents the location of one neuron recorded during the task. The white dots represent the locations of associative neurons and the black ones the locations of the sensorimotor neurons. **C**, Three dimensional reconstruction of the STN of monkey Y (transparent red) and all recording sites (white dots) in different zoom levels.

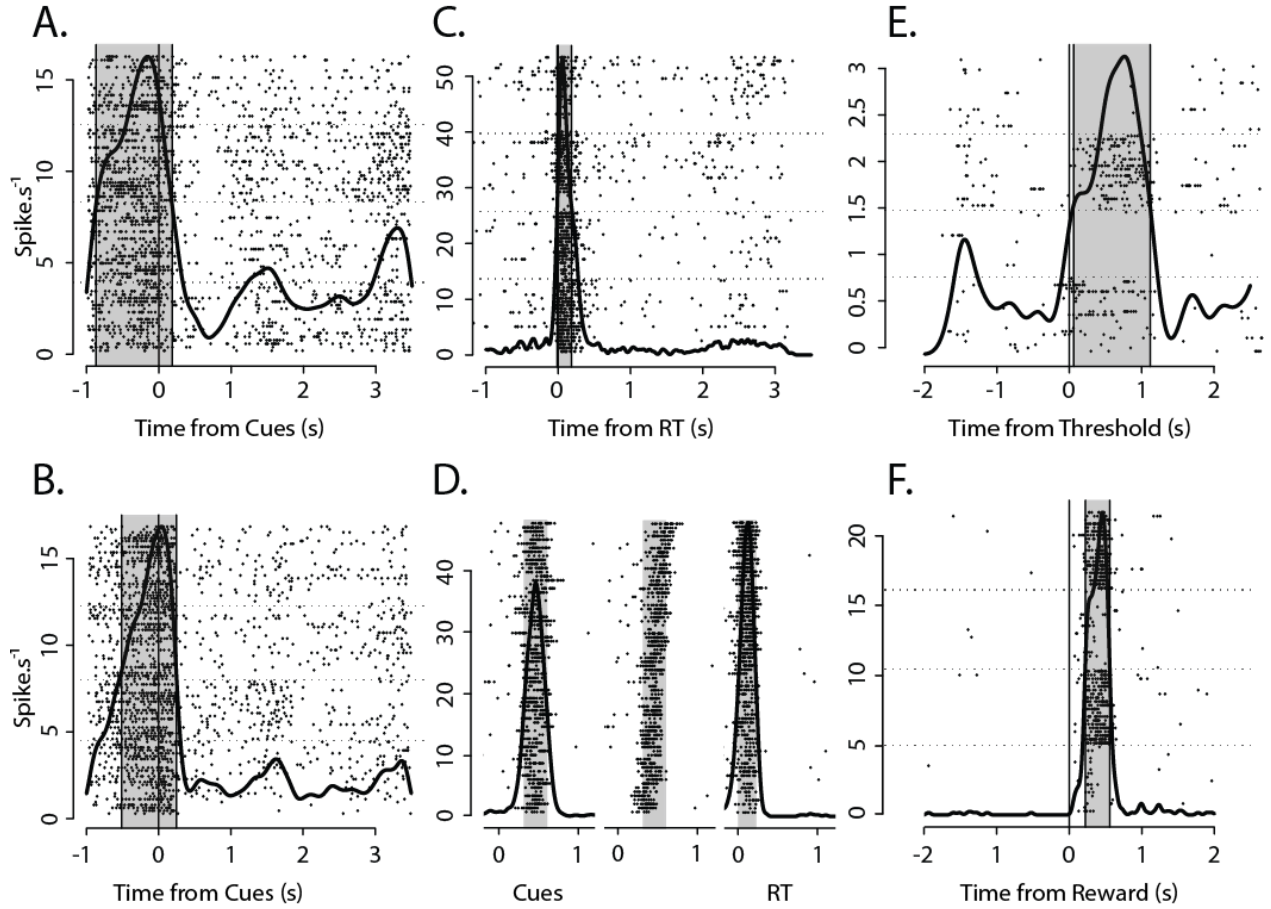


Figure 3. Temporal response profile for 5 example of PANs and difference between Cue and RT response. Each line represents a trial and each dot represents a spike; the smoothed lines on the raster represent the spike-density. Rasters show all correct trials recorded (around 20-25 per conditions), sorted by conditions (from bottom to up: fr; fR; Fr; FR). The gray regions represent the first times to half-maximal response before and after the peak response time. **A**, Neuron responding before cue presentation (Gaussian smoothing $\sigma = 91$ ms). **B**, Neuron responding to cue presentation ($\sigma = 70$ ms). **C**, Neuron responding around the reaction time of the animal ($\sigma = 21$ ms). **D**, Comparison of the activity of the same neuron aligned on the occurrence of the cues vs aligned on the reaction time. Left: Activity aligned on the occurrence of the cues ($\sigma = 33$ ms). Center: Activity aligned on the occurrence of the cues and trials ranked from the shortest RT (bottom) to the longest one (up). Right: Activity aligned on the RT ($\sigma = 25$ ms). In the last case, the half-max window is narrower and the peak higher, the activity is better aligned on the RT. **E**, Neuron responding during the holding period ($\sigma = 112$ ms). **F**, Neuron responding after the reward occurrence ($\sigma = 30$ ms).

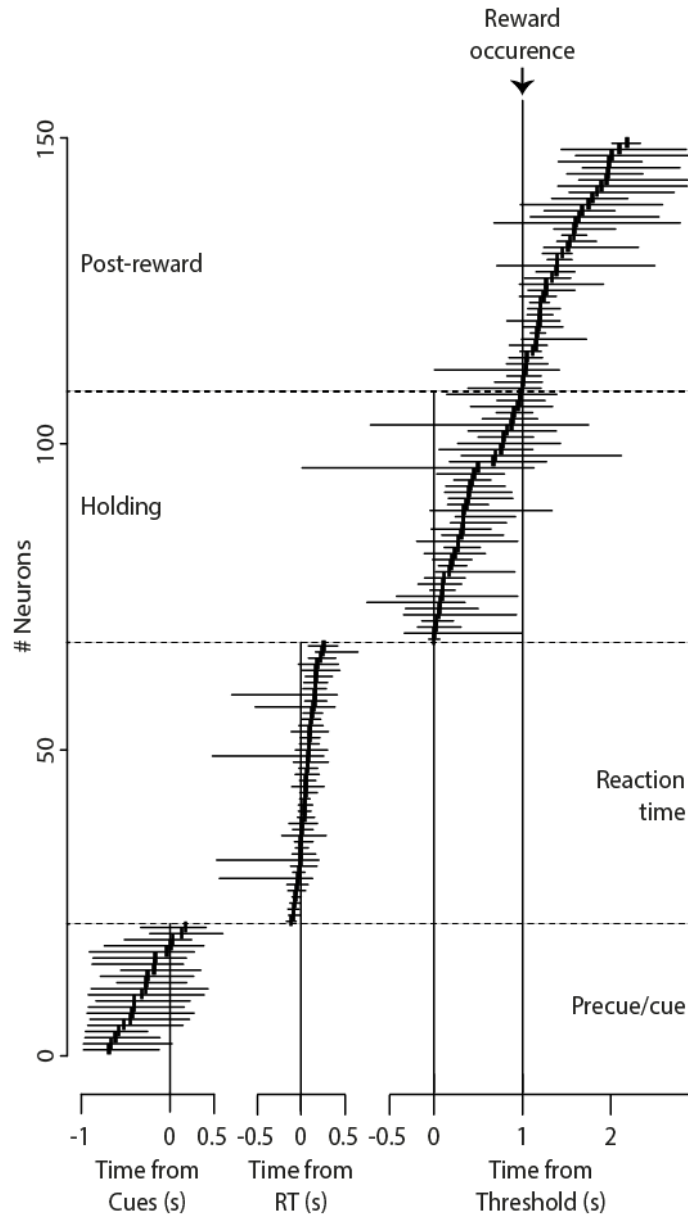


Figure 4. Temporal response profile of all neurons recorded during the task ($N = 158$). Each row represents the individual peak response (black rectangles) and the half-max windows of each neuron. Data are sorted by peak response time. From bottom to up and left to right, Precue/Cue, RT, Holding and Post-reward neurons.

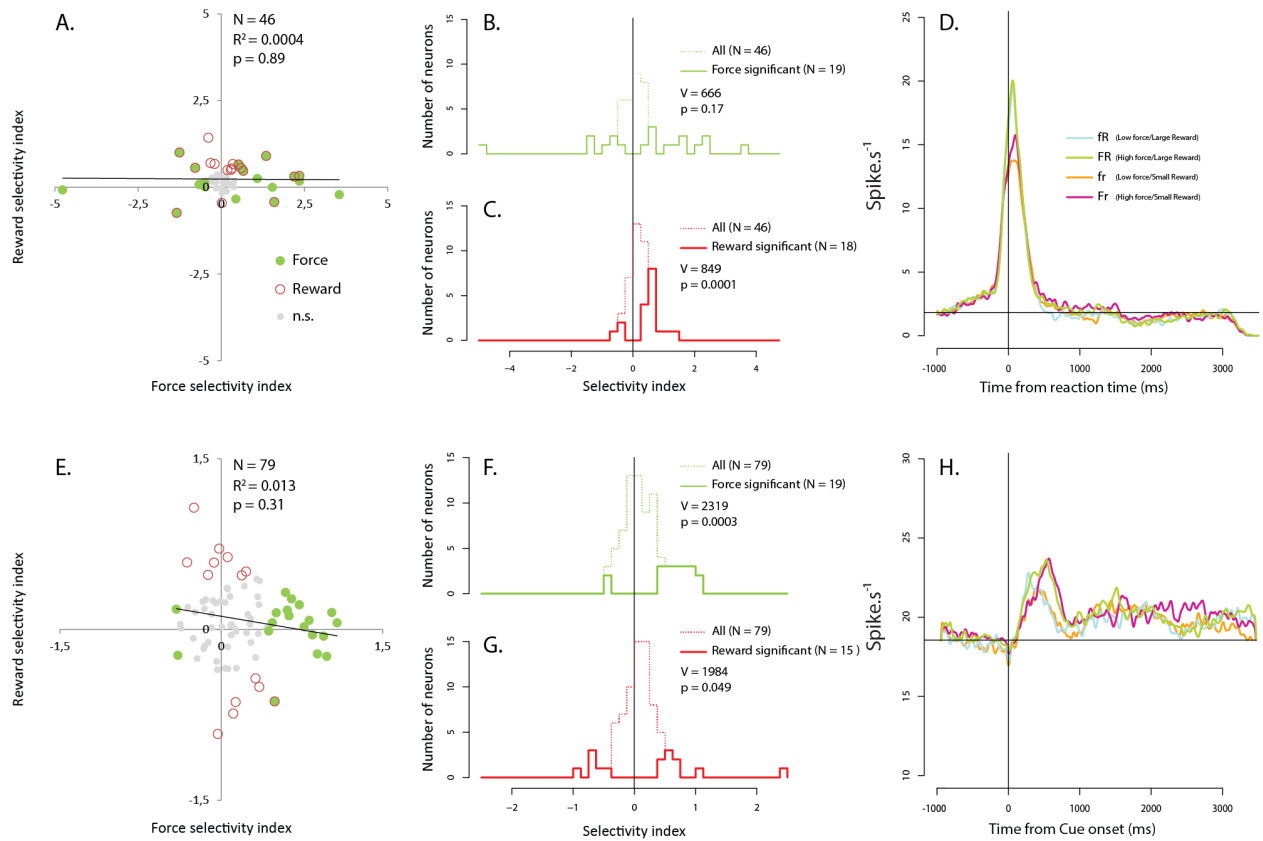


Figure 5. Distribution of the FSI and RSI during the cue-threshold period of RT PANs (up) and STN neurons (bottom). **A, E**, Scatter plots of force- versus reward-selectivity indices for each individual neuron. FSIs > 0 indicate higher firing rates in the high force conditions, and indices < 0 indicate higher firing rates in the low force conditions. RSIs > 0 indicate higher firing rates in the large reward conditions and indices < 0 indicate higher firing rates in the small reward conditions. The color of dots indicates the significance of the modulation for each neuron in a two-way ANOVA (force x reward ; green filled circle for force, red circle for reward, little gray filled circle for neurons without significant modulation, interaction are not illustrated here). The black line represents the Spearman's correlation between all FSIs and RSIs (N = 46 for PANs; N = 79 for STN neurons), R^2 represents the square of the rho value of the correlation. One neuron with a FSI = 2.43 was excluded from the plot in E and the plot in figure 6D. **B, F**, Distribution of the FSIs, dashed green lines represent the whole population of RT PANs (**B**) and STN neurons (**F**), solid green lines represent only the force modulated neurons (N = 19 for RT PANs; N = 19 for STN neurons). The results of the Wilcoxon signed-rank test performed to test the null distribution of the FSIs of each whole population are indicated on the right of each graph. **C, G**, Distribution of the RSIs, dashed red lines represent only the reward modulated neurons (N = 18 for RT PANs; N = 15 for STN neurons). The results of the Wilcoxon signed-rank test performed to test the null distribution of the RSIs of each whole population are indicated on the right of each graph. **D, H**, Average spike-density ($\sigma = 50$) of the whole population of RT PANs (N = 46) and STN neurons (N = 79). The horizontal lines represent the baseline activity of each population. The 4 colors represents the fR (blue), FR (green), fr (orange) and Fr (purple) conditions.

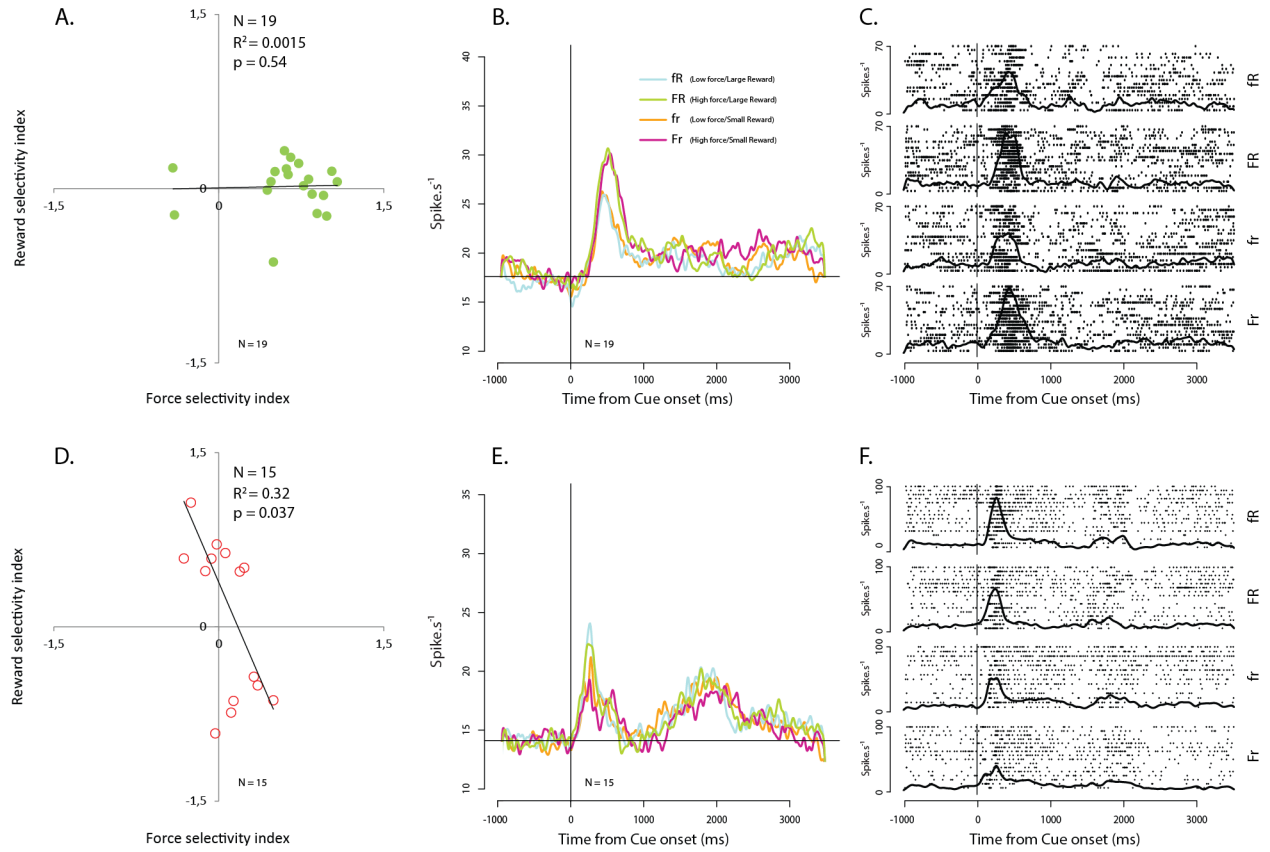


Figure 6. Distributions of the FSIs and RSIs during the cue-threshold period of STN neurons. **A, D**, Scatter plots of force- versus reward-selectivity indices for force modulated STN neurons (**A**) and reward modulated STN neurons (**D**). Same conventions as in Figure 5A, E. **D, H**, Average spike-density of force (**B**) (N = 19) and reward modulated neurons (**E**) (N = 15). Same conventions as in Figure 5D,H. **C, F**, Raster plots of a force (**C**) and a reward modulated neuron (**F**). Trials are sorted out by the conditions of the task. The smoothed lines on the raster represent the spike-density ($\sigma = 50$).

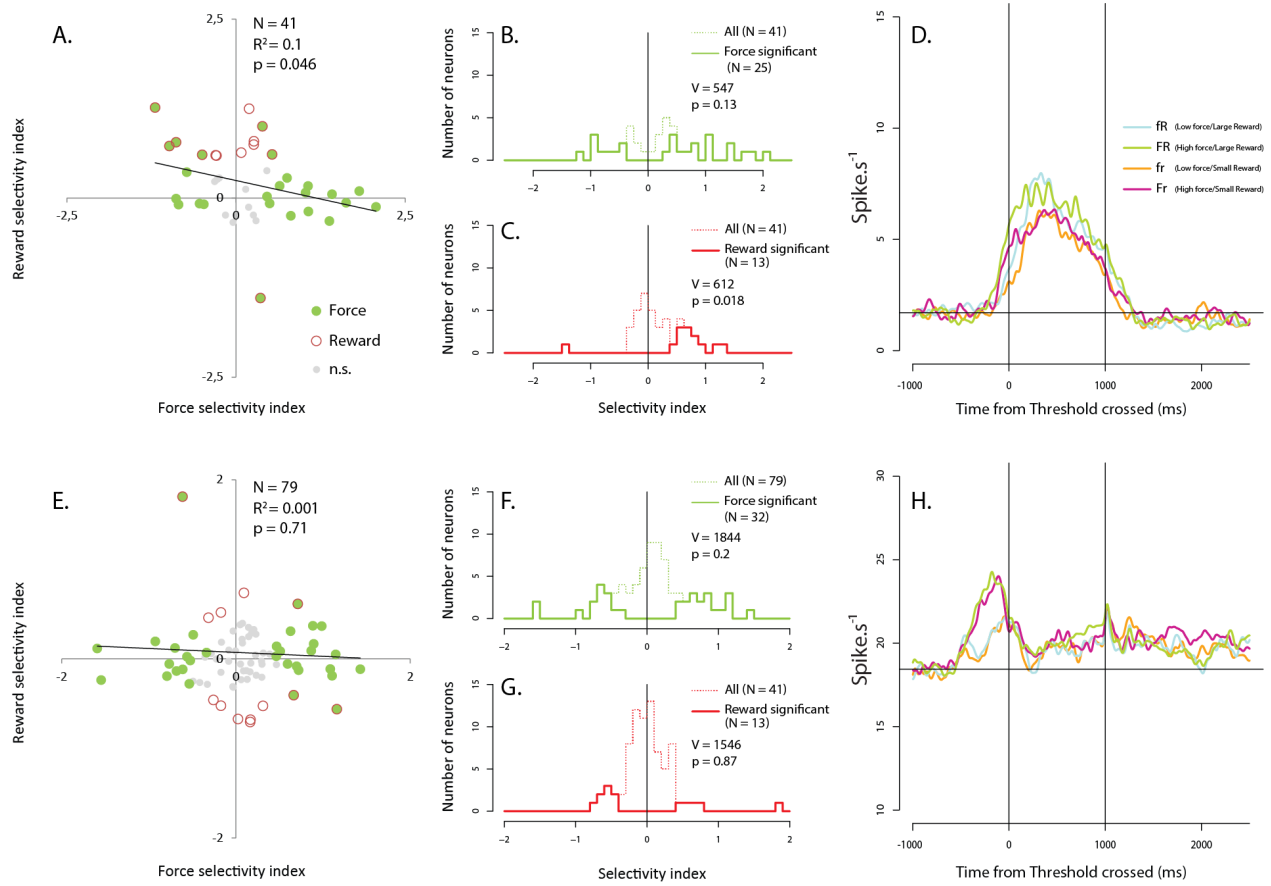


Figure 7. Distributions of the FSIs and RSIs during the holding period of Holding PANs (up) and STN neurons (bottom). Same conventions as in Figure 5. **A, E,** The scatter plots are performed on Holding PANs (N = 41) and the whole population of STN neurons (N = 79). **B, F,** Green solid lines represent the distribution of 25 force modulated Holding PANs (**B**) and 32 force modulated STN neurons (**F**). **C, G,** Red solid lines represent the distribution of 13 reward modulated Holding PANs (**C**) and 13 reward modulated STN neurons (**G**). **D, H,** Average spike-density ($\sigma = 50$) of the whole population of Holding PANs (N = 41) and STN neurons (N = 79).

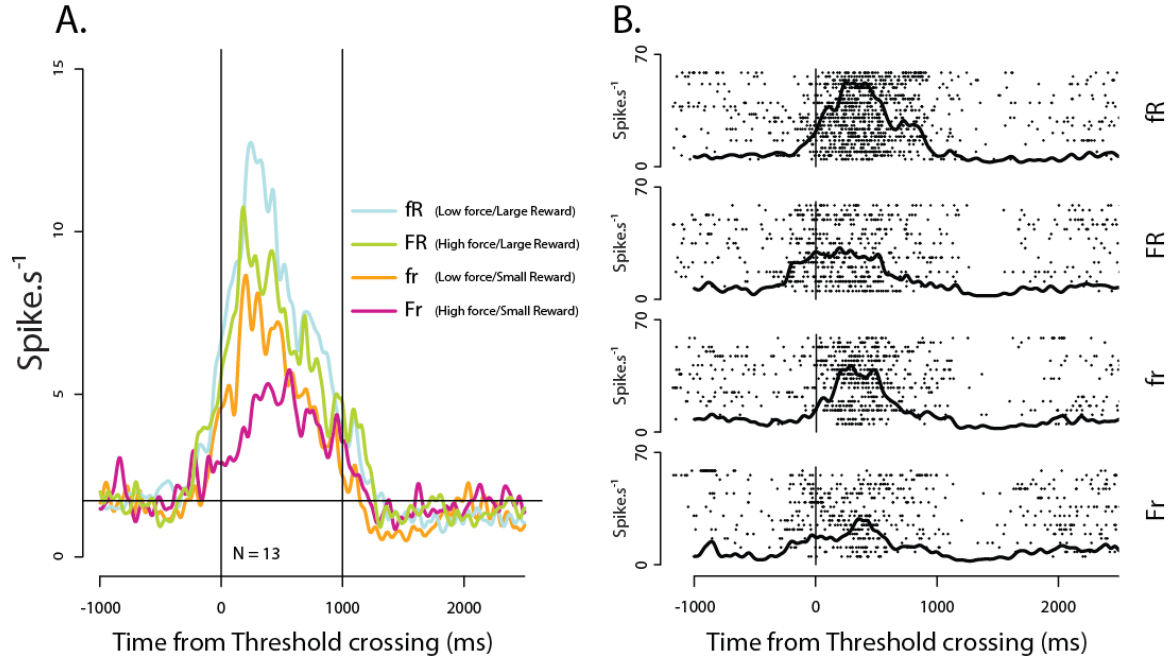


Figure 8. Reward modulated Holding PANs. **A**, Average spike-density of reward modulated neurons ($N = 13$). Same conventions as in Figure 5D. **B**, Raster plots of a Holding PAN with a negative FSI and a positive RSI. Same conventions as in Figure 6C.

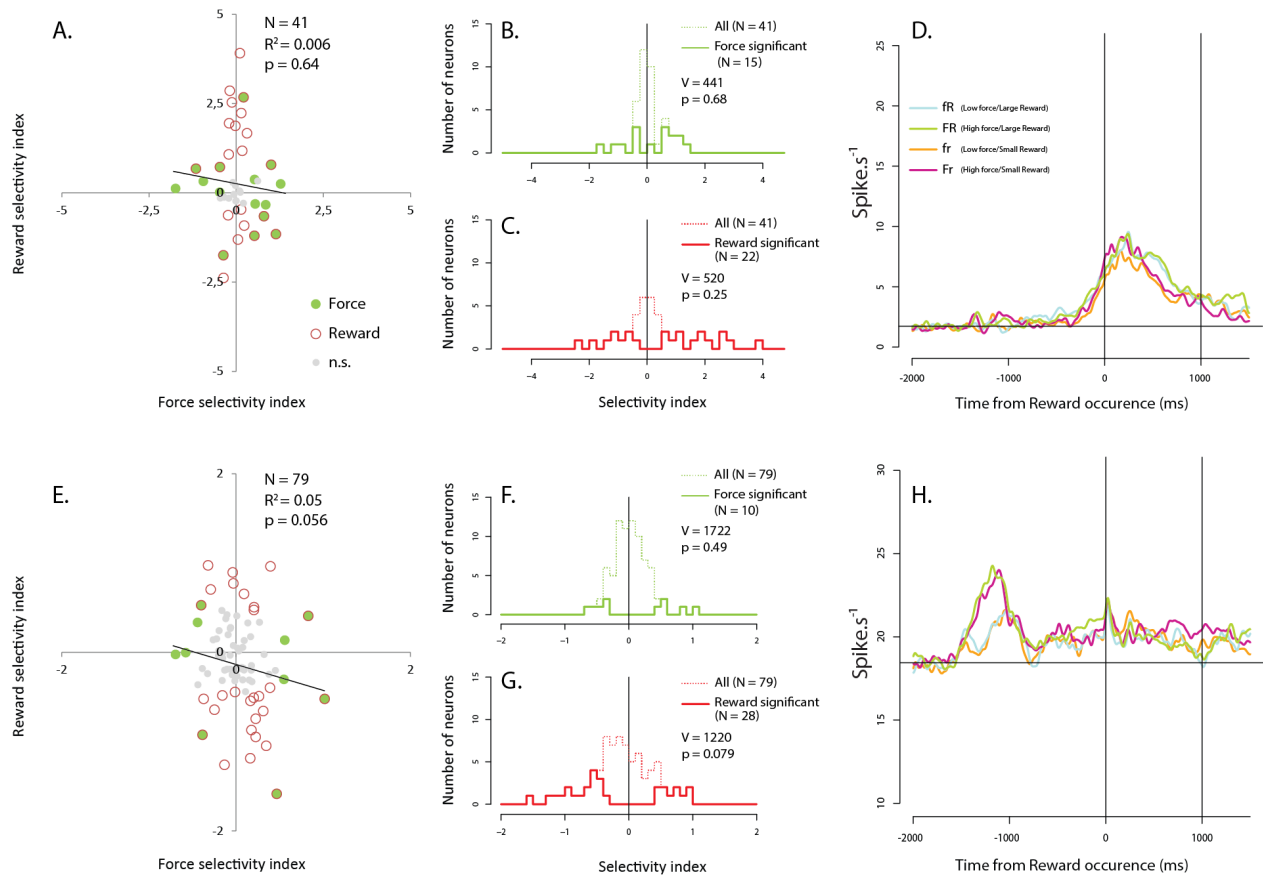


Figure 9. Distributions of the FSIs and RSIs during the post-reward period of Post-reward PANs (up) and STN neurons (bottom). Same conventions as in Figure 5. **A, E,** The scatter plots are performed on Post-reward PANs ($N = 41$) and the whole population of STN neurons ($N = 79$). **B, F,** Green solid lines represent the distribution of 15 force modulated Post-reward PANs (**B**) and 10 force modulated STN neurons (**F**). **C, G,** Red solid lines represent the distribution of 22 reward modulated Post-reward PANs (**C**) and 28 reward modulated STN neurons (**G**). **D, H,** Average spike-density ($\sigma = 50$) of the whole population of Holding PANs ($N = 41$) and STN neurons ($N = 79$).

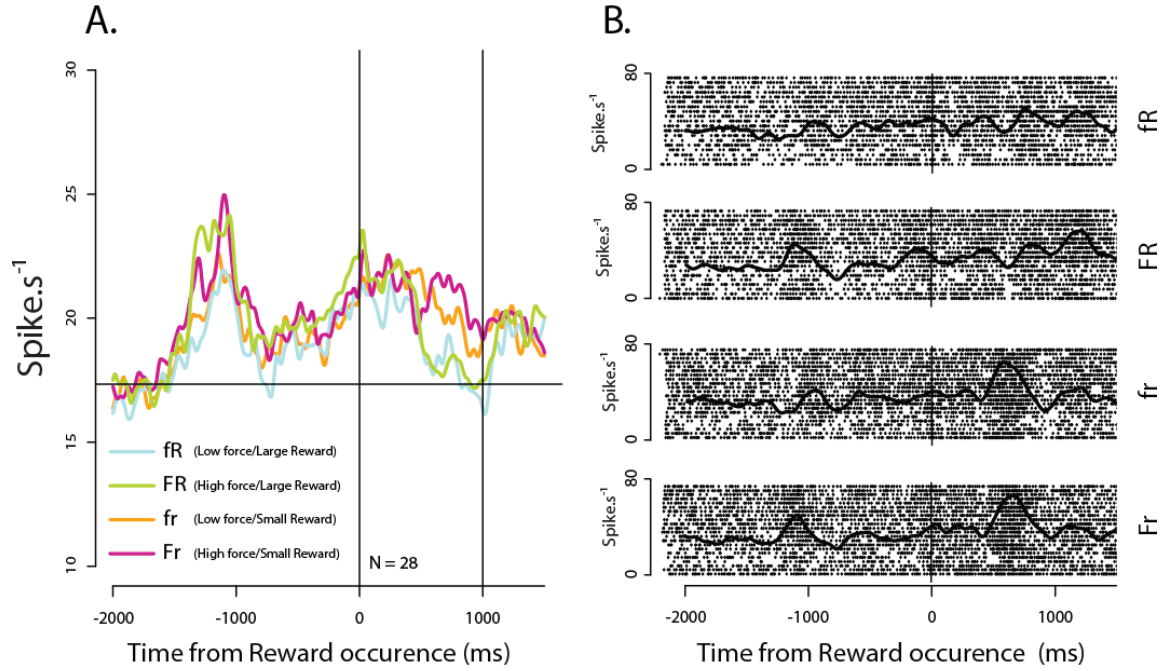


Figure 10. Reward modulated STN neurons during the post-reward period. **A**, Average spike-density of reward modulated neurons ($N = 28$). Same conventions as in Figure 5D. **B**, Raster plots of a STN neuron with a negative RSI. Same conventions as in Figure 6C.

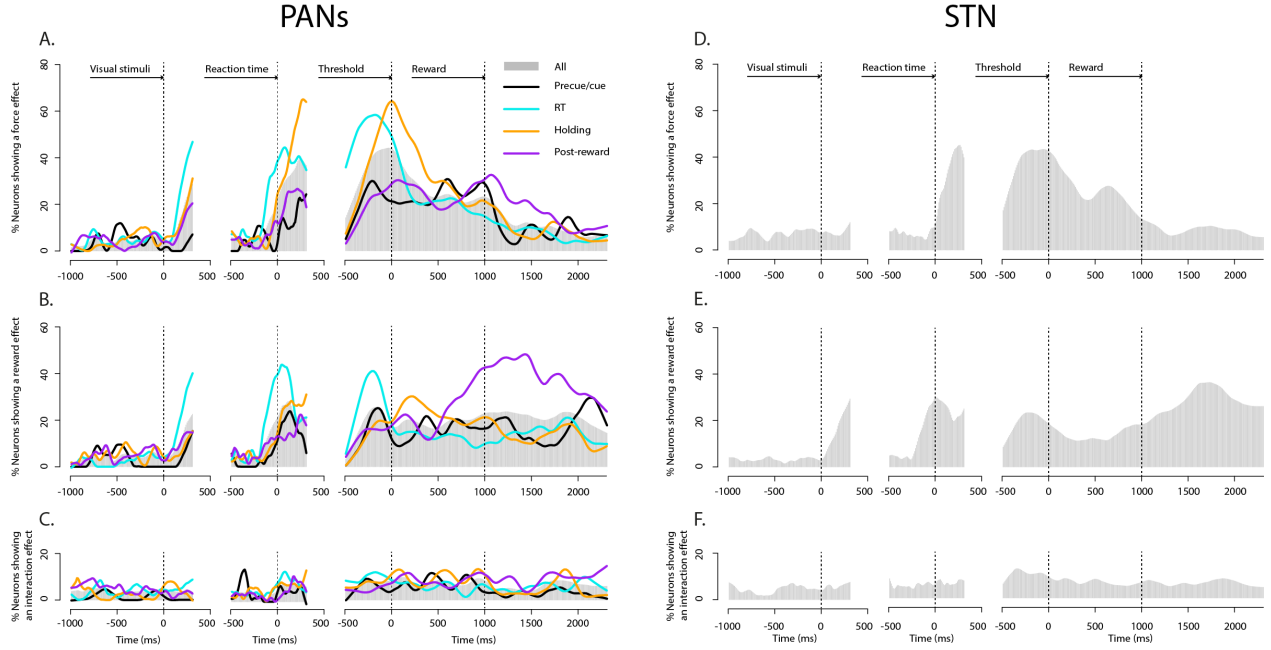


Figure 11. Dynamic analysis of the modulation of PANs (A-C) and of STN neurons (D-F) by force, reward and the interaction between both. The population responses were estimated by counting the number of neurons modulated by the amount of force (A, D), the amount of reward (B, E), and an interaction between both (C, F) in each 200 ms window. The gray histograms in the background represent the whole population of PANs and STN neurons. On the left is represented the window around the occurrence of the visual stimuli (from -1000 ms to +500 ms), on the center the window around the RT (from -500 ms to +500 ms), on the right the window including the Holding and the Post-reward period (from -500 ms before the Holding period to +500 ms after the Post-reward period). In A-C, each color line represents a specific population of PANs (black: Precue/cue; blue: RT; Holding: orange; purple: Post-reward). Each curve was smoothed using the *LOWESS* smoother with a smoother span = 0.1.

		Force effect only	Reward effect only	Force and reward effects	Interaction	Interaction only	Interaction and force effect	Interaction and reward effect	Interaction, force and reward effects	No modulation
PANS	Precue/Cue	0/21 (0%)	0/21 (0%)	0/21 (0%)	0/21 (0%)	0/0	0/0	0/0	0/0	21/21 (100%)
	Reaction time	9/46 (20%)	8/46 (17%)	9/46 (20%)	2/46 (4%)	1/2	0/2	0/2	1/2	18/46 (39%)
	Holding	18/41 (44%)	6/41 (15%)	5/41 (12%)	2/41 (5%)	0/2	0/2	0/2	2/2	10/41 (24%)
	Post-reward	5/41 (12%)	13/41 (32%)	4/41 (10%)	7/41 (17%)	0/7	2/7	1/7	4/7	12/41 (29%)
	All	32/149 (21%)	27/149 (18%)	18/149 (12%)	11/149 (7%)	1/11	2/11	1/11	7/11	61/149 (41%)
STN	Cue-threshold	17/79 (22%)	14/79 (17%)	1/79 (1%)	5/79 (6%)	4/5	1/5	0/5	0/5	37/79 (47%)
	Holding	25/79 (32%)	8/79 (10%)	4/79 (5%)	5/79 (6%)	1/5	3/5	1/5	0/5	42/79 (53%)
	Post-reward	5/79 (6%)	22/79 (28%)	5/79 (6%)	4/79 (5%)	3/4	0/4	1/4	0/4	36/79 (46%)
	At least 1 event	62/79 (78%)								

Table 1. Number of neurons modulated by the force and the reward during the task. Modulation of each subpopulation of PANs (Precue/Cue; Reaction time; Holding; Post-reward) (up) by the amount of force, of reward, both of them independently, or an interaction between them. Modulation of STN neurons (bottom) by the same parameters during the three defined periods of the task (Cue-Threshold; Holding; Post-reward). Each combination of modulation found in neurons modulated by an interaction is detailed in the table.

	PANs		STN	
	FSI	RSI	FSI	RSI
Cue-threshold	∅	↑	↑	↑
Holding	∅ ↑	↑	∅	∅
Post-reward	∅	∅	∅	∅ ↓

Table 2. Summary of the direction of FSIs and RSIs of PANs and STN neurons during the different periods of the task. Zero crossed means an homogeneous distribution, i.e. the same number of positive and negative FSIs or RSIs. The upward arrow indicates a majority of positive FSIs or RSIs and the downward arrow indicates a majority of negative FSIs or RSIs. Black arrow indicates a significant number of modulated neurons in one direction. White arrow indicates a distribution of FSIs or RSIs not centered on zero or a significant number of the total population of neurons in one direction.

II. **ETUDE 2** : Implication des neurones à activité tonique du striatum dans l'encodage de l'effort et de la récompense

A. Objectifs de l'étude

Les TANs (Tonically Active Neurons) constituent une classe d'interneurones présumés cholinergiques répartis dans le striatum de manière homogène. Ces neurones sont connus pour être impliqués dans les processus associés à la récompense et dans l'apprentissage par renforcement. Leur activité est modulée par la prédiction temporelle d'un stimulus conditionné ou d'une récompense, par la probabilité d'occurrence d'une récompense, par la signification affective ou aversive d'un stimulus mais également par le contexte général dans lequel un comportement motivé est appris et mis en place (Aosaki et al., 1994; Apicella et al., 1997; Shimo et Hikosaka, 2001; Ravel et al., 2003; Morris et al., 2004; Yamada et al., 2004; Joshua et al., 2008; Apicella et al., 2009, 2011; Deffains et al., 2010). Des activités en relation avec le mouvement ont plus rarement été décrites (Lee et al., 2006; Benhamou et al., 2014). Le patron spécifique de réponse des TANs se caractérise par une pause suivie ou non d'un rebond dans l'activité neuronale suite à l'occurrence d'un stimulus associé à la récompense ou la récompense elle-même (Aosaki et al., 1994; Apicella et al., 1997; Ravel et al., 2003). Ces deux composantes pourraient avoir une influence différente sur l'activité des neurones de projection. La pause, qui correspondrait à un arrêt du tonus cholinergique dans le striatum, représenterait une fenêtre de plasticité permettant une modulation de l'état d'excitabilité des PANs et donc l'expression des afférences reçues par le striatum (Akins et al., 1990). Le rebond, qui correspondrait à l'inverse à un fort apport en acétylcholine, permettrait une stabilisation de l'état d'excitabilité des neurones efférents et, en conséquence, du comportement en cours (Schulz et Reynolds, 2013).

Le rôle des TANs en relation avec les processus motivationnels a principalement été étudié dans un contexte de conditionnement classique et de tâches modulant la probabilité d'occurrence de la récompense. Leur implication dans une tâche instrumentale complexe dans laquelle des aspects moteurs et liés à la récompense sont modulés doit être approfondi. Nous avons donc étudié l'activité des TANs dans une tâche dans laquelle les stimuli visuels indiquent à l'animal avec certitude quel niveau de force il doit exercer et quelle quantité de récompense il va obtenir au terme de l'action.

B. Analyse de l'activité neuronale

Les TANs ont été identifiés sur la base de leurs caractéristiques électrophysiologiques, leur activité spontanée tonique et régulière et la durée de la phase d'hyper-polarisation de leurs potentiels d'action (Kimura et al., 1984; Apicella et al., 1997). L'analyse des activités neuronales a été réalisée sur le logiciel R en plusieurs étapes. La première étape a été de déterminer des fenêtres d'analyse suivant l'occurrence des stimuli visuels et l'occurrence de la récompense sur la base de l'activité neuronale de la population générale des TANs enregistrés, toutes conditions confondues. Une fenêtre glissante de 100 ms a été déplacée par incréments de 10 ms à partir de l'occurrence des stimuli visuels et de l'occurrence de la récompense, et cela jusqu'à détecter une différence significative par rapport à l'activité basale sur 5 pas consécutifs (t test bilatéral, $p < 0.001$). Le début de la fenêtre d'analyse correspond à la première des 5 fenêtres de 100 ms où la différence a été détectée comme étant significative et la fin de la fenêtre d'analyse correspond à la première des 5 fenêtres de 100 ms où la différence n'est plus détectée comme étant significative. Quatre fenêtres d'analyse, une pour la pause et une pour le rebond à l'occurrence des stimuli et une pour la pause et une pour le rebond à l'occurrence de la récompense, ont été définies et utilisées pour l'ensemble des analyses suivantes (Shimo et Hikosaka, 2001). L'activité de chaque TAN durant chacune de ces 4 périodes a ensuite été analysée (Test du signe de Wilcoxon, $p < 0.05$), toutes conditions confondues afin de quantifier la réponse de ces neurones, par des pauses ou des rebonds, dans notre tâche instrumentale. Enfin, pour chacune de ces fenêtres, une ANOVA ($p < 0.05$) à deux facteurs (quantité de force x quantité de récompense) a été réalisée afin d'étudier l'influence de chacun de ces paramètres sur la réponse des TANs. Le calcul d'indices de sélectivité à la force et à la récompense (Peck et al., 2013) nous a permis de quantifier la force de chacune de ces modulations dans chaque période d'analyse. Une dernière étape dans notre analyse des activités neuronales a été l'étude de l'influence du mouvement de l'animal. Pour cela nous avons répété les analyses précédemment décrites en alignant l'activité neuronale sur le début du mouvement de l'animal.

C. Résultats principaux

Les expériences réalisées dans ce travail portent sur deux animaux. Les données obtenues lors du recueil d'images par IRM confirment que nos enregistrements ont été effectués dans les parties associatives ($N = 138$) et sensori-motrices ($N = 31$) du striatum de nos 2 animaux.

Nos résultats montrent que des populations distinctes de TANs répondent, par une pause et/ou un rebond, à l'occurrence des stimuli visuels et à l'occurrence de la récompense. Les pauses des TANs sont fréquentes mais très peu sensibles aux différentes conditions de notre tâche. En outre, les rebonds, et notamment ceux survenant après l'occurrence des stimuli visuels, sont très sensibles à la quantité de force à développer et à la quantité de récompense à venir. Deux populations distinctes de TANs sont modulées différemment pendant le rebond suivant l'occurrence des stimuli visuels. L'une encode positivement l'information relative à l'effort, *i.e.* les neurones déchargent de manière plus soutenue dans les conditions dans lesquelles l'animal doit exercer une grande force. L'autre encode négativement l'information relative à la récompense, *i.e.* les neurones déchargent de manière plus soutenue dans les conditions dans lesquelles l'animal recevra une petite récompense. De plus, lorsque l'activité de l'ensemble de la population est alignée sur le temps de réaction des animaux, la pause des TANs, bien qu'apparaissant avant le mouvement de l'animal, est plus prononcée. Enfin, certains neurones encodent la quantité de force et de récompense pendant le rebond seulement si leur activité est alignée sur le temps de réaction de l'animal.

Ces résultats suggèrent qu'une population de TANs pourrait encoder les associations stimulus-récompense (neurones dont l'activité est modulée après l'occurrence des stimuli visuels), alors qu'une autre population encoderait et mettrait à jour la valeur de la récompense obtenue (neurones dont l'activité est modulée après l'obtention de la récompense). La pause des TANs pourrait permettre aux neurones de projections striataux (PANs) de modifier leur état d'excitabilité sous l'influence des afférences au striatum alors que le rebond permettrait de stabiliser cet état. La présence d'un rebond de plus grande amplitude dans les conditions grande force ou dans les conditions petite récompense suggèrent que ces neurones pourraient encoder les stimuli visuels les moins attractifs et représenter le coût le plus important pour l'animal et ainsi agir sur l'activité des PANs dans ces circonstances précises. De plus, l'augmentation de

l'intensité de la pause lorsque l'activité des TANs est alignée sur le temps de réaction des animaux par rapport à un alignement sur l'occurrence des stimuli visuels met en évidence une influence du mouvement de l'animal sur l'activité de ces neurones. Il semble donc important de considérer, dans l'étude de l'activité des TANs, leurs modulations d'activité en relation avec les composantes motrices du comportement, et non pas seulement avec les stimuli environnementaux pertinents pour l'animal. Ces neurones pourraient contribuer à potentialiser ou freiner une action en cours d'accomplissement par leur influence sur les neurones de projections.

D. Article 2 : Modulation of tonically active neurons of the monkey striatum by different effort and reward levels.

**Modulation of tonically active neurons of the monkey striatum by
different effort and reward levels.**

Submitted to Journal of Neuroscience

Nougaret S. and Ravel S.

Modulation of tonically active neurons of the monkey striatum by different effort and reward levels.

Simon NOUGARET and Sabrina RAVEL

Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289 CNRS, Aix-Marseille Université, 13005
Marseille, France.

Corresponding author:

Ravel Sabrina

Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289 CNRS, Aix-Marseille Université, 13005
Marseille, France.

Sabrina.Ravel@univ-amu.fr

Abbreviated title: TANs' modulation by effort and reward.

Acknowledgment:

This work was supported by Centre National de la Recherche Scientifique and the Fondation de France (Grant 2008 005902).

We thank Drs Paul Apicella, Christelle Baunez and Janine Simmons for helpful comments and discussions.

ABSTRACT

The role of the basal ganglia in motivational processes has been under scrutiny in recent decades, with increasing evidence from clinical studies of cognitive and motivational deficits in patients with basal ganglia lesions. Tonically active neurons (TANs), presumed to be striatal cholinergic interneurons, could be important actors in integrating and relaying motivational information arising from various modalities. Their multiphasic responses to rewards and to conditioned stimuli associated with reward conferred them a role in limbic processes. They are also modulated by a task's motor aspect. Recent studies suggest they are influenced by the context in which behavioral responses are expressed. To investigate the role of TANs in motor-limbic interaction processes, we recorded 169 TANs in the striatum of two monkeys performing a motivational task, in which they have to develop a variable force to receive different amounts of reward in response to visual stimuli. Our results reveal new features of TANs response properties. First, distinct populations of TANs responded by a pause or a rebound in their activity to the visual cues and the reward itself, with very few neurons combining both pause and rebound. Second, the rebounds after the cues were modulated by effort and reward levels, mainly by a high force or a small reward. Finally, the responses of TANs to the visual cues were largely influenced by the onset of the animal's movement. TANs population and responses could thus play a role in signalling less attractive situations, those with either a high motor demand and/or small reward.

INTRODUCTION

Basal ganglia, and more specifically one of their input structures, the striatum, have been considered to be important for performing and maintaining adapted motivated behaviors. Clinical studies have reported that basal ganglia disorders not only trigger motor, but also cognitive and motivational deficits (Brown et al., 1997; Pessiglione et al., 2006). Tonically active neurons (TANs), presumed to be cholinergic interneurons, are distributed throughout the striatum, and their response properties have generally been described as homogeneous (Apicella, 2002; Adler et al., 2012). TANs are known to be involved in reward-related processes and associative learning. Most studies have shown that their activity is modulated by the temporal prediction of a conditioned stimulus or a reward, their probability of occurrence, and the affective significance of stimuli. Their responses are also modulated by the general context in which learning or the expression of the learned behavior take place (Aosaki et al., 1994 ; Apicella et al., 1997 ; Shimo and Hikosaka, 2001 ; Ravel et al., 2003 ; Morris et al., 2004 ; Yamada et al., 2004 ; Joshua et al., 2008 ; Apicella et al., 2009, 2011 ; Deffains et al., 2010). It has also been reported that the activity of TANs can be modulated by movement in both non-human primates and rodents (Lee et al., 2006; Benhamou et al., 2014). The responses of TANs classically consist of a pause followed by a rebound in activity; sometimes preceded by a short initial increase. TANs could, in turn, modulate the activity of PANs, the striatal projection neurons, by a modification of their excitability state during the pause displayed by TANs in relation with stimuli associated with reward or reward itself, resulting in a time window during which other afferences could be expressed (Akins et al., 1990). PANs responses show various modulations in relation to movement, reward, or reward expectancy, depending on their location in the striatum (Hikosaka et al., 1989; Crutcher and Alexander, 1990; Apicella et al., 1991). Thus, TANs could potentially participate in motor, cognitive and/or motivational processes, directly or indirectly via the PANs.

The role of TANs in motivational processes has been mainly studied in the context of classical conditioning or instrumental tasks in which the reward has been manipulated, in its occurrence or size for instance, but very little attention has been devoted to their response properties in more complex tasks modulating both motor and reward aspects.

However, in day to day life, animals and humans must often apply different levels of effort to achieve variable quantities of reward. To investigate this situation, we have studied the activity of TANs in a single experimental protocol in which visual cues provide information about both required effort and expected reward.

MATERIAL AND METHODS

Animal and apparatus

Two male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), weighing 8 and 7 kg at the beginning of the experiments (Monkeys M and Y respectively), were trained to exert and maintain a force on a lever in response to visual stimuli to receive a liquid reward. All experimental procedures were in compliance with the National Institutes of Health's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the French laws on animal experimentation, and the European Directive on the protection of animals used for scientific purposes.

Behavioral procedures

The monkeys were seated in a Plexiglas primate chair and faced a panel supporting a 17-inch screen on which visual stimuli could be presented. The screen was positioned 18 cm from the monkey; a lever equipped with strain gauges in the lower part of the panel was positioned at waist level. A sliding door at the front of the primate chair could be opened to allow the animal to position his hand on the lever. The liquid reward (apple sauce diluted with water) was delivered via a metal spout positioned directly in front of the monkey's mouth. The liquid was delivered through a solenoid valve located outside the recording room.

The trial structure is illustrated in Figure 1A. At the beginning of each trial, the monkey had to develop a basal pressing force on the lever, between 0 and 20% of the maximal force, defined experimentally at 900 grams based on the capabilities of the animals, during a 1-sec preparatory period. After this period, two visual stimuli, a green one and a red one, each being either a filled circle or filled square, were presented vertically in the center of the screen. The shape of the green stimulus indicated the amount of force the animals had to develop on the lever ; that of the red stimulus indicated the amount of the upcoming reward. A green filled circle indicated that the animals had to develop a force between 20 and 55% of the maximal force (180 g to 495 g; "low

force”, ”f”); a green filled square, a force between 55 and 90% of the maximal force (495 g to 810 g; “high force”, ”F”). In the same way, a red filled circle indicated to the animals that the reward delivered would be small (0.3 ml of water; “small reward”, ”r”) ; it would be large (1.2 ml of water; “large reward”, ”R”) if a filled red square were displayed. The four possible combinations of visual stimuli (fr, fR, Fr, FR) set the 4 different conditions of the task. In response to these stimuli, monkeys had to increase their pressing force on the lever to reach the required force in a period shorter than 1 second (maximal reaction time), and hold this force for 1 second (holding time) to receive the reward. For each correct trial, monkeys were rewarded with the small or large reward according to the shape of the red stimuli. Both visual stimuli were extinguished as soon as the reward was delivered. To monitor force, monkeys were helped by visual feedback, a vertical rectangle representing the range of the required force located just below the visual stimuli. In this rectangle, a white cursor indicated in real time the force developed on the lever when in the required force range. After receiving the reward, the monkeys returned to a basal pressing force in preparation for the next trial, which did not begin until the total duration of the current trial (4.5 s) had elapsed.

There were 3 different cases in which a trial was considered as failed and no reward given. First, trials in which the required force was not reached within a 1-sec period were considered omission errors. Secondly, trials in which the required force was not held for at least 1 second (holding time) were considered holding errors. Last, trials in which the force developed was greater than the upper limit of the required force (495 g and 810 g respectively for the low and the high forces) were considered threshold errors. Both holding and threshold errors were considered as execution errors. After an error, a correction trial ensued : the same association of visual stimuli was presented again to the monkeys until they performed the trial correctly. Moreover, trials in which the monkeys began to increase their pressing force on the lever within 100 ms after the occurrence of the visual stimuli were considered as anticipations and were excluded from analysis.

Before the electrophysiological recordings began, the monkeys were extensively trained (4 to 6 months) until a performance threshold of 80% correct trials was achieved, in which the preparatory period, the maximal reaction time and the holding time were all of 1 second. In each recording session, the four different combinations of visual stimuli were presented

pseudorandomly, from trial to trial. The first trial of a session was randomly chosen from a list of trials where each condition was present in the same proportion. If trials were performed correctly, the same visual stimuli were not presented more than 3 times sequentially.

Surgery

Initial anesthesia was administered by an intramuscular injection of Ketamine (10 mg/kg) and Xylazine (0.5 mg/kg), followed by deep anesthesia induced by isoflurane. A polyether ether ketone recording chamber (19 mm inner diameter) was implanted over the left hemisphere. Recording chambers in both monkeys were positioned with a 20°-angle laterally in the coronal plane. The targeted stereotaxic coordinates, relative to ear bars, were as follows: Monkey M: anterior: 18 mm, lateral: 16 mm; Monkey Y: anterior: 14mm, lateral: 16mm, based on the atlas of Saleem and Logothetis (2007). During the same surgery two titanium cylinders were embedded in the orthopedic cement (Palacos® with gentamycin) and fixed to the skull with titanium orthopedic bone screws for subsequent head restraint during neuronal recordings. Following surgery, monkeys were given antibiotics (Marbocyl, 2 mg/kg) and analgesics (Tolfedine, 4 mg/kg) on the day of the surgery and for the following 4 days. The recording chamber was filled with an antibiotic solution (Marbocyl, 2 mg/ml), and sealed with a removable cap.

Electrophysiological recordings

While the monkeys were performing the task, with head immobilization, extracellular activity of single neurons was recorded with custom made glass-insulated tungsten microelectrodes based on the technique of Merrill and Ainsworth (1972). To record from the basal ganglia structures, a stainless steel guide tube (diameter: 0.6 mm) was lowered below the surface of the dura, the microelectrode was passed inside the guide and was advanced using a manual hydrolic microdrive (M096, Narishige, Tokyo, Japan). The microelectrode was connected to a pre-amplifier located in close proximity to the microdrive. The neuronal signal was then amplified 5,000 times, filtered at 0.3-1.5 kHz and converted to digital pulses through a window discriminator (Neurolog, Digitimer, Hertfordshire, UK). The presentation of visual stimuli, the force developed by the animal, the delivery of the reward, and digital pulses from neuronal activity were controlled by a computer using custom-designed software written in LabVIEW (LabVIEW, National Instrument, Austin, USA).

The recording electrode was lowered to isolate neurons while the monkey performed the task. We isolated single neurons by continuously monitoring the waveform of the recorded neuronal impulses on an oscilloscope. Tonic striatal neurons were distinguished on the basis of their spontaneous firing rate and the duration of their spikes (Kimura et al. 1984; Apicella et al. 1997). The activity of the first well-isolated neuron in a trajectory was recorded for at least ten trials per condition. After recording from a TAN, the electrode was moved forward until another TAN was encountered. Data from all TANs recorded were included in analyses.

Localization of recordings

To assess the localization of our recordings, we obtained a high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) scan for each monkey with electrodes positioned (5 for monkey M and 6 for monkey Y) in trajectories on which we recorded TANs. Based on the localization of the tip of these electrodes, we extrapolated the inferior/superior, anterior/posterior, and medial/lateral position of each recorded neuron to generate a three-dimensional reconstruction using Brainsight software (Brainsight, Rogue Research, Quebec, Canada) (Figure 1B).

Data Analyses

All data analyses were performed using conventional statistical procedures with the R statistical computing environment (R Development Core Team, 2011).

Behavioral analyses

Reaction times (RTs), which were the times between the onset of the visual stimuli and the time at which the monkey started to increase his pressing force on the lever, were measured only for correct trials. RTs were changed into z-scores for normalization purposes, and a 2-way ANOVA was performed with required force and expected reward as the 2 factors. Error rates (i.e. the total number of errors performed in a condition divided by the total number of trials (both correct and error trials) performed in this condition) were calculated and compared with a Pearson's Chi-squared test. Each p-value was corrected by the Bonferroni correction and differences considered as significant when $p < 0.0083$ ($0.05/6$, 6 possible comparisons). In each condition, the proportion of omission and execution errors was determined by dividing the number of one type of error (execution or omission) by the total number of errors in this

condition. Acceptance level was computed by dividing the total number of trials the animal accepted to perform in a given condition (correct trial + holding and threshold errors) by the total number of trials performed in this condition. This acceptance level reflects the choice of the animal to perform or not the task based on the levels of force and reward.

Electrophysiological analyses

Electrophysiological data were analyzed only for correct trials performed during the recording sessions.

Determination of response periods

TANs responses to rewarding stimuli have been previously described as being mainly multiphasic, with a pause followed by a rebound (Aosaki et al., 1995 ; Apicella et al., 1997, Ravel et al., 1999). This biphasic response could rarely be preceded by a short initial excitation. Thus, we will focus on the classically described pause and rebound in the following analyses. To evaluate statistically the responses to the occurrence of the cues and the reward, we set unique test windows for all recorded TANs, and for each TAN, we counted the number of spikes within these windows for each trial. The test windows were determined on the basis of the population histogram aligned on cues and reward onsets averaged across all recorded TANs, using the following procedure (based on Shimo and Hikosaka, 2001). A sliding time window with a duration of 100 ms was moved in 10 ms steps starting at the onset of the cue, for the cue responses, and starting at the occurrence of the reward, for reward responses. We established 4 test windows, two for the decrease of TANs activity after cue and reward occurrence and two for the rebound increase. The sliding window was moved until the averaged firing rate within the window was significantly different from the baseline firing rate (within a 900ms window before the occurrence of the cues) for five consecutive steps (two-tailed t test, $p < 0.001$). For detection of a decrease in the firing rate, these significant differences had to be combined with a negative t -value and for detection of an increase in the firing rate, with a positive t -value. The onset of the test windows were taken to be the beginning of the window that was the earliest among the five consecutive steps. The 100 ms window was further moved until the averaged firing rate was not significantly different from the baseline firing rate or the t -value was no longer of the same sign

for five consecutive steps. The offset of the test windows were taken to be the beginning of the window that was the earliest among the five consecutive steps.

Presence or absence of cue responses

We then determined whether each TAN showed a response. For each trial, we calculated the response firing rate in the 4 test windows (converted from the spike count within the window) and the baseline firing rate in the control window (900 ms period before onset of the cues). If the difference between the response and the baseline firing rate was statistically significant (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$), it was judged that the TAN showed a response during this window. For the two windows targeting the decrease of TANs activity, it was verified that significant responses corresponded to decreases of the firing rate. For the two windows targeting the increases of TANs activity, it was also verified that significant responses were increases of the firing rate.

Force and reward selectivity

To examine the force and reward sensitivities of TANs, we performed a 2-way ANOVA on the spike-count of each of the 4 determined response periods. We used the amount of force and the amount of reward as the two factors. We considered a TAN as modulated by the amount of force during a period if the p-value “force” of the ANOVA was < 0.05 in this period. In the same way, a TAN was considered as modulated by the amount of reward in a period if the p-value “reward” of the ANOVA was < 0.05 in this period. Finally, a TAN was considered as modulated by an interaction between the amount of force and the amount of reward in a period if the p-value “interaction” of the ANOVA was < 0.05 in this period. This analysis was performed on the entire population of TANs, not only those categorized as responsive, to avoid omission of non-responsive TANs that could nevertheless be sensitive to the amount of a force and/or reward.

For each neuron and each period, we estimated a force selectivity index (FSI) and a reward selectivity index (RSI) to determine the weight of these modulations based on the firing rate for pairs of conditions with a common factor (same reward or same force)(Peck et al. 2013). For each selectivity index (SI), we computed $SI = (\mu_1 - \mu_2) / \sqrt{((SS_1 + SS_2) / (df_1 + df_2))}$ where μ_x was the the firing rate during a given period and the firing rate during the baseline, SS_x was the sum of

squares and df_x was the degree of freedom (number of trials – 1) for each pair of conditions described below. To calculate the FSI, we compared the neuronal activity during trials in the high force conditions (Fr and FR) to the neuronal activity during trials in the low force conditions (fr and fR). In the same way, to calculate the RSI, we compared, in the same periods, the neuronal activity during trials in the large reward conditions (fR and FR) with the neuronal activity during trials in the small reward conditions (fr and Fr). An index superior to zero indicated, for the force, a stronger modulation in the high force conditions, and for the reward, a stronger modulation in the large reward conditions. Similarly, an index inferior to zero indicated, for the force, a stronger modulation in the low force conditions, and for the reward, a stronger modulation in the small reward conditions.

Relation to reaction time (RT)

To investigate the influence of the RT on the neuronal responses, we performed the same series of analysis as described previously with the neuronal activity aligned on the RT of the animals. We successively defined a period of decrease and increase of activity around the RT, determined whether each TAN showed a pause or a rebound and examined the force and reward sensitivities of each TAN when its activity was aligned on the RT. To compare the amplitude of the response period of the whole population of TANs aligned on the occurrence of the visual stimuli vs aligned on the reaction time, a two-tailed t-test was performed between the average firing rates of each significant bin defining the test window aligned on the cues vs each significant bin defining the test window aligned on the reaction times.

RESULTS

Behavioral results

Modulation of the behavioral responses by the force required and the expected reward size

Behavioral analyses were performed on data collected during the recordings of 169 TANs (81 from monkey M and 88 from monkey Y).

Reaction times

Average reaction times (RTs) to reach the required force threshold after the occurrence of visual stimuli were computed from the correct trials only (7480 from monkey M and 8468 from monkey Y). RTs were significantly shorter in the large reward conditions than in the small reward ones in monkey M (2-way ANOVA on RT z-score, $p_{\text{reward}} = 7.97 \cdot 10^{-15}$, $F = 60.59$), and we observed a trend of RTs to be shorter during the high force conditions than during the low force ones in this monkey (2-way ANOVA on RT z-score, $p_{\text{force}} = 0.065$, $F = 3.40$) (Figure 2A). There was no significant difference among the RTs of monkey Y (Figure 2E).

Error rates.

Error rates (ERs) were computed from the total number of trials performed by the animals (9115 from monkey M and 10221 from monkey Y), including correct and error trials. The ERs were significantly higher in the small reward than large reward conditions for the same force developed (low force: $p = 3.27 \cdot 10^{-14}$ and $1.44 \cdot 10^{-17}$, $\chi^2 = 57.57$ and 72.79 for monkeys M and Y respectively; high force: $p = 5.43 \cdot 10^{-43}$ and $1.49 \cdot 10^{-31}$, $\chi^2 = 188.94$ and 136.57 for monkeys M and Y respectively) (Figures 2B, 2F). Moreover, for the same expected reward, the ERs were significantly higher in the high than low force conditions (small reward: $p = 8.05 \cdot 10^{-53}$ and 0.00058 , $\chi^2 = 233.99$ and 11.85 for monkeys M and Y respectively; large reward: $p = 9.28 \cdot 10^{-21}$, $\chi^2 = 87.31$ for monkey M, non-significant for monkey Y).

Acceptance level.

For each monkey, we ranked the level of motivation in each of the 4 conditions by computing an acceptance level from the number of omission errors. For both monkeys, the 4 conditions could be ranked in the same order of preference: Low force/High reward (fR); High force/High reward (FR); Low force/Small reward (fr); High force/Small reward (Fr) (Figures 2C, 2G). In both monkeys, the amount of reward seemed to be more important than the level of effort in the decision of animals to perform the task. In the fR condition, monkeys performed the action in 99.3% (Monkey M) and 97.6% (Monkey Y) of trials presented to them. On the contrary, in the Fr conditions, monkeys performed the action in 82.4% (Monkey M) and 83.7% (Monkey Y) of trials. For both monkeys, « intermediate conditions » (FR and fr) were ranked following the same

order: they accepted FR trials more frequently (97% for Monkey M and 95.3% for Monkey Y) than fr trials (92% for Monkey M and 94.7% for Monkey Y). The relatively low level of acceptance in the Fr condition suggests that a higher effort and smaller amount of reward are perceived by the animals as being associated with a negative motivational value.

Figures 2D, 2H represent the average force developed by each monkey in the four conditions and shows that the monkeys did not modulate their force on the lever as a function of the expected reward.

Electrophysiological Results

Localization of the recordings

One-hundred and sixty-nine neurons were localized to the striatum and identified as TANs. In the antero/posterior plane from the anterior commissure (AC), neurons were recorded from AC-3 to AC+6 and AC-2 to AC+3, for monkey M and monkey Y respectively. For Monkey M, only 1 neuron was recorded in AC-3 and none in AC-2, these 2 antero-posterior planes are not illustrated on Figure 1B. Neurons from AC+1 and posterior locations located in the putamen were considered as located in the sensorimotor part of the striatum. Neurons from AC+1 and posterior locations located in the caudate nucleus and all neurons anterior to AC +1 were considered as located in the associative part of the striatum (Parent and Hazrati, 1995).

All recorded neurons were located in the associative (138 neurons, 81.7%) and the sensorimotor (31 neurons, 18.3%) parts of the striatum ; we did not investigate the ventral striatum. No obvious difference between each population of neurons during the defined periods of analysis in the encoding of the force and the reward was found. Neurons with positive and negative FSI and RSI were intermixed throughout the regions of the striatum from which we recorded.

Response of TANs to motivational relevant stimuli and to reward

We recorded from 169 TANs in 2 monkeys. The firing rate of TANs was 6.01 ± 1.1 (mean \pm SD; $n = 169$) ranging from 2.7 to 9.1 spikes.sec⁻¹.

Most TANs responded to motivationally relevant visual stimuli (called “cues” in the following text) while the monkeys performed the instrumental task. Based on the population histogram aligned on the cues onset (Figure 3A), a significant decrease (called “pause” in the following text) in TANs activity after the occurrence of the cues was found between 60 and 280 ms. A significant increase (called “rebound” in the following text) occurred between 300 ms and 530 ms. Following the same procedure for the reward occurrence (Figure 3B), the pause in TANs activity was found between 20 and 280 ms and the rebound occurred between 450 and 610 ms. In response to cues and reward, no significant difference in the number of neurons showing a pause ($\chi^2 = 1.85$, $p = 0.17$ for cues, $\chi^2 = 0$, $p = 1$ for reward) and in the number of neurons showing a rebound ($\chi^2 = 3.42$, $p = 0.06$ for cues, $\chi^2 = 0.49$, $p = 0.49$ for reward) was found between the two monkeys. Consequently, data from monkey M and monkey Y were pooled for further analyses of cues and reward responses. The majority of TANs (92/169, 54%) showed a modulation of their activity in response to the cues: 33% (57/169) showed a pause, 34% (58/169) a rebound, and 14% (23/169) showed a pause followed by a rebound.

The majority of TANs (98/169, 58%) showed a modulation of their activity in response to the reward. The population of TANs showing a pause (67/169, 40%) was larger than that showing a rebound (47/169, 28%, $\chi^2 = 4.78$, $p = 0.029$). Nine percent (16/169) showed a pause followed by a rebound. There was no significant difference between the number of responses to the cues and to the reward ($\chi^2 = 0.30$, $p = 0.58$), for both pauses ($\chi^2 = 1.03$, $p = 0.31$) and rebound ($\chi^2 = 1.38$, $p = 0.24$).

We then examined which neurons showing a response to the cues continued to respond at the reward occurrence and which neurons showed selective responses to relevant stimuli or to the reward itself. We found that neurons showing a significant pause in their firing rate responded more selectively to the cues or to the reward. Neurons responding by a pause to the cues ($n = 57$) did not usually respond by a pause to the reward ($n = 19$; $\chi^2 = 11.37$, $p = 0.0007$); neurons responding by a pause to the reward ($n = 67$) did not show a pause at cue occurrence ($n = 19$, $\chi^2 = 13.4$, $p = 1.31 \cdot 10^{-6}$). In the same way, neurons showing a significant rebound responded more selectively to the cues or to the reward. Neurons responding by a rebound to the cues ($n = 58$) did not usually respond by a rebound to the reward ($n = 18$, $\chi^2 = 15.21$, $p = 9.63 \cdot 10^{-5}$); most neurons

responding by a rebound to the reward ($n = 47$) did not show a rebound at cues' occurrence ($n = 18$, $\chi^2 = 4.26$, $p = 0.039$). All the distributions are presented in Table 1.

In summary, in our task, TANs did not respond preferentially to the cues or the reward but were usually selective for one event. After the occurrence of the cues, we observed an equivalent number of neurons showing a pause or a rebound, whereas after the reward occurrence, the predominant response was a pause.

Modulation of TANs activity by the amounts of force and reward

A 2-way ANOVA on the spike count within each of the 4 determined response periods was performed. For better reading, a modulation of the neuronal activity by the amount of force will be called a “force effect” and a modulation by the amount of reward a “reward effect”. All neurons, not only those categorized as responsive, were taken into account to include neurons that would respond in only 2 conditions and show a modulation by the amount of force or reward but might not be considered as responsive if all conditions were combined. After the occurrence of the cues, only 12% (21/169) of TANs showed a modulation during the pause: only 4% (7/169) showed a force effect, 3% (6/169) a reward effect and 5% (8/169) an interaction effect. Conversely, during the rebound after the occurrence of the cue, we observed a strong modulation of the neuronal activity with 37% (62/169) of TANs modulated. Surprisingly, we observed a similar proportion of TANs showing a reward effect (29/169, 17%) and a force effect (34/169, 20%). In few cases, TANs showed an interaction effect (10/169, 6%) usually associated with a force or reward main effect (7/169, 4%). We noticed that very few neurons showed both force and reward main effects (4/169, 1%), suggesting that these types of information were encoded by different neurons. Figure 3 shows two examples of neurons illustrating the force effect (Figure 3C) and the reward effect (Figure 3D) during this period. The neuron in Figure 3C has more pronounced pauses and rebounds in the high force conditions (FR and Fr) compared to the low force conditions (fR and fr), while the neuron in Figure 3D shows a stronger rebound in the small reward conditions (Fr and fr) than in the large reward ones (fR and FR).

After the reward occurrence, 24% (40/169) of TANs showed a modulation during the pause: 7% (12/169) showed a force effect, 11% (18/169) a reward effect and 9% (15/169) an interaction effect. Only 10% (4/40) of the modulated neurons showed a combination of two of the three

effects (force, reward and/or interaction). Figure 3E shows an example of neuron with an interaction effect during the pause following the reward occurrence. This neuron shows a stronger response in the FR condition compared to the fR condition and does not respond in fr and Fr conditions. During the rebound after the reward occurrence, 25% (43/169) showed a modulation. A larger proportion of neurons showed a reward effect (26/169, 15%) than a force effect (12/169, 7%) ($\chi^2 = 5.01$, $p = 0.025$) or an interaction effect (9/169, $\chi^2 = 8.16$, $p = 0.004$). Only 9% (4/43) of the modulated neurons showed a combination of two of the three effects (force, reward and/or interaction). Figure 3F shows an example of neuron with a reward effect during the rebound following the reward occurrence, with a stronger rebound in the small reward conditions (fr/Fr) compared to the large ones (fR/FR).

Weight and direction of activity modulation by force and reward after the occurrence of the cues and the reward

A force selectivity index (FSI) and a reward selectivity index (RSI) were estimated for each neuron in each period (see “Materials and Methods”). During the pause following the occurrence of the cues, the small number of significant neurons did not allow us to test the direction of these modulations. During the rebound following the occurrence of the cues, more force modulated neurons exhibited a positive FSI than a negative one (79% versus 21%, $N=34$, mean = 0.36, $\chi^2 = 21.2$, $p < 0.001$) (Figure 4A). Additionally, during the same period, more reward modulated neurons exhibited a negative RSI than a positive one (76% versus 24%, $N=29$, mean = -0.38, $\chi^2 = 13.5$, $p < 0.001$). Only 4 neurons were part of the two populations (positive FSI and negative RSI), supporting the idea that force and reward information was integrated by different populations of neurons during the rebound in neuronal activity (Figure 4C and D). One population encoded only the force information carried by the cues when the force to exert on the lever, the cost of the action, was high (Figure 4C). The other population encoded only the reward information carried by the cues when the expected reward, the benefit of the action, was small (Figure 4D).

During the pause following the reward occurrence, 83% (10/12) of TANs modulated by the amount of force exhibited a negative FSI against only 17% (2/12) exhibiting a positive FSI (mean = -0.45, $\chi^2 = 8.17$, $p = 0.0043$). During the same period, similar proportions of neurons modulated by the amount of reward exhibited a negative RSI (8/18, 44%) and a positive one (10/18, 56%).

Only 2 neurons were included in both populations. During the rebound following the reward occurrence, a similar proportion of neurons modulated by the amount of force exhibited a positive FSI (5/12, 42%) and a negative FSI (7/12, 58%), whereas most of the neurons modulated by the amount of reward exhibited a negative RSI (20/26, 77%) and few a positive one (6/26, 23%) (mean = -0.28, $\chi^2 = 13$, $p < 0.001$). The positive encoding of the amount of force during the rebound following the cues and the negative encoding of the amount of force during the pause following the reward were found in separate neuronal populations. Only 1 neuron was included in both groups (Figure 4B). In contrast, of the 26 neurons showing a reward effect during the rebound following the reward occurrence, 11 (42%) showed this modulation following the occurrence of the cues as well.

Influence of the reaction time on the activity of TANs

Response period time-locked on the reaction time

We observed an influence of the performance of the animal on the cue responses of TANs (Figure 5A). Aligned on the reaction time of the monkeys, the significant decrease of TANs activity was found between -190 and -10 ms. This pause had a shorter duration than that found when the activity was aligned on the cues; it was also more pronounced when the activity was aligned on RT (mean = 5.14 Hz ; minimal frequency = 4.52 Hz) than on cues occurrence (mean = 5.42 Hz ; minimal frequency = 5.07 Hz) ($t = -2.23$; $p = 0.036$) (Figure 5B). When aligned on RT, the significant increase of TANs activity was found between 0 and 250 ms. The size of the rebound was found to be similar if aligned on the reaction time of the animals (mean = 6.64 Hz ; maximal frequency = 7.16 Hz) or aligned on the occurrence of the cues (mean = 6.60 Hz ; maximal frequency : 6.87 Hz) ($t = 0.54$; $p = 0.59$) (Figure 5B). However we observed that, when the neuronal activity was time-locked to RT, the beginning of the rebound corresponded exactly to the beginning of the movement of the animals.

Number of responsive neurons time-locked to the reaction time

The analysis of the activity of TANs time-locked to RT revealed that 57% of the recorded neurons (96/169) showed a significant pause in their activity in relation to RT. This proportion of neurons was higher than that observed when the activity was aligned on the occurrence of the

cues (96/169 vs 57/169, $\chi^2 = 17.24$, $p = 3.29 \cdot 10^{-5}$). Among these neurons, half of them (48/96, 50%) showed a pause in their activity only if the electrophysiological signal was time-locked to RT. In contrast, among the neurons showing a pause when their activity was aligned on the cues, 16% (9/57) showed a pause only if their activity was time-locked to the cues. Consequently, in 48 neurons, the pause was detected in both cases. Among these neurons, the pause was more pronounced when the activity was time-locked to RT in 34 neurons (71%) and to cues occurrence in 14 neurons (29%) ($\chi^2 = 15.04$, $p = 0.0001$). Considering the latency of the pause, which occurred before the initiation of the movement, it could not be concluded that this response was triggered by the force-generating movement. However, considering the higher number of responses detected and the higher magnitude of the responses, it seems that the pause of TANs was largely under the influence of the RT.

When the rebound was time-locked to RT, 39% (66/169) of the recorded neurons showed a rebound in their activity, versus 33% (58/169) when the activity was aligned on the cues ($\chi^2 = 0.62$, $p = 0.43$). Among these neurons, only 13/66 (20%) showed a rebound in their activity only if it was time-locked to RT, and 9% (5/58) only if it was aligned on the occurrence of the cues. Consequently, in 53 (%) neurons, the rebound was detected in both cases. Among these neurons, the rebound was greater when the activity was time-locked to RT in 27 neurons (51%) and to cue occurrence in 26 neurons (49%). Consequently, compared to the pause, the rebound seemed to be less influenced by the RT.

Influence of the reaction time on the force and reward selectivity index

The distributions of the FSIs and the RSIs were compared when the rebound in the activity of TANs was aligned on cue occurrence or time-locked to reaction time. 18/34 neurons (53%) were modulated by the amount of force for both alignments. The activity of 16 additional neurons was modulated only when their activity was aligned on the RT. On the 18 neurons modulated by the amount of force in both cases, 12 (67%) neurons showed a higher FSI with their activity time-locked to the RT and 6 neurons when their activity was time-locked to cue occurrence (Figure 5C). There were no differences in the distribution of the FSIs between these two populations. In both cases, the majority of TANs were more modulated in the high force conditions (Time-locked to cues: mean = 0.36; time-locked to RT: mean = 0.43). Consequently, one population of TANs seemed to encode the information related to the effort to develop force independently of the

movement initiated by the animal. Another group of TANs showed significant or larger modulations when aligned to RT.

Seventeen out of twenty-nine neurons (59%) were modulated by the amount of reward for both alignments. The activity of 16 additional neurons was modulated only when their activity was aligned to the RT. Of the 17 neurons modulated by the amount of reward in both cases, 10 neurons showed a higher RSI with their activity time-locked to the RT versus a higher RSI in 7 neurons when time-locked to cue occurrence (Figure 5D). There was no difference in the distribution of the RSIs between these two populations. In both cases, the majority of TANs were more modulated in the small reward conditions (Time-locked to cues: mean = 0.38; time-locked to RT: mean = -0.46). As previously, one population of TANs seemed to encode the information related to the amount of reward independently of the movement initiated by the animal, whereas another one was very sensitive to RT.

DISCUSSION

The present study revealed new features of TANs responses, in an instrumental task modulating motivation. First, distinct populations of TANs responded to the cues and the reward occurrence and showed a pause or a rebound in their activity. Second, the rebound, but not the pause, was modulated by the force required and expected reward in each given trial. TANs rebound was most sensitive to conditions of high force and small reward. Finally, the responses of TANs appeared to be better aligned on the RT than on the occurrence of the cues; they appeared to be triggered by the former, but also influenced by the latter. These data suggest that the striatal TANs population is not as homogeneous as previously reported, and that TANs can be involved in encoding either force or reward parameters.

Distinct populations of TANs responded to the cues and to the reward itself

It has been reported in the literature that TANs respond to temporally unpredictable reward or to the first conditioned stimulus associated with reward, and that they lose their response to the reward with learning (Aosaki et al., 1994, 1995; Apicella et al., 1997). Compared to these previous findings, the present results have shown that only a relatively small number of TANs were responsive to the visual cues, even though they were conditioned stimuli associated with the

reward, and not temporally predictable. In addition, a distinct population of TANs was found to be responsive to the reward itself, even though it was predictable in time and quantity. It could have been concluded that the animals did not know the significance of the cues, so that TANs held their response until the reward delivery. However, the behavioral results clearly demonstrate that the animals understood the significance of the cues and modulated their behavior (error rates and acceptance levels) accordingly. In the present data, distinct populations of neurons responded to the cues and to the reward, suggesting that, when there is an added complexity in the task, TANs will encode more than the temporal unpredictability of a rewarding stimulus reported in previous studies (responses to unpredictable conditioned stimulus, and loss of the response to predictable reward).

It might be argued that neurons responsive to the cues could encode the stimulus-reward association, as previously described, while neurons responsive to the reward could encode the reward value. Unlike in tasks in which there is a different average probability of reward occurrence across a block of trials, the reward value in the present task can change from trial to trial. One hypothesis is that there is an estimation of the reward value by the animals at the occurrence of the cues, and that the accuracy of this value is updated by the population of TANs responding to the reward delivery.

Pauses and rebounds in TANs activity encode different features of the task.

Prior investigators have described responses of TANs as biphasic. These biphasic properties have been observed in response to rewards delivered outside of any task, or to conditioned stimuli with motivational significance (Aosaki et al., 1994; Ravel et al., 2003; Yamada et al., 2004; Joshua et al., 2008). The neurons recorded here also showed cue- and reward-dependent pauses and rebounds. However, in contrast to prior findings, only a small proportion of TANs in this task responded by a full biphasic combination of a pause followed by a rebound (Aosaki et al., 1994, 1995; Apicella et al., 1997; Ravel et al., 1999). These results build upon prior findings that TANs activity is largely influenced by context (Apicella et al., 2009, 2011). In the context of our more complex cognitive task, in which information concerning force and reward is provided from two different sets of cues, TANs present less homogeneous responses. Distinct populations independently encode the various factors of the task, selectively influencing the surrounding striatal PANs by a pause or a rebound in their activity. These results are also consistent with

Yamada et al. (2004), who have also reported a heterogeneous modulations of TANs in a task with different motivational contexts for action. Because TANs are considered to be cholinergic interneurons, their tonic activity should correspond to a continuous acetylcholine release that would stabilize PANs in a “up” (depolarized) or “down” (hyperpolarized) excitability state (Wilson et al., 1983; Calabresi et al., 1990a,b, 2000). A pause in their activity corresponds to a decrease in ACh, which creates a plasticity window for a change in the excitability state of PANs triggered by other afferents. In contrast, a rebound should correspond to increased ACh release, serving to stabilize this new excitability state (Akins et al., 1990; Aosaki et al., 1995; Stern et al., 1998). In their review, Schulz and Reynolds (2013) suggest that the pause is relatively independent of the stimulus significance, while the rebound is more likely to be influenced by the context and involved in the mediation of action in response to external stimuli. This conceptualization is in line with the present results showing that the cue-dependent pause showed little modulation by the force or the reward, unlike the rebound. Both factors were indeed encoded during the rebound, but in an independent manner and by distinct neuronal populations. The pause after the occurrence of the cues might thus signal the presence of an important salient stimulus, triggering trial performance, as described in tasks with cues carrying a single information. The rebound seems to carry more specific information regarding the motivational level of the animals, given the force to be developed and the upcoming reward.

After the occurrence of the reward, the pause was equally modulated by the force, the reward or a force-reward interaction suggesting that the parameters of the task are integrated by the pause of the TANs at the time of the outcome. As discussed above, this population of TANs showing a pause after the reward occurrence could allow a check in the accuracy of the prediction in the reward value and an update of this value if necessary, via the plasticity window created by the decrease in acetylcholine release. It is also in line with the properties of TANS to encode reward prediction error reported previously (Apicella et al 2011). In the present data, the rebound after reward occurrence was bigger for a smaller reward, and it has been suggested that this rebound is involved in maintaining the behavior in response to external stimuli (Yarom and Cohen, 2011; Schulz and Reynolds, 2013). Thus, in the present result, it could be a signal to the PANs to reinforce the movement despite the small amount of reward received, while the modulation of the pause could allow a differential influence of striatal afferents onto PANs such

that a reward received can have a distinct value depending on its size and the effort required to obtain it.

The rebound is mainly modulated after the less attractive cues and the occurrence of the small reward

Modulation of the rebound in TANs activity after the occurrence of the cues was higher in the high force and small reward conditions. Apicella et al. (2011) have described similar modulations of TANs rebound after the reward when the probability of the reward was lowest, suggesting that TANs could encode a positive reward prediction error, as if the monkey received an unexpected reward. Our observations suggest an alternative explanation. It could be that, in both the Apicella task and the current task, TANs encode the high cost-small benefit condition. In the present task, TANs are most modulated during high effort, or small reward conditions. The modulation of the rebound by the high force or the small reward were found in distinct populations. However, in both populations, the rebound was modulated by the less attractive cues, either because these cues indicated that the monkey will have to develop a big effort or because he knows he will get a small reward. In the probability task used by Apicella et al., TANs response patterns could reflect the fact that an animal could have to work up to four times more to receive the same reward in a probabilistic condition in which $p = 0.25$. In the present study, this modulation was after the cues, and not after the reward, as the cues are giving the information about the effort and amount of reward. In Apicella et al., the information was computed by the animal at the time of the reward delivery.

TANs responses are triggered by the cues but largely influenced by the movement onset

Pauses in TANs activity triggered by the cues were more pronounced when aligned on the movement onset, and activations were better time-locked to RT. This suggests that TANs activity could be modulated by the movement of the animals. This feature has rarely been reported. For years, it has been thought that TANs were not influenced at all by the motor aspect of a task, and modulations in relation to the movement have been ignored or poorly investigated. One hypothesis to explain the properties of the TANs in the present task could be that the context is very different than in tasks usually used to study TANs activity (probabilistic tasks, classical conditioning or instrumental task with no modulation of the movement to perform). Lee et al.

(2006) have described modulations around the time of the movement in the monkeys. They suggested that this could be explained by differences in behavioral context in their task. Indeed, in their task, the movement could be self-initiated in some conditions. In rats, Benhamou et al. (2014) have reported an excitation during movement and hypothesized that the absence of such modulation in NHP could be linked to the differences in the protocols used, and thus, by the behavioral context. In probabilistic context, Apicella et al. (2009, 2011) have also reported differences in the activity of TANs depending upon the task used. In the present study, the modulation of the movement and the condition in which it is performed, as in Lee et al. (2006), is a prominent feature to succeed in the task, and might explain the influence of RT on TANs activity. Functionally, the pauses time-locked to the reaction time could serve to potentiate the movement, when it is a key feature of a task, by influencing striatal projection neurons excitability and allowing the expression of thalamic and cortical afferents.

The present results demonstrate new features in TANs response properties particularly in poorly attractive conditions but also their potential involvement in movement modulation, in a task demanding different efforts to get various rewards. If TANs responses can differentiate the animals' preference for performing low cost/benefit ratio trials, it would be interesting to test the hypothesis that TANs response properties at the time of the cue predict the decision of an animal to perform any given trial, based on its motivation.

REFERENCES

- Adler, A., Katabi, S., Finkes, I., Israel, Z., Prut, Y., & Bergman, H. (2012). Temporal Convergence of Dynamic Cell Assemblies in the Striato-Pallidal Network. *Journal of Neuroscience*, 32(7): 2473-2484.
- Akins, P. T., Surmeier, D. J., & Kitai, S. T. (1990). Muscarinic modulation of a transient K⁺ conductance in rat neostriatal neurons. *Nature*, 344(6263), 240–242.
- Aosaki, T., Kimura, M., & Graybiel, A. M. (1995). Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *Journal of Neurophysiology*, 73(3), 1234–1252.
- Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (1994). Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *Journal of Neuroscience*, 14, 3969–3984.

- Apicella, P. (2002). Tonically active neurons in the primate striatum and their role in the processing of information about motivationally relevant events. *European Journal of Neuroscience*, 16(11), 2017–2026.
- Apicella, P., Deffains, M., Ravel, S., & Legallet, E. (2009). Tonically active neurons in the striatum differentiate between delivery and omission of expected reward in a probabilistic task context. *European Journal of Neuroscience*, 30(3), 515–526.
- 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, 456–466.
- Apicella, P., Ravel, S., Deffains, M., & Legallet, E. (2011). The role of striatal tonically active neurons in reward prediction error signaling during instrumental task performance. *Journal of Neuroscience*, 31(4), 1507–15.
- Apicella, P., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Tonically discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli. *Experimental Brain Research*, 84(3), 672–675.
- Benhamou, L., Kehat, O., & Cohen, D. (2014). Firing pattern characteristics of tonically active neurons in rat striatum: context dependent or species divergent? *Journal of Neuroscience*, 34(6), 2299–304.
- Brown, L. L., Schneider, J. S., & Lidsky, T. I. (1997). Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2) : 157-163.
- Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A., & Bernardi, G. (2000). Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends in Neurosciences*, 23(3) : 120-126.
- Calabresi, P., De Murtas, M., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1990). Kainic acid on neostriatal neurons intracellularly recorded in vitro: electrophysiological evidence for differential neuronal sensitivity. *Journal of Neuroscience*, 10(12), 3960–3969.
- Calabresi, P., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1990). Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. II. An in vitro analysis. *Journal of Neurophysiology*, 63(4), 663–675.
- Crutcher, M. D., & Alexander, G. E. (1990). Movement-related neuronal activity selectively coding either direction or muscle pattern in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64(1), 151–163.
- Deffains, M., Legallet, E., & Apicella, P. (2010). Modulation of neuronal activity in the monkey putamen associated with changes in the habitual order of sequential movements. *Journal of Neurophysiology*, 104(3), 1355–69.

- Hikosaka, O., Sakamoto, M., & Usui, S. (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. III. Activities related to expectation of target and reward. *Journal of Neurophysiology*, 61(4), 814–832.
- Joshua, M., Adler, A., Mitelman, R., Vaadia, E., & Bergman, H. (2008). Midbrain dopaminergic neurons and striatal cholinergic interneurons encode the difference between reward and aversive events at different epochs of probabilistic classical conditioning trials. *Journal of Neuroscience*, 28(45), 11673–84.
- Kimura, M., Rajkowski, J., & Evarts, E. (1984). Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 81, 4998–5001.
- Lee, I. H., Seitz, A. R., & Assad, J. A. (2006). Activity of tonically active neurons in the monkey putamen during initiation and withholding of movement. *Journal of Neurophysiology*, 95(4), 2391–2403.
- Merrill, E. G., & Ainsworth, A. (1972). Glass-coated platinum-plated tungsten microelectrodes. *Medical & Biological Engineering*, 10(5), 662–672.
- Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*, 43(1), 133–143.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045.
- Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (1999). Tonicly active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Experimental Brain Research*, 128(4), 531–534.
- Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (2003). Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *Journal of Neuroscience*, 23(24), 8489–8497.
- Saleem, K., & Logothetis, N. (2007). *A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Elsevier/Academic press.
- Schulz, J. M., & Reynolds, J. N. J. (2013). Pause and rebound: Sensory control of cholinergic signaling in the striatum. *Trends in Neurosciences*, 36(1): 41-50.
- Shimo, Y., & Hikosaka, O. (2001). Role of tonically active neurons in primate caudate in reward-oriented saccadic eye movement. *Journal of Neuroscience*, 21(19), 7804–7814.

- Stern, E. A., Jaeger, D., & Wilson, C. J. (1998). Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature*, 394(6692), 475–478.
- Wilson, C. J., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1983). Disfacilitation and long-lasting inhibition of neostriatal neurons in the rat. *Experimental Brain Research*, 51(2), 227–235.
- Yamada, H., Matsumoto, N., & Kimura, M. (2004). Tonically active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *Journal of Neuroscience*, 24(14), 3500–3510.
- Yarom, O., & Cohen, D. (2011). Putative cholinergic interneurons in the ventral and dorsal regions of the striatum have distinct roles in a two choice alternative association task. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 36.

FIGURES

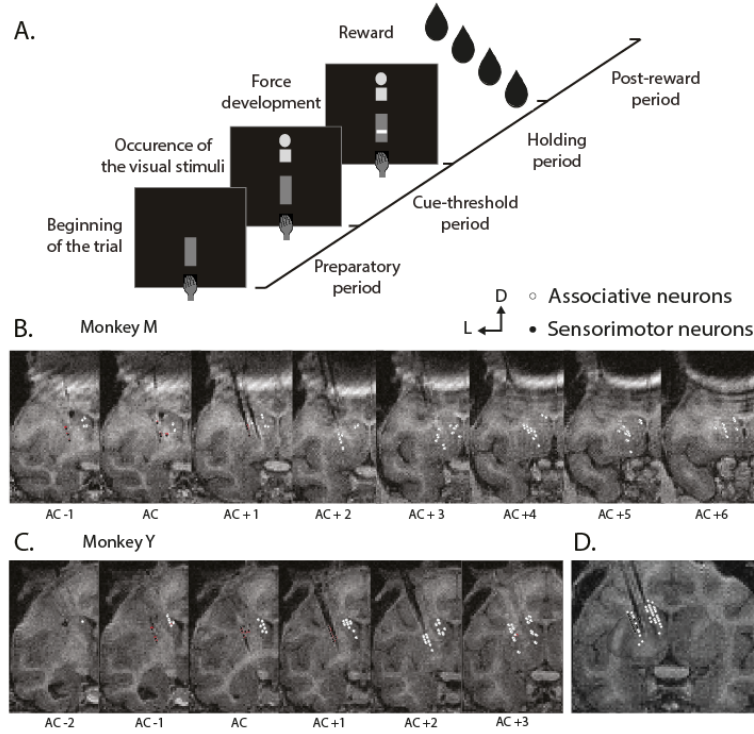


Figure 1. Task design and reconstruction of recording locations. **A**, Task design. A pair of visual stimuli appeared after the maintenance of a basal pressing force by the animal for 1 second. In response to these stimuli, the monkey increased his pressing force, reached the required force range, and held this force for 1 second in order to obtain the reward. Four possible combinations of visual stimuli indicated to the animal the force he had to develop and the size of the upcoming reward. Green represented the force and red the reward, a filled circle represented a small amount, a filled square a large one. **B**, **C**, **D**, Reconstruction of recording locations of TANs. All electrode recording sites were obtained from MR images. Electrode artifacts are visible in MR images of both monkeys, and the location of each recorded neuron was extrapolated from the tip of these electrodes. **B**, Recording sites for monkey M from AC-1 to AC+6 (one more neuron, recorded in AC-3 is not represented on the figure). Each dot represents the location of one neuron recorded during the task. The white ones represent the locations of associative neurons and the black ones the locations of sensorimotor neurons. **C**, Recording sites for Monkey Y from AC-2 to AC+3. Same representation as in B. **D**, Three dimensional reconstruction of the anterior part of the striatum (transparent gray) of monkey Y, AC+4 in the background.

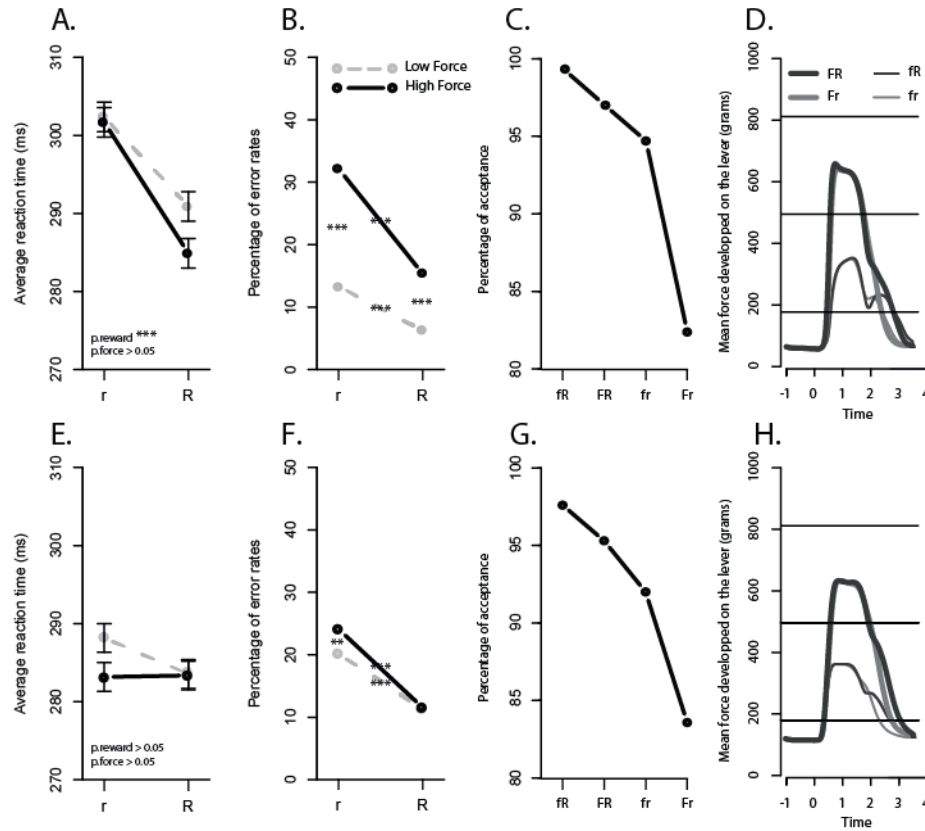


Figure 2. Behavioral results. A to D, Behavioral results for monkey M; E to H, Behavioral results for monkey Y. **A, E**, Reaction times of the animals in the 4 conditions of the task. r: Small Reward, R: Large Reward; Solid black line: High Force, Dashed gray line: Low Force. The error bars represent the standard error to the mean. **B, F**, Error rates of the animals in the 4 conditions of the task. Same conventions as A and E. **C, G**, Acceptance level of the animals in the 4 conditions of the task (fR: Low Force/Large Reward; FR: High Force/Large Reward; fr: Low Force/Small Reward; Fr: High Force/Small Reward). **D, H**, Mean of the force developed by the animals in the 4 conditions of the task. Dark gray lines: Large Reward; Light gray lines: Small Reward; Thick lines: High Force; Thin lines: Low force. The stars indicate for the reaction times the influence of each factor on the animal's behavior (two-way ANOVA, * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$) and for the error rates the differences among conditions (Pearson's Chi-squared test ; ***corrected $p < 0.001$).

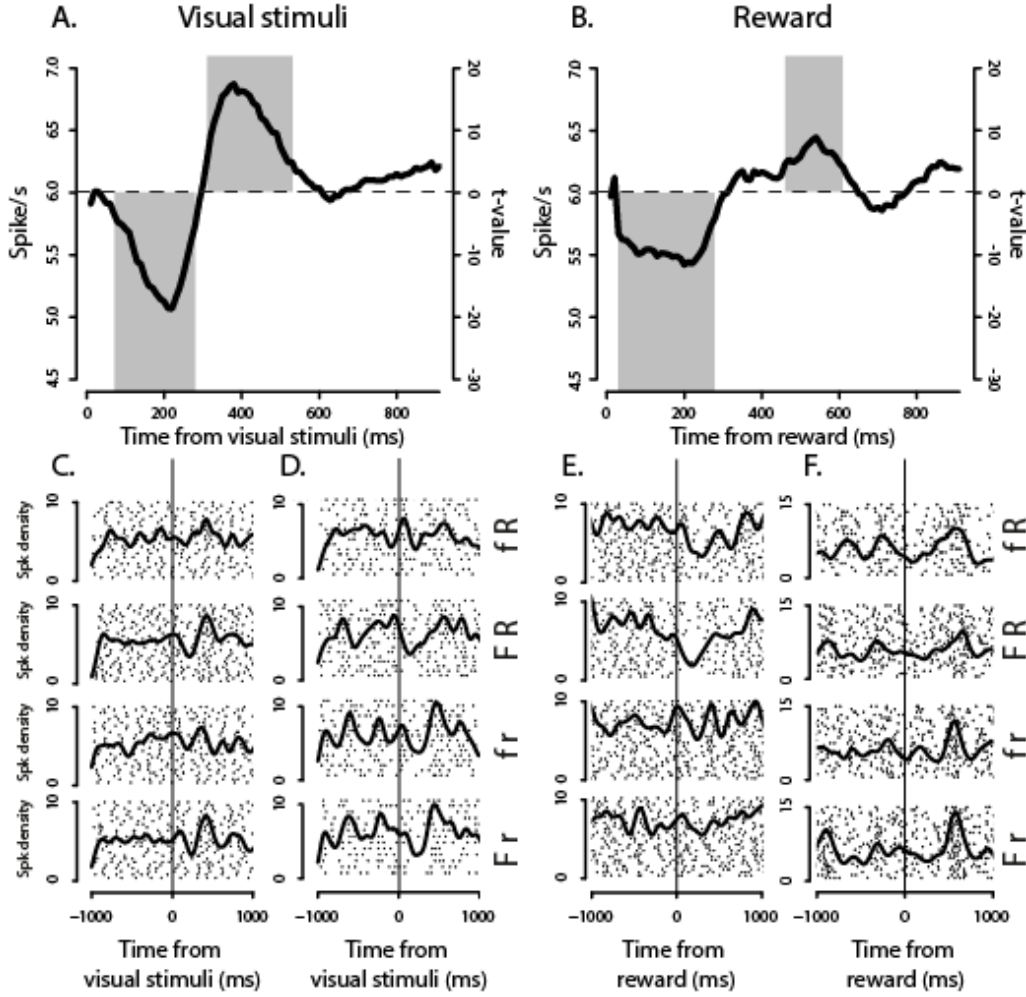


Figure 3. Periods of analysis after the occurrence of the visual stimuli and the reward. **A**, Population activity aligned on visual stimuli occurrence and corresponding t-values of the comparison between the baseline activity and the activity during a 100-ms sliding window beginning after the occurrence of the visual stimuli. The two gray rectangles illustrate the two periods of analysis based on the statistical difference found with the baseline. The pause occurred between 60 and 280 ms and the rebound between 300 and 530 ms after visual stimuli occurrence. **B**, Population histogram aligned on reward occurrence, same convention than in **A**. The pause occurred between 20 and 280 ms and the rebound between 450 and 610 ms after reward occurrence. **C**, **D**, **E**, **F**, Raster plots of 4 examples of TANs. Each line represents a trial and each point represents a spike; the smoothed lines on the raster represent the spike-density ($\sigma = 50$). Trials are ranked according to the four conditions of the task (fR: Low Force/Large Reward; FR: High Force/Large Reward; fr: Low Force/Small Reward; Fr: High Force/Small Reward). **C**, Neuron showing a positive force effect during the rebound after the occurrence of the visual stimuli. **D**, Neuron showing a negative reward effect during the rebound after the occurrence of the visual stimuli. **E**, Neuron showing an interaction effect during the pause after reward occurrence, its activity decreased critically in the FR condition. **F**, Neuron showing a negative reward effect during the rebound after the reward occurrence.

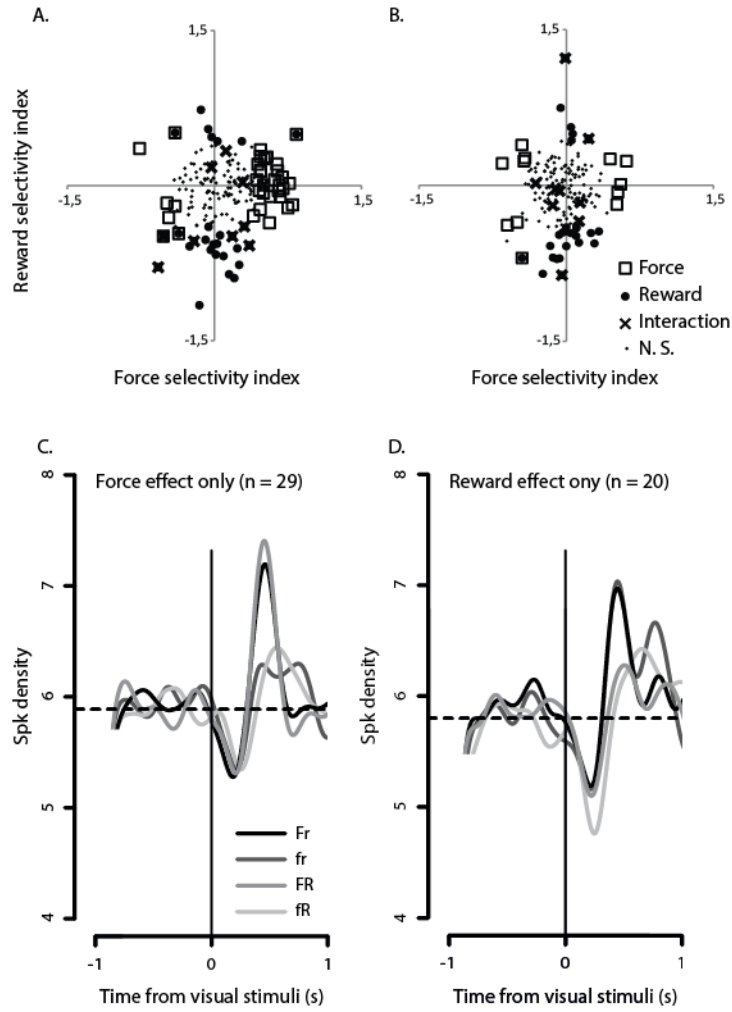


Figure 4. Force and reward selectivity indices (FSI and RSI) of TANs during the rebound after the visual stimuli (A) and the reward occurrence (B). **A, B,** Scatter plots of force-versus reward-selectivity indices for each individual neuron in both periods. FSIs >0 indicate higher firing rate in the high force conditions, and indices <0 indicates higher firing rates in the low force conditions. RSIs >0 indicates higher firing rates in the large reward conditions and indices <0 indicate higher firing rates in the small reward conditions. Symbol style indicates the significance of the modulation for each neuron when we performed a two-way ANOVA (square for force, filled circle for reward, cross for interaction and little filled circle for neurons without significant modulation). **C,** Average spike-density ($\sigma = 80$) of the neurons only modulated by the amount of force (n = 29) during the rebound after the occurrence of the visual stimuli. The horizontal dashed line represents the baseline activity of this population of neurons. The 4 colors represent, from the black to the lightest gray, the High Force/Small reward (Fr); Low force/Small reward (fr); High Force/Large Reward (FR); Small force/Large Reward (fR) conditions. **D,** Average spike-density ($\sigma = 80$) of the neurons only modulated by the amount of reward (n = 20) during the rebound after the occurrence of the visual stimuli. Same convention than in C.

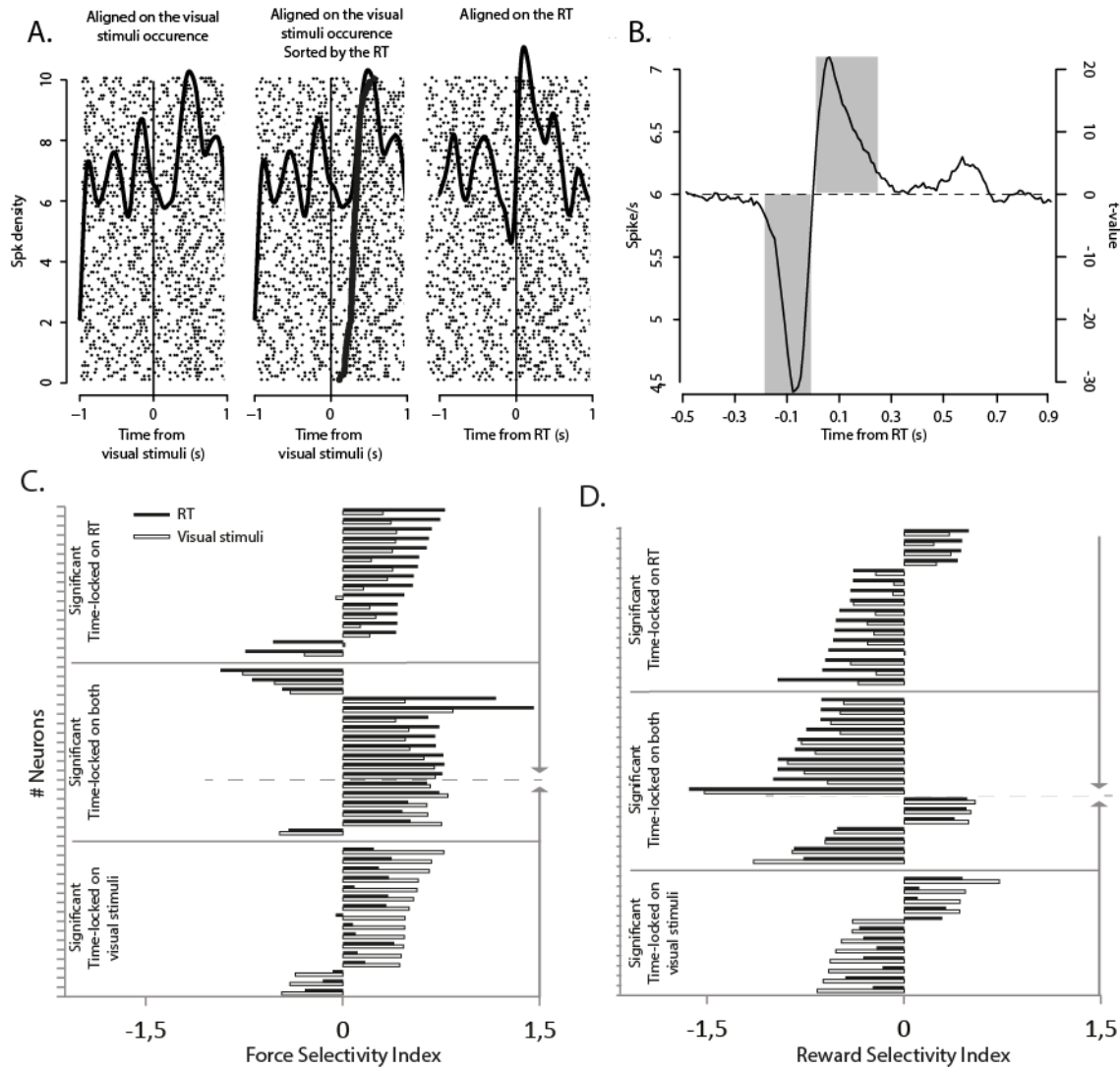


Figure 5. Influence of the reaction time on the pause and the rebound after the visual stimuli occurrence. **A**, Same example of neuron, all condition mingled. Left: activity is aligned on the visual stimuli occurrence, center: activity is aligned on visual stimuli occurrence and sorted by the RT of the animal (down: trial with the shortest RT, up: trial with the longest RT), left: activity aligned on the RT. Aligned on the RT, this neuron exhibited a more pronounced pause and a more pronounced rebound. **B**, Population histogram aligned on RT, same convention than in 3A. The pause occurred between -190 and -10 ms and the rebound between 0 and 250 ms around the RT. The period of pause is narrower and more pronounced when aligned on the RT. **C**, Histogram of the FSI of each force-modulated neuron with its activity is aligned on the visual stimuli (white) and on the visual stimuli (black). The upper part of the graph represents FSI of neurons significantly modulated by the force only if the activity was aligned on the RT (N = 16). The lower part represents the FSI of neurons significantly modulated by the force only if the activity was aligned on the visual stimuli occurrence (N = 16). The middle part represents the FSI of neurons significantly modulated in both cases (N = 18). The horizontal dashed line indicates the limit between neurons more modulated with their activity aligned on the RT (up) and aligned on the visual stimuli (down). **D**, Histogram of the RSI of each reward-modulated neuron. Same convention than in C (Populations: only RT: N = 16; only visual stimuli: N = 12; both: N = 17).

	Responsive	Cues	Reward	Cues and reward
Pause	105/169 (62.1%)	57/169 (33.7%)	67/169 (39.6%)	19/169 (11.2%)
Rebound	87/169 (51.5%)	58/169 (34.4%)	47/169 (27.8%)	18/169 (10.7%)
At least one	136/169 (80.5%)	92/169 (54.4%)	98/169 (58.0%)	54/169 (32.0%)

Table 1. Responses of TANs in both monkeys, after cues and reward occurrence. The rows indicate the type of modulation, a pause, a rebound or at least one of the two. The columns indicate the period of modulation, after the cues and/or the reward, only after the cues, only after the reward, after cues and reward.

III. **ETUDE 3** : Implication des neurones du GPe dans l'encodage de l'effort et de la récompense

A. Objectifs de l'étude

La partie externe du pallidum est connue pour son implication dans les processus moteurs. Ce rôle a tout d'abord été mis en évidence par l'implication des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson et le soulagement des troubles moteurs liés à cette maladie suite à des lésions ou des stimulations électriques du pallidum (Svennilson et al., 1960; Laitinen et al., 1992; Siegfried and Lippitz, 1994; Hariz, 1999; Yelnik et al., 2000). Cependant, les données lésionnelles issues de la clinique peuvent également aller à l'inverse, dans la majorité des cas de lésions accidentelles du pallidum, une dystonie ou encore un syndrome parkinsonien peut apparaître (Bhatia and Marsden, 1994). Cette structure a donc principalement été étudiée en électrophysiologie dans des tâches purement motrices (DeLong, 1971; Mink et Thach, 1987a,b; Turner and Anderson, 1997) et il n'existe que peu de données dans la littérature sur l'implication des neurones du GPe dans les processus liés à la récompense. Chez le singe éveillé, le groupe de Bergman et collaborateurs a étudié l'activité de ces neurones dans des tâches mettant en jeu des comportements modulés par la récompense. Ces neurones intègrent la direction des mouvements et la probabilité d'obtenir une récompense (Arkadir et al., 2004) lorsque l'animal réalise une tâche instrumentale. Ils peuvent également discriminer, lors d'un conditionnement classique, un stimulus appétitif d'un stimulus aversif (Joshua et al., 2009). L'étude d'Arkadir et al. (2004) demeure une des seules réalisées en conditionnement instrumental pour étudier l'activité des neurones du GPe dans des processus non-moteurs chez le singe. Les informations motrices (direction du mouvement) et limbiques (probabilité d'obtenir la récompense) convergent à l'échelle d'un même neurone. Ce codage se fait de manière indépendante, rarement par une interaction entre ces deux paramètres. Les parties plus ventrales du pallidum (VP) sont, en revanche, connues anatomiquement (Haber et al., 1993) et fonctionnellement pour faire partie intégrante du circuit de la récompense. Le VP interviendrait ainsi dans l'encodage de la valeur d'un stimulus (Tindell et al., 2004), de la valeur hédonique d'une récompense (Tindell et al., 2006) mais également la valeur relative de la récompense, *i.e.* par rapport aux récompenses reçues lors des essais précédents (Tachibana et Hikosaka, 2012). Il semble donc qu'il puisse y avoir, dans les parties antérieures et ventrales du pallidum externe, une convergence et une intégration d'informations motrices et motivationnelles. Dans notre étude, nous avons examiné si

les neurones des parties antérieures et ventrales du pallidum sont susceptibles d'être impliqués dans la mise en place et la réalisation d'un comportement motivé. Pour cela, nous avons enregistré l'activité des neurones du GPe antérieur et ventral chez deux singes entraînés à réaliser une tâche dans laquelle différents niveaux de force à exercer sont imposés (effort) pour obtenir différentes quantités de récompense.

B. Analyse de l'activité neuronale

Les neurones ont été identifiés comme appartenant au GPe sur la base de leur localisation (coordonnées stéréotaxiques) et des caractéristiques électrophysiologiques des structures environnantes (striatum notamment). Le striatum a été traversé à chaque descente de microélectrode dans le GPe. Au cours de la trajectoire, nous pouvions dans un premier temps identifier la présence de TANs et de PANs dans le striatum puis une augmentation importante du bruit de fond annonçant l'entrée dans le GPe. L'analyse des activités neuronales a été réalisée sur le logiciel R en plusieurs étapes. Tout d'abord, nous avons fixé 3 périodes d'analyse correspondant à des événements de la tâche, comme pour l'analyse de l'activité des neurones du NST. La première débute avec l'apparition des stimuli visuels, s'achève au moment de l'arrivée dans la gamme de force requise par les animaux et correspond à une période de prise en compte des stimuli visuels et des informations qu'ils véhiculent. La seconde correspond à la période de maintien de la force requise, lorsque les animaux développent l'effort demandé pour obtenir la récompense. La troisième débute quand la récompense est délivrée et correspond au moment où l'animal obtient le bénéfice de l'action qu'il vient de réaliser. Nous avons réalisé des analyses de variance (ANOVAs) à deux facteurs (niveau de force et le niveau de récompense) avec ré-échantillonnage des données (bootstrap, $p < 0.05$) dans chacune de ces périodes, tout comme pour les neurones du NST. Nous avons donc pu déterminer la modulation de chaque neurone dans les différentes périodes de la tâche et étudier comment l'ensemble de la population de neurones du GPe encode les aspects moteurs et ceux relatifs à la récompense. Cette analyse nous a permis de calculer des indices de sélectivité de la modulation de l'activité neuronale par ces facteurs et de quantifier l'intensité de cette modulation dans nos conditions de test. Pour chaque période, nous avons également comptabilisé le nombre de neurones dont le niveau d'activité dans chaque condition suit le classement des conditions établi par le taux d'acceptation de la réalisation de la tâche par l'animal. Ce nombre a été comparé, grâce à un test de Chi-2 de Pearson, au nombre

théorique de neurones qui montreraient un tel classement par hasard, sans influence des conditions ($p < 0.05$). Afin d'étudier la dynamique de l'encodage de la force et de la récompense au niveau de la population de neurones, nous avons réalisé une analyse de variance similaire (avec le niveau de force et de récompense comme facteurs) sur des fenêtres glissantes de 200 ms couvrant l'ensemble de l'essai par pas de 10 ms. Nous avons ainsi pu évaluer sur toute la structure de l'essai le nombre de neurones impliqués à chaque instant dans l'encodage de ces facteurs ainsi que la variance expliquée par chacun d'eux.

C. Résultats principaux

Les expériences rapportées dans ce travail ont été réalisées sur deux animaux. Nos enregistrements ont été effectués dans les parties antérieures ($N = 75$) et ventrales ($N = 51$) du GPe. La majorité de ces neurones sont modulés par la force et/ou la récompense pendant au moins une des périodes de la tâche. Durant chaque période, une population importante de neurones présente une modulation par la force et/ou la récompense de manière indépendante et rarement par une interaction entre ces deux facteurs. Durant la période de développement de l'effort, on observe un nombre équivalent de neurones impliqués dans l'encodage de la quantité d'effort développée et la quantité de récompense à venir. Suite à l'obtention de la récompense, la majorité des neurones modulés est mobilisée pour l'encodage de la quantité de récompense reçue. Lors de chacune des périodes étudiées, ces modulations sont observées dans les deux directions, *i.e.* on observe la même quantité de neurones avec une activité plus importante dans les conditions grande force ou dans les conditions petite force et il en est de même pour la récompense. En outre, suite à l'obtention de la récompense, une population significative de neurones présente une modulation d'activité qui suit le taux d'acceptation de la réalisation de la tâche par les animaux. L'analyse dynamique des effets force et récompense montre que le nombre de neurones impliqués dans l'encodage de la quantité de récompense est stable et élevé durant tout le développement de l'effort et qu'une population distincte de neurones est mobilisée tardivement après réception de la récompense.

Ces résultats montrent une implication du GPe dans les processus motivationnels. Les neurones du GPe semblent pouvoir sommer et transmettre les informations motrices et relatives à la récompense, comme le montre le grand nombre de neurones modulés à la fois par l'effort et la

récompense au cours d'une même période et/ou de plusieurs périodes de la tâche. Ces neurones ne sont par contre certainement pas impliqués dans l'intégration en tant que telle de ces informations, comme le montre le faible nombre de neurones modulés par une interaction entre ces deux facteurs. L'importante modulation par la récompense trouvée lors du développement de l'effort pourrait refléter un retour constant sur l'information concernant la récompense à venir, c'est-à-dire le futur bénéfice de l'action que l'animal est en train de réaliser, afin de lui permettre d'adapter son comportement en conséquence. De plus, le recrutement d'une population distincte de neurones modulés par la quantité de récompense au moment de son occurrence pourrait renforcer le retour que l'animal obtient suite à la réalisation de son action. Cette information pourrait également être relayée par les neurones dont l'activité augmente ou diminue d'une condition à l'autre selon le classement des conditions obtenu en fonction des préférences des animaux (selon le taux d'acceptation). Ces neurones pourraient ainsi fournir un substrat neurophysiologique reflétant la motivation des animaux.

D. Article 3 : Dynamic encoding of effort and reward by GPe neurons in monkeys.

Dynamic encoding of effort and reward by GPe neurons in monkeys.

Submitted to Journal of Neurophysiology

Nougaret S. and Ravel S.

Dynamic encoding of effort and reward by GPe neurons in monkeys.

Simon NOUGARET and Sabrina RAVEL

Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289 CNRS, Aix-Marseille Université, 13005
Marseille, France.

Corresponding author:

Ravel Sabrina

Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289 CNRS & Aix Marseille Université, 13005
Marseille, France.

Phone number : +33 4 91 32 40 23/+33 6 07 52 31 07

Sabrina.Ravel@univ-amu.fr

Abbreviated title: Effort and reward encoding in monkey GPe.

Acknowledgments:

This work was supported by Centre National de la Recherche Scientifique, the Aix Marseille Université and the Fondation de France (Parkinson's Disease Program Grant 2008 005902 to SR).

We thank Drs Christelle Baunez, Guillaume Masson, Mathias Pessiglione, Janine M. Simmons and Romain Trachel for helpful comments and discussions.

ABSTRACT

Humans and animals must evaluate the cost and expected benefits of their actions in order to make adaptive choices. Prior studies have demonstrated the involvement of the basal ganglia in this evaluation process. However little is known regarding the role of the external part of the globus pallidus (GPe), well positioned to integrate motor and reward-related information, in this process. To investigate this role, the activity of 126 neurons were recorded in the GPe of two monkeys performing a visuomotor task in which different amounts of force were required to obtain different amounts of reward. Our results revealed several distinct features. First, most of the neurons (81%) were modulated by the force and/or the reward amounts: 13.5% encoded specifically the force and 17.5% the reward, whereas 50% encoded both factors during the task. Second, the rewarding message sent by GPe neurons dynamically progressed throughout the trial. A constant population of neurons encoded the reward amount during the movement period and after the reward occurrence, the majority of modulated neurons were dedicated to this process. Last, for a population of GPe neurons, the activity following the reward occurrence was modulated according to the level of acceptance of the animals to perform a trial in the task conditions. We propose that GPe neurons could encode the goal of the action during its execution and update the consequences of the action, once performed.

INTRODUCTION

The motivational value of any action can be quantified by a ratio between the cost of the action and the benefit gained once the action is completed. Costs can include the effort required to perform a movement, the number of actions required, or the temporal delay before reward delivery. The benefit can depend upon reward preference and/or magnitude. There is a large body of evidence that the basal ganglia (BG) are involved in the encoding of reward-related information and more generally motivational processes. Neuropsychological (Laplane et al. 1981; Bhatia and Mardsen 1994), human imaging (Pessiglione et al. 2007; Schmidt et al. 2008), lesion (Berridge and Cromwell 1990; Baunez et al. 2005) and pharmacological (Grabli et al. 2004) studies have shown the involvement of several BG structures in these processes. In monkeys, electrophysiological recordings have also demonstrated the involvement of BG input structures, the striatum and the subthalamic nucleus (STN) (Apicella et al. 1991; Ravel et al. 2003; Darbakay et al. 2005), as well as output structures, such as the internal part of the globus pallidus (GPi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr) (Pasquereau et al. 2007; Joshua et al. 2009).

Until recently, few studies had addressed the role of the external part of the globus pallidus (GPe) in motivational processes. Indeed, the GPe has been considered primarily as a motor relay station in the indirect cortico-GPe-STN-thalamo-cortical pathway (DeLong 1971; Mink and Thach 1991a, 1991b; Turner and Anderson 1997; Vaillancourt et al. 2007). However, the view of the GPe within the BG is changing. Arkadir et al. (2004) have shown that GPe activity is driven by cues predicting future reward probability, and Joshua et al. (2009) demonstrated that GPe neurons can also respond to cues predictive of an aversive outcome. Nonetheless, the role of the GPe, mainly thought to be involved in BG circuitry as a motor relay, remains poorly understood in the context of an operant task requiring a motor action in which the motivation of the animal is modulated, by different force and reward levels.

We have investigated here whether and how the two factors influencing motivated behavior, effort and reward, are represented in the GPe. GPe neurons were recorded in monkeys performing a task allowing the modulation of both the amount of force required and the amount of reward. .

MATERIAL AND METHODS

Animal and apparatus

Two male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), weighing 8 and 7 kg at the beginning of the experiments (Monkeys M and Y respectively), were trained to exert and maintain a force on a lever in response to visual stimuli to receive a liquid reward. All experimental procedures were in compliance with the National Institutes of Health's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the French laws on animal experimentation, and the European Directive on the protection of animals used for scientific purposes.

Behavioral procedures

The monkeys were seated in a Plexiglas primate chair and faced a panel supporting a 17-inch screen on which visual stimuli could be presented. The screen was positioned 18 cm from the monkey; a lever equipped with strain gauges in the lower part of the panel was positioned at waist level. A sliding door at the front of the primate chair could be opened to allow the animal to position his hand on the lever. The liquid reward (water) was delivered via a metal spout positioned directly in front of the monkey's mouth. The liquid was delivered through a solenoid valve located outside the recording room.

The trial structure is illustrated in Fig. 1A. At the beginning of each trial, the monkeys had to develop a basal pressing force on the lever, between 0 and 20% of the maximal force, defined experimentally at 900 grams, based on the capabilities of the animals, during a 1-sec preparatory period. After this period, two visual stimuli, a green one and a red one, each being either a filled circle or filled square, were presented vertically in the center of the screen. The shape of the green stimulus indicated the amount of force the animals had to develop on the lever, and that of the red stimulus indicated the amount of upcoming reward. A green circle indicated that the animals had to develop a force between 20 and 55% of the maximal force (180 g to 495 g; low force: f); a green square, a force between 55 and 90% of the maximal force (495 g to 810 g; high force: F). In the same way, a red circle indicated to the animals that the reward delivered would be small (0.3 ml of water; small reward: r), while it would be large (1.2 ml of water; large reward: R) if a red square were displayed. The four possible combinations of visual stimuli (fR,

FR, fr, Fr) set the 4 different conditions of the task. In response to these stimuli, monkeys had to increase their pressing force on the lever to reach the required force in a period shorter than 1 second (maximal reaction time), and hold this force for 1 second (holding time) to get the reward. For each correct trial, monkeys were rewarded with the small or large reward according to the shape of the red stimuli. Both visual stimuli were extinguished as soon as the reward was delivered. To achieve the required force, monkeys were helped by visual feedback, a vertical rectangle representing the range of the required force located just below the visual stimuli. In this rectangle, a white cursor indicated in real time the force developed on the lever when they were in the required force range. To keep visual stimuli constant across trial conditions, the animals saw the exact same rectangle for both the low and high force ranges. After receiving the reward, the monkeys returned to a basal pressing force in preparation for the next trial, which did not begin until the total duration of the current trial (4.5 s) had elapsed.

There were 3 different cases in which a trial was considered as failed and no reward given. First, trials in which the required force was not reached within the 1-sec force development period were considered omission errors. Secondly, trials in which the required force was not held for at least 1 second (holding time) were considered holding errors. Last, trials in which the force developed was greater than the upper limit of the required force (495 g and 810 g respectively for the low and the high forces) were considered threshold errors. Both holding and threshold errors were considered as execution errors. In case of an error, the same combination of visual stimuli was presented again to the monkeys until they performed the trial correctly. Moreover, trials in which the monkeys began to increase their pressing force within 100 ms after the occurrence of the visual stimuli were considered as anticipations and were not included in the database.

Before the electrophysiological recordings began, the monkeys were extensively trained (4 to 6 months) until a performance threshold of 80% correct trials was achieved, in which the preparatory period, the maximal reaction time and the holding time were all of 1 second. In each recording session, the four different combinations of visual stimuli were presented pseudorandomly, from trial to trial. The first trial of a session was randomly chosen from a list of trials in which each condition was present in the same proportion. The same visual stimuli were not presented more than 3 times sequentially if trials were performed correctly.

Surgery

Initial anesthesia was administered by an intramuscular injection of Ketamine (10 mg/kg) and Xylazine (0.5 mg/kg), followed by deep anesthesia induced by isoflurane. A polyether-ether ketone (PEEK) recording chamber (19 mm inner diameter) was implanted over the left hemisphere. Recording chambers in both monkeys were positioned with a 20°-angle laterally in the coronal plane. The targeted stereotaxic coordinates, relative to ear bars, were as follows: Monkey M: anterior: 18 mm, lateral: 16 mm; Monkey Y: anterior: 14 mm, lateral: 16 mm, based on the atlas of Saleem and Logothetis (2007). During the same surgery two titanium cylinders were embedded in the orthopedic cement (Palacos® with gentamycin) and fixed to the skull with titanium orthopedic bone screws for subsequent head restraint during neuronal recordings. Following surgery, monkeys were given antibiotics (Marbocyl, 2 mg/kg) and analgesics (Tolfedine, 4 mg/kg) on the day of the surgery and for the 4 following days. The recording chamber was filled with an antibiotic solution (Marbocyl, 2 mg/ml), and sealed with a removable cap.

Electrophysiological recordings

While the monkeys were performing the task with head immobilization, extracellular activity of single neurons was recorded with custom made glass-insulated tungsten microelectrodes based on the technique of Merrill and Ainsworth (1972). To record from the basal ganglia structures, a stainless steel guide tube (diameter: 0.6 mm) was lowered below the surface of the dura, the microelectrode was passed inside the guide and was advanced using a manual hydraulic microdrive (M096, Narishige, Tokyo, Japan). The microelectrode was connected to a pre-amplifier located in close proximity to the microdrive. The neuronal signal was then amplified 5,000 times, filtered at 0.3-1.5 kHz and converted to digital pulses through a window discriminator (Neurolog, Digitimer, Hertfordshire, UK). The presentation of visual stimuli, the force developed by the animal, the delivery of the reward, and digital pulses from neuronal activity were controlled by a computer using custom-designed software written in LabVIEW (LabVIEW, National Instrument, Austin, USA).

The recording electrode was lowered to isolate neurons while the monkey performed the task. We isolated single neurons by continuously monitoring the waveform of the recorded

neuronal impulses on an oscilloscope. Neurons were localized into the GPe using expected stereotaxic coordinates and the characteristic firing patterns associated with neurons in regions dorsal to the GPe. Along the electrode trajectory, striatal tissue dorsal to GPe could be identified by the presence of both Tonically Active Neurons (tonic firing rates in range from 3 to 10 spk.s⁻¹, Apicella et al. 1997) and the very low frequency activity of Phasically Active Neurons. As the electrode continued to be lowered, the dorsolateral border of the GPe was identified by an increase in the background noise immediately following a short silence.

Within GPe, most neurons exhibited high-frequency activity, in many cases interrupted by pauses. A minority of neurons had low frequency discharge rates interrupted by high frequency bursts. The typical electrophysiological activity of individual GPe neurons was characterized by a narrow and high amplitude waveform (DeLong 1971; Elias et al. 2007). The detection of the ventrolateral border of the GPe was based on the dorsoventral length of the GPe for each coronal plane, as described in the atlas of Saleem and Logothetis (2007) and assured by the presence, when entering the GPi, of most neurons displaying a high-frequency discharge with no pauses. The activity of the first well-isolated and stable pallidal unit in a trajectory was recorded for at least ten trials per condition. After recording from a GPe neuron, the electrode was moved forward until another GPe neuron was encountered. Data from all GPe neurons recorded were included in analyses.

Localization of recordings

To assess the localization of our recordings, we used a high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) scan for each monkey with electrodes positioned (5 for monkey M and 6 for monkey Y) in trajectories from which we recorded GPe neurons. Based on the localization of these electrode tips, we extrapolated the inferior/superior, anterior/posterior, and medial/lateral position of each recorded neuron to generate a three-dimensional reconstruction using Brainsight software (Brainsight, Rogue Research, Quebec, Canada) (Fig. 1B,C).

The delimitations of the sensorimotor, the associative and the limbic territories of the GPe were determined based on previous studies (Haber et al. 1993, François et al. 1994, Grabli et al. 2004) and localized on a map of the GPe based on MRI slices of each monkey.

Data Analyses

All data analyses were performed using conventional statistical procedures with the R statistical computing environment (R Development Core Team, 2011). Data were analyzed from 13046 trials performed during 126 recording sessions: 3293 were performed in the LF/SR condition, 2656 in the LF/LR condition, 3975 in the HF/SR condition, and 3122 in the HF/LR condition.

Behavioral analyses

Reaction times (RTs), which were the times between the onset of the visual stimuli and the time at which the monkey started to increase his pressing force on the lever, were measured only for correct trials. RTs were changed into z-scores for normalization purposes, and a 2-way ANOVA type II was performed with required force and expected reward as the 2 factors. Error rates (i.e. the total number of errors performed in a condition divided by the total number of trials (both correct and error trials) performed in this condition) were calculated and compared with a Pearson's Chi-squared test. Each p-value was corrected by the Bonferroni correction and differences considered as significant when $p < 0.0083$ ($0.05/6$, 6 possible comparisons). In each condition, the proportion of omission and execution errors was determined by dividing the number of one type of error (execution or omission) by the total number of errors in this condition. Acceptance level was computed by dividing the total number of trials accepted by the animal in a given condition (correct trials + holding and threshold errors) by the total number of trials performed in this condition. This acceptance level reflects the choice of the animal to perform or not the task depending on the levels of force and reward. The force developed by the animals in each trial at each time of the task was collected and averaged by condition in order to highlight possible differences within a same range of force between two different reward conditions.

Electrophysiological analyses

Electrophysiological data were analyzed only for correct trials performed during the recording sessions. The average baseline firing rate and coefficient of variation (CV) of the interspike interval (ISI) were calculated, for each neuron and for each monkey across all

conditions. The average firing rate was calculated during a baseline period of 1 second preceding the occurrence of the visual stimuli corresponding to the preparatory period (Fig. 1A). The CV was calculated during the same baseline period and corresponded to the mean of the ISI divided by the standard deviation of the ISI. For the majority of the analyses, we divided each trial into 3 time periods (Fig. 1A). The “cue-threshold period” started with the occurrence of the visual stimuli and ended at the time at which the force developed on the lever exceeded the lower threshold of the force range; as a consequence, its duration varied across trials depending on the animal’s reaction time. The “holding period”, corresponded to the 1-second period during which the monkey had to hold the required force, from the end of the cue-threshold period to the reward occurrence. Finally, the “post-reward” period was a 1-second period starting at the time of the reward delivery.

We performed bootstrap analyses on the spike-count of each neuron during each of these 3 periods. We randomly resampled with replacement 999 times to obtain replications with the same size as the original data set. We used the amount of force and the amount of reward as the two factors. A neuron was considered to be significantly modulated by a factor if more than 95% of the F-values of a 2-way ANOVA for this factor fell on the same side of the null hypothesis (equivalent to a one-tailed test with $\alpha = 0.05$). We considered a neuron as modulated by the amount of force in a period if the force effect was found significant ($p.\text{force} < 0.05$). In the same way, a neuron was considered as modulated by the amount of reward in a period if the reward effect was significant ($p.\text{reward} < 0.05$). Finally, a neuron was considered as modulated by an interaction between the amount of force and the amount of reward in a period if there was a significant force x reward interaction ($p.\text{force} \times \text{reward} < 0.05$).

For each neuron and each period, we estimated a force selectivity index (FSI) and a reward selectivity index (RSI) to determine the weight of these modulations based on the firing rate for pairs of conditions with a common factor (same reward or same force). For each selectivity index (SI), we computed $SI = (\mu_1 - \mu_2) / \sqrt{((SS_1 + SS_2) / (df_1 + df_2))}$ where μ_x was the mean of the firing rate during a given period, SS_x was the sum of squares and df_x was the degree of freedom (number of trials – 1) for each pair of conditions described below (Peck et al. 2013). To calculate the FSI, we compared the neuronal activity during trials in the high force conditions (Fr and FR) to the neuronal activity during trials in the low force conditions (fr and fR). In the same way, to

calculate the RSI, we compared, in the same periods, the neuronal activity during trials in the large reward conditions (fR and FR) to the neuronal activity during trials in the small reward conditions (fr and Fr). An index superior to zero indicated, for the force, a stronger modulation in the high force conditions, and for the reward, a stronger modulation in the large reward conditions. Similarly, an index inferior to zero indicates, for the force, a stronger modulation in the low force conditions, and for the reward, a stronger modulation in the small reward conditions.

We further examined, during each defined period, neurons showing a continuity in activity, which follows the preference of the animals, as shown by the acceptance level. The acceptance level allowed us to get a rank of the four conditions for each monkey. For each period, the number of neurons found to follow the preferences of the animals was compared to the chance level (10.5 neurons, 126 neurons/12 possibilities) using 1-sample proportion Pearson's chi-squared test.

To examine the dynamics of the integration of force and reward, a sliding window analysis was used, with windows of 200 ms shifted in increments of 10 ms. A series of 2-way ANOVAs were performed across 3 separate trial periods: a fixed 500-ms post-stimuli period (31 bins), during the holding period of 1 second (81 bins) and the post-reward period of 1 second (81 bins). This analysis was performed to describe the temporal pattern of modulation in each period with descriptive statistics, and consequently no correction was performed after using multiple comparisons. We considered the center of each window as the reference for each time measured; i.e. if the modulation was observed in the window between 50 ms and 250 ms, we considered that it occurred at 150 ms. In each window for each period, the percentages of variance explained by each of the two factors and by an interaction between these factors were also quantified by dividing the sum of squares for one factor by the total sum of squares.

RESULTS

Modulation of the behavioral responses by the force required and the expected reward size

Behavioral analyses were performed on 126 sessions during which we recorded GPe neurons (56 from monkey M and 70 from monkey Y).

Reaction times

Average reaction times (RTs) to reach the required force threshold after the occurrence of visual stimuli were computed from the correct trials only (4461 from monkey M and 5425 from monkey Y) (Fig. 2A,E). RTs were significantly shorter during the large reward conditions than during the small reward ones in monkey M (2-way ANOVA on RT z-score, $p_{\text{reward}} < 0.001$, $F = 48.48$). RTs were also significantly shorter during the high force conditions than during the low force ones in this monkey (2-way ANOVA on RT z-score, $p_{\text{force}} < 0.05$, $F = 6.55$). There was no significant difference among the RTs of monkey Y but they tended to decrease in the condition low force/large reward. In both monkeys, there was no interaction effect between the amount of force and the size of the reward on the RTs.

Error rates

Error rates (ERs) were computed from the total number of trials performed by the animals (5413 from monkey M and 7633 from monkey Y), including correct and error trials (Fig. 2B,F). The ERs were significantly higher in the small reward conditions than in the large reward ones for the same force developed (low force: $p < 0.01$ ($= 8.99 \cdot 10^{-14}$ and $3.81 \cdot 10^{-28}$), $\chi^2 = 55.6$ and 121.0 for monkeys M and Y respectively; high force: $p < 0.01$ ($= 1.08 \cdot 10^{-13}$ and $2.87 \cdot 10^{-63}$), $\chi^2 = 55.2$ and 281.9 for monkeys M and Y respectively) (Fig. 2B,F). Moreover, for the same expected reward, the ERs were significantly higher in the high force conditions than in the low force ones (small reward: $p < 0.01$ ($= 3.43 \cdot 10^{-11}$ and $1.44 \cdot 10^{-23}$), $\chi^2 = 43.9$ and 100.1 , large reward: $p < 0.01$ ($= 1.05 \cdot 10^{-11}$ and $1.97 \cdot 10^{-5}$), $\chi^2 = 46.2$ and 18.2 for monkeys M and Y respectively).

Acceptance level.

The level of acceptance allowed us to rank the 4 conditions in the same order for the two animals: Low force/High reward (fR); High force/High reward (FR); Low force/Small reward

(fr); High force/Small reward (Fr) (Fig. 2C,G) from the condition in which they had the highest acceptance level to the lowest acceptance level. For both monkeys, the amount of reward seemed to be more relevant than the level of effort for their decision to perform or not the task. In the fR conditions, monkeys accepted to perform the action in 99.7% (Monkey M) and 98.5% (Monkey Y) of the trials. On the contrary, in the Fr conditions, they only accepted to perform the action in 88.2% (Monkey M) and 71.2% (Monkey Y) of trials. FR trials were accepted more frequently (96.7% for Monkey M and 96% for Monkey Y) than fr trials (93.3% for Monkey M and 90.1% for Monkey Y). Monkeys have understood the task and integrated the cost of each condition (particularly the less favorable one). Indeed, not only the effort to be made but also the amount of reward expected influenced the subjective cost.

Fig. 2D,H represent the average force developed by each monkey in the four conditions and shows that the monkeys did not modulate the force applied on the lever with regard to the expected reward. Thus, the differences that could be described in the neuronal activity could not be explained by a mechanical variation in the strength applied on the lever in the various conditions.

Electrophysiological results

Localization of the recordings

One hundred and twenty-six neurons were located inside the GPe. In the antero/posterior plane from the anterior commissure (AC), neurons were recorded from AC+2 to AC-2 and AC+2 to AC-3, for monkey M and monkey Y respectively. AC+2 did not correspond to a position currently described in papers defining the anterior extent of GPe and its sub-territories (Haber et al. 1993; François et al. 1994; Grabli et al. 2004), but maps of GPe of *Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis* from two others sources (University of Washington website and International Neuroinformatics Coordinating Facility website) described the anterior boundary of the GPe at 1.8 mm rostral to the AC. All recorded neurons were located in the anterior part of the GPe; the most posterior part described to be essentially sensorimotor was not investigated (François et al. 1994; Grabli et al. 2004). Considering the medial/lateral and the inferior/superior position of our recordings, we determined that 75 neurons were located in the dorsal “associative part” of the GPe and 51 were in the ventral and rostral “limbic part” of the structure (Fig. 1B-C).

No obvious special localization of each population of neurons during all the 3 periods of the task in the encoding of the force and the reward could be observed.

Electrophysiological properties of GPe neurons:

Data from 126 GPe neurons from both monkeys were analyzed (56 and 70 from monkeys M and Y respectively). The majority of the GPe neurons recorded (41/56 and 51/70 from monkeys M and Y respectively, 92/126 (73%)) were neurons exhibiting high-frequency activity (Fig. 3A) with a mean firing rate of $58.08 \text{ spk.s}^{-1} \pm 2.37$ (min = 20.09, max = 132.70) and a coefficient of variation (CV) of their interspike intervals (ISI) of 1.06 ± 0.04 (min = 0.49, max = 1.9). Most of these neurons showed pauses in their firing rate and were assumed to be the High-Frequency Discharge Interrupted by Pauses (HFD-P) neurons previously described (DeLong 1971; Arkadir et al. 2004; Elias et al. 2007). Twenty-one neurons (7/56 and 14/70 from monkeys M and Y respectively, 21/126 (17%)) with a Lower Frequency of Discharge and occasional brief high-frequency Bursts (LFD-B) were recorded (Fig. 3B). The mean firing rate of these neurons was $12.42 \text{ spk.s}^{-1} \pm 1.7$ (min = 1.10, max = 33.12), and the mean CV was 1.50 ± 0.06 (min = 1.1, max = 2.4). We also recorded 13 neurons (8/56 and 5/70 from monkeys M and Y respectively, 13/126 (10%)) with a regular pattern of discharge (Fig. 3C). These cells showed a lower activity frequency than the HFD-P, with a regular pattern and a mean firing rate of $31.47 \text{ spk.s}^{-1} \pm 3.61$ (min = 8.6, max = 56.66). Their CVs were very low, below 0.5 when the neurons showed a firing rate $> 20 \text{ spk.s}^{-1}$, and slightly higher, between 0.5 and 0.7, for neurons with a firing rate $< 20 \text{ spk.s}^{-1}$. They could correspond to the “border cells” described by Mitchell et al. (1987), but we found these cells throughout the GPe and not only at the border of the structure. The scatterplot in Fig. 3D illustrates the 3 clusters of neurons depending of their firing rate and their CV.

The number of neurons modulated by force or reward did not differ (corrected $p > 0.05$) across these three types of neurons during any trial period (Monkey M: cue-threshold: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 2.15$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 3.37$; holding: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 4.76$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 2.20$, post-reward: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 0.84$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 2.12$ / Monkey Y: cue-threshold: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 1.75$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 3.37$; holding: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 4.81$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 0.69$, post-reward: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 0.15$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 4.36$). Consequently, these 3 groups of neurons were pooled and considered as a single population. Moreover, the proportions

of responding neurons were not different between the two monkeys (cue-threshold: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 1.60$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 3.09$; holding: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 0.14$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 0.057$, post-reward: $p.\text{force} > 0.05$, $\chi^2.\text{force} = 0.42$, $p.\text{reward} > 0.05$, $\chi^2.\text{reward} = 0$) and were pooled to have only one population of 126 neurons for the subsequent analyses.

Responses of pallidal neurons in the different task periods

Modulation of the neuronal activity by force and reward during the 3 periods of the task

To study the modulation of neuronal activity by force and reward, we performed bootstrap analyses on the spike-count of each neuron for each of the 3 periods of the task (see “Materials and Methods”). For better reading, a modulation of the neuronal activity by the amount of force will be called a “force effect”, and a modulation by the amount of reward a “reward effect”. The majority of the recorded neurons were modulated by one or both of these factors in at least one period of the task (102/126; 81%), and 50% of neurons (63/126) were modulated during at least 2 periods of the task. Forty-two point nine percent (54/126), 56.3% (71/126) and 48.4% (61/126) of the recorded neurons were modulated during the cue-threshold period, the holding period and the post-reward period respectively. The number of neurons modulated by each factor, by an interaction between both factors or a combination of both is described in table 1. During the cue-threshold period, 19/54 neurons (35.2%) showed only a force effect, 18/54 neurons (33.3%) showed only a reward effect, 4/54 (7.4%) showed both independently and 13/54 (24.1%) showed an interaction effect. Interestingly, during the holding period, when the effort was developed, we did not observe a larger proportion of neurons showing a force effect. Indeed, 20/71 neurons (28.2%) showed only a force effect, 21/71 (29.6%) showed only a reward effect, 17/71 (23.9%) neurons showed both effects independently and 13/71 (18.3%) showed an interaction effect. During the post-reward period, a large proportion of neurons showed only a reward effect (38/61, 62.3%), while 8/61 (13.1%) showed only a force effect. Seven/sixty-one (11.5%) showed both effects independently and 8/61 (13.1%) showed an interaction effect.

To further examine the dynamics of these modulations throughout the execution of the task, we have examined, for every neuron, if a force or a reward effect in one period followed or was followed by a force or a reward effect in another period (Fig. 4A-C). During the cue-threshold

period, more than half of neurons showing only a force effect shifted later in the task to a reward effect only (10/19, 53%) while in contrast, neurons showing only a reward effect rarely shifted later in the task to a force effect only (1/18, 6%). During the holding period, a minority of neurons showing only a force effect were modulated before, during the cue threshold period (only 7/20, 35%) or after, during the post-reward period (only 7/20, 40%). On the other hand, neurons showing only a reward effect continued to be involved only in this process during the post-reward period (14/21, 67%). Consequently, during the post-reward period, within the 38 neurons showing a reward effect, 14 (37%) already showed this modulation during the holding period.

Weight and direction of activity modulation by force and reward

We estimated a force selectivity index (FSI) and a reward selectivity index (RSI) for each neuron in each period (see “Materials and Methods”) to quantify the modulation by force and reward. An index superior to zero indicated, a stronger activity in the high force/reward conditions. Conversely, an index inferior to zero indicates a stronger activity in the small force/reward conditions. During the 3 defined periods, the same number of neurons were FSI-positive and FSI-negative (cue-threshold: 19 vs 11, $p > 0.05$, $\chi^2 = 3.27$; holding: 18 vs 21, $p > 0.05$, $\chi^2 = 1.98$; post-reward: 7 vs 9, $p > 0.05$, $\chi^2 = 0.11$). During the cue-threshold and the post-reward periods, the same number of neurons were RSI-positive and RSI-negative neurons, while during the holding period, there was a higher proportion of RSI-positive neurons (cue-threshold: 12 vs 14, $p > 0.05$, $\chi^2 = 0.08$; holding: 26 vs 16, $p = 0.05$, $\chi^2 = 3.86$; post-reward: 27 vs 23, $p > 0.05$, $\chi^2 = 0.55$). As illustrated on Figures 1E and I, there was no difference in the developed force depending on the expected reward size. Fig. 5A-C illustrate the distribution of FSI and RSI positive and negative neurons. Given the homogeneous distribution of the neurons modulated positively or negatively by the force and by the reward, the examples on the left of the figure illustrate the type of modulation that can be found in the activity of GPe neurons and not the activity of the entire population.

Specific encoding of motivational level during the post-reward period

Based on the level of acceptance of the animal in the four conditions (Fig. 2C,G), the firing rate of each neuron was classified during each period to identify the neurons with a firing rate modulated by the motivational level of the monkeys. For both cue-threshold and holding periods,

only a small number of neurons showed this pattern of activity. These proportions were not different from the chance level at ~ 10.5 neurons if we consider both fR/FR/fr/Fr and Fr/fr/FR/fR combinations (Cue-threshold: $n = 12$, $p > 0.05$, $\chi^2 = 0.13$; Holding: $n = 9$; $p > 0.05$; $\chi^2 = 0.24$). Consequently, these populations are not illustrated here. However, during the post-reward period, a significant population of neurons displayed this pattern of activity ($n = 22$ (17.5%), $p < 0.01$, $\chi^2 = 9.06$). After reward occurrence, 10 neurons showed their highest firing rate in the fR condition with a continuous decrease of activity throughout the FR, fr and Fr conditions (Fig. 6A,B left). During the same period, 12 neurons showed their highest firing rate in the Fr condition with a continuous decrease of activity throughout the fr, FR and fR conditions (Fig. 6A,B right). The example in Fig. 6B left illustrates a neuron with an increased activity in the fR condition and a progressive decrease within the FR, fr and Fr conditions. Consequently, after the reward occurrence, a significant population of neurons exhibited a firing rate following the motivational level of the animals.

Dynamics of force and reward throughout the task.

We performed 2-way ANOVAs, using force and reward as factors, on sliding windows of 200 ms, shifted every 10 ms during the three periods of the task (see “Materials and Methods”). The number of neurons with a statistically significant modulation by each factor and the number of neurons showing an interaction between the 2 factors were quantified and plotted in Fig. 7 for each period. After the occurrence of the visual stimuli, we noticed an increased number of neurons showing either a force effect (Fig. 7A top) or a reward effect (Fig. 7A middle). The percentage of variance explained by each of these two factors also increased (Fig. 7A, top and middle). The increased number of neurons showing a reward effect occurred 150 ms after the occurrence of the visual stimuli, while the increased number of neurons showing a force effect occurred later in this period, 280 ms after the occurrence of the visual stimuli. At the end of this 500-ms post-stimuli period, 23 neurons (18.3%) showed a force effect and 37 (29.4%) a reward effect. The percentage of variance explained followed the same dynamic than the modulation of neurons by each factor during the cue-threshold period (Fig. 7A, left).

At the beginning of the holding period, 49 neurons (38.9%) showed a force effect. Gradually, as the reward approached, despite a constant level of force maintained by the animal, GPe neurons were less driven by the amount of force: only 19 neurons (15.1%) showed a force effect

at the end of the holding period. During this period, the modulation by the amount of reward was quite steady, with 16.7% to 28.6% of neurons showing a reward effect. Consequently, during the first 500-ms of the holding period, the activity of GPe neurons tended to be more driven by the amount of force, and during the last 500 ms neurons were driven equally by both factors. We observed the same pattern by examining the percentage of variance explained. There was a gradual decrease of the percentage of variance explained by the force across this period, from 6% at the beginning to about 2% at the end. The variance explained by the amount of reward remained constant, between 3 and 4% across this period. Interestingly, the crossing point of these two percentages was found at 560 ms; this time corresponded also to that at which the maximal number of GPe neurons (19/126, 15.8%) were modulated by an interaction between the amount of force and the amount of reward (Fig. 7A, center).

During the post-reward period, the number of neurons showing a force effect remained quite low, between 4 and 11.9%, and the percentage of variance explained by force remained between 1.3 and 2%, except from 360 ms to 480 ms, a period during which a small increased number of modulated neurons (from 11.1 to 15.7%), and percentage of variance explained (from 2 to 2.3%) were observed. The most impressive result in the post-reward period was the considerable increased number of neurons modulated by reward. This number started to increase from 200 ms after the reward occurrence and continued to increase for 600 ms; consequently, 800 ms after the reward occurrence, 44.4% of the neurons were modulated by the amount of reward, and the percentage of variance explained by this factor was close to 8% (Fig. 7A, right).

DISCUSSION

Most GPe neurons were modulated by both force and reward from the visual cues occurrence and throughout the various periods of our task. Specialized GPe neurons devoted to the encoding of only one factor, but also GPe neurons processing both force and reward-related information were observed. After the reward occurrence, a large population of neurons exhibited a modulation according to the motivational level of the animals, as confirmed by the behavioral results. The general population of GPe neurons encoded both force and reward dynamically throughout the task. The representation of the expected reward began after the onset of the visual stimuli, remained large throughout the execution of the action, and reached its maximum after the reward occurrence.

The acceptance level: an index of the motivation of the animals

We designed our task to modulate the motivation of the animals and study how this motivation can be influenced by both motor and reward aspects. The acceptance level of the animals indicated their choice to perform or not the action and therefore reflected their motivational level. In both monkeys, reward size seemed to impact primarily the choice to perform or not the trial. More than a simple behavioral variable, this index of preference allowed the study of the neuronal modulation according to the preferences of the animals. There was no significant interaction effect between force and reward on the acceptance level of the animal. The reward value was thus not devaluated or potentiated by the high effort and low effort respectively. Both factors influenced the animals choice in an independent manner. The incongruence of the reaction times to this level of preference (decrease of the RT in high force conditions for monkey M and absence of modulation in monkey Y) could be explained by the fact that the animals were over-trained (Watanabe et al. 2001; Arkadir et al. 2004). In some studies, over-training has been used to abolish differences in animals behavioral responses linked to trial condition (Morris et al. 2004).

Convergence of force and reward-related information in the GPe

The encoding of two processes involving both motor and limbic neuronal circuits were investigated here. Single GPe neurons were found to be able to encode the required force and reward size at the same time and also to shift from one representation to the other during a trial. These results are consistent with the theory of convergence of information at GPe level. Previous electrophysiological studies have already suggested that the GPe is a site of convergence of information processed separately in different cortical areas and striatal territories (Arkadir et al. 2004). This hypothesis is supported by anatomical data such as the convergence of inputs from the striatum and the STN onto single pallidal neurons (Parent and Hazrati 1995), the reduction of the number of neurons between the striatum and the GPe (Oorschot 1996) and the organization of the dendritic field of GPe neurons (Kita and Kita 2001). The interaction of force and reward on the GPe neuronal activities remained a minority of cases. This is consistent with the fact that no interaction was found in the behavioral data. Information regarding the force and the reward converging at GPe level could thus be conveyed in several cases by a single pallidal neurons, but mostly in an independent manner. The GPe seems to play a role in the linear summation of

reward and effort information from the input structures of the basal BG without a real integration as such.

GPe neurons encode future reward during the development of effort

In the present study, monkeys performed a deterministic task in which cues regarding the level of effort required and the amount of the upcoming reward were given to the monkey simultaneously, and these same visual stimuli served as a go signal to initiate the production of the force. A constant number of neurons encoded the upcoming reward, which is the ultimate goal of the action. This activity was observed from the beginning of the holding period to the reward delivery, as an uninterrupted rewarding message sent during this movement period. This is in line with the evidence for a role of the dorsal GPe in representing behavioral goals to be referred to at the time of motor target decision (Saga et al. 2013). Surprisingly, this has not been reported in a probabilistic task (Arkadir et al. 2004), where almost no neurons were sensitive to the reward probability during the movement execution. This suggests that GPe might not be a part of the BG circuitry involved in the reward prediction error processing, but more in maintaining an already well-established goal-directed behavior.

The influence that information about expected reward has on neuronal activity related to goal-directed actions has been demonstrated in the striatum (Hollerman et al. 1998; Hassani et al. 2001). The striatum could play a major role in the establishment of goal-oriented behaviors, whereas the GPe could be involved in maintaining these behaviors. Moreover, the majority of GPe neurons separately encoded both factors of the task during the execution of the action. This independent processing might be a way to avoid interference with new information. The GPe could operate as a receiver of several types of information from the striatal input structures and could process each in an independent manner, permitting the updating of a behavior by new information while maintaining already established ones. Moreover, during the execution of the action, the majority of GPe neurons were modulated positively by the reward. This could reflect the potentiation of the most rewarded trials by informing the animal during its effort about the future reward that will be delivered at the end of its action.

GPe neurons are strongly modulated by reward size.

The large number of reward sensitive neurons at the reward occurrence suggests a role for GPe in encoding of the outcome of a behavior. These neurons must send a powerful message to the output structures, the GPi and the SNr, and/or the STN to signal the achievement of the action, allowing the information about the gain resulting from the performed action to be maintained in the system. This message was found to be driven equally by two groups of neurons. The first sent information when the delivered reward was large and the second when the delivered reward was small, providing feedback about the benefit obtained whatever the circumstances. Neurons encoding different aspects of rewarding and punishing outcome have been described in several subcortical areas in monkeys, including the striatum (Cromwell and Schultz 2003; Ravel et al. 2003) and the STN (Darbaky et al. 2005). In our task, the encoding of the reward appeared more as a feedback of the action performed than a pure inhibition of the movement as it is classically seen in the indirect pathway (Albin et al. 1989; Mink 1996). Moreover, the significant number of neurons found to show a modulation according to the acceptance level of monkeys, suggests that in the GPe, a neurophysiological substrate of the motivational level exists. This population was found only after the reward occurrence. Consequently, once the effort was developed and the reward received, this population could encode a ratio between the amount of effort developed and the amount of reward received, reflecting the preference of the animal, comparable to a computation of the cost/benefit ratio of the action performed. Additionally, the long latency to reach the maximal mobilization of GPe neurons in this process suggests that these neurons are encoding the consequences of the action once the reward has been consumed rather than the amount of reward as such.

The present findings suggest that the GPe could have a large influence on motivated behaviors, before sending information about effort and reward to the GPi and the SNr. Some clinical studies highlight the involvement of the pallidum in disorders of diminished motivation (Bhatia and Marsden 1994), depression (Bielau et al. 2005), or Gilles de la Tourette syndrome (Piedimonte et al. 2013) and bring out the importance of GPe neurons on the balance of activation and inhibition of cortical areas. The present results showed that the GPe could be involved in updating the consequences of an action, based on motivational information. In those patients suffering from the disorders mentioned above, this permanent revision of the

consequences of the action could be disturbed and prevent the establishment of adapted behaviors. To better understand the neural bases of motivational processes, it will be very interesting to study in the same experimental paradigm, how these informations are encoded within the input structures of the upper stage of the BG, the striatum and the STN, which are also the two major afferences of the GPe.

REFERENCES

- Albin RL, Young AB, and Penney JB.** The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366-375, 1989.
- Apicella P, Ljungberg T, Scarnati E, Schultz W.** Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Exp Brain Res* 85:491-500, 1991.
- Arkadir D, Morris G, Vaadia E, Bergman H.** Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *J neurosci* 24:10047-10056, 2004.
- Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M.** The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci* 8:484-489, 2005.
- Berridge KC, Cromwell HC.** Motivational-sensorimotor interaction controls aphagia and exaggerated treading after striatopallidal lesions. *Behav Neurosci* 104:778-795, 1990.
- Bhatia KP, Marsden CD.** The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859-876, 1994.
- Bielau H, Trubner K, Krell D, Agelink MW, Bernstein HG, Stauch R, Mawrin C, Danos P, Gerhard L, Bogerts B, Baumann B.** Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255:401-412, 2005.
- Cromwell HC, Schultz W.** Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 89:2823-2838, 2003.
- Darbaky Y, Baunez C, Arecchi P, Legallet E, Apicella P.** Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *NeuroReport* 16:1241-1244, 2005.
- DeLong MR.** Activity of pallidal neurons during movements. *J Neurophysiol* 34:414-427, 1971.
- Elias S, Joshua M, Goldberg JA, Heimer G, Arkadir D, Morris G, Bergman H.** Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus. *J Neurosci* 27:2525-2538, 2007.
- Francois C, Yelnik J, Percheron G, Fénelon G.** Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Exp Brain Res* 102, 1994.

- Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Feger J, Francois C, Tremblay L.** Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 127:2039-2054, 2004.
- Haber SN, Lynd-Balta E, Mitchell SJ.** The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey. *J Comp Neurol* 329:111-128, 1993.
- Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W.** Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 85:2477-2489, 2001.
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W.** Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 80:947-963, 1998.
- Joshua M, Adler A, Rosin B, Vaadia E, Bergman H.** Encoding of probabilistic rewarding and aversive events by pallidal and nigral neurons. *J Neurophysiol* 101:758-772, 2009.
- Kita H, Kita T.** Number, origins, and chemical types of rat pallidostriatal projection neurons. *J Comp Neurol* 437:438-448, 2001.
- Laplane D, Widlocher D, Pillon B, Baulac M, Binoux F.** Obsessional-type compulsive behavior caused by bilateral circumscribed pallidostriatal necrosis. Encephalopathy caused by a wasp sting. *Rev Neurol* 137:269-276, 1981.
- Merrill EG, Ainsworth A.** Glass-coated platinum-plated tungsten microelectrodes. *Med Biol Eng* 10:662-672, 1972.
- Mink JW.** The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50:381-425, 1996.
- Mink JW, Thach WT.** Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *J Neurophysiol* 65:273-300, 1991a.
- Mink JW, Thach WT.** Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *J Neurophysiol* 65:301-329, 1991b.
- Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR.** The primate nucleus basalis of Meynert: neuronal activity related to a visuomotor tracking task. *Exp Brain Res* 68: 506-515, 1987.
- Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H.** Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43(1):133-43, 2004.
- Oorschot DE.** Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J Comp Neurol* 366:580-599, 1996.
- Parent A, Hazrati L-N.** Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 20:128-154, 1995.

- Pasquereau B, Turner RS.** Limited encoding of effort by dopamine neurons in a cost-benefit trade-off task. *J Neurosci* 33:8288-8300., 2013
- Pasquereau B, Nadjar A, Arkadir D, Bezard E, Goillandeau M, Bioulac B, Gross CE, Boraud T.** Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *J Neurosci* 27:1176-1183, 2007.
- Peck CJ, Lau B, Salzman CD.** The primate amygdala combines information about space and value. *Nat Neurosci* 16(3):340-348, 2013.
- Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, Frith CD.** How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science* 316:904-906, 2007.
- Piedimonte F, Andreani JC, Piedimonte L, Graff P, Bacaro V, Micheli F, Vilela Filho O.** Behavioral and motor improvement after deep brain stimulation of the globus pallidus externus in a case of Tourette's syndrome. *Neuromodulation* 16:55-58, 2013.
- Ravel S, Legallet E, Apicella P.** Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *J Neurosci* 23:8489-8497, 2003.
- Saga Y, Hashimoto M, Tremblay L, Tanji J, Hoshi E.** Representation of spatial- and object-specific behavioral goals in the dorsal globus pallidus of monkeys during reaching movement. *J Neurosci* 33:16360-16371, 2013.
- Saleem KS, Logothetis N.** A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. *San Diego: Elsevier/Academic press*, 2007.
- Schmidt L, d'Arc BF, Lafargue G, Galanaud D, Czernecki V, Grabli D, Schupbach M, Hartmann A, Levy R, Dubois B, Pessiglione M.** Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain* 131:1303-1310, 2008.
- Team RDC.** R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria, 2011.
- Turner RS, Anderson ME.** Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *J Neurophysiol* 77:1051-1074, 1997.
- Vaillancourt DE, Yu H, Mayka MA, Corcos DM.** Role of the basal ganglia and frontal cortex in selecting and producing internally guided force pulses. *NeuroImage* 36:793-803, 2007.
- Watanabe M, Cromwell HC, Tremblay L, Hollerman JR, Hikosaka K, Schultz W.** Behavioral reactions reflecting differential reward expectations in monkeys. *Exp Brain Res* 140:511-518, 2001.

FIGURES

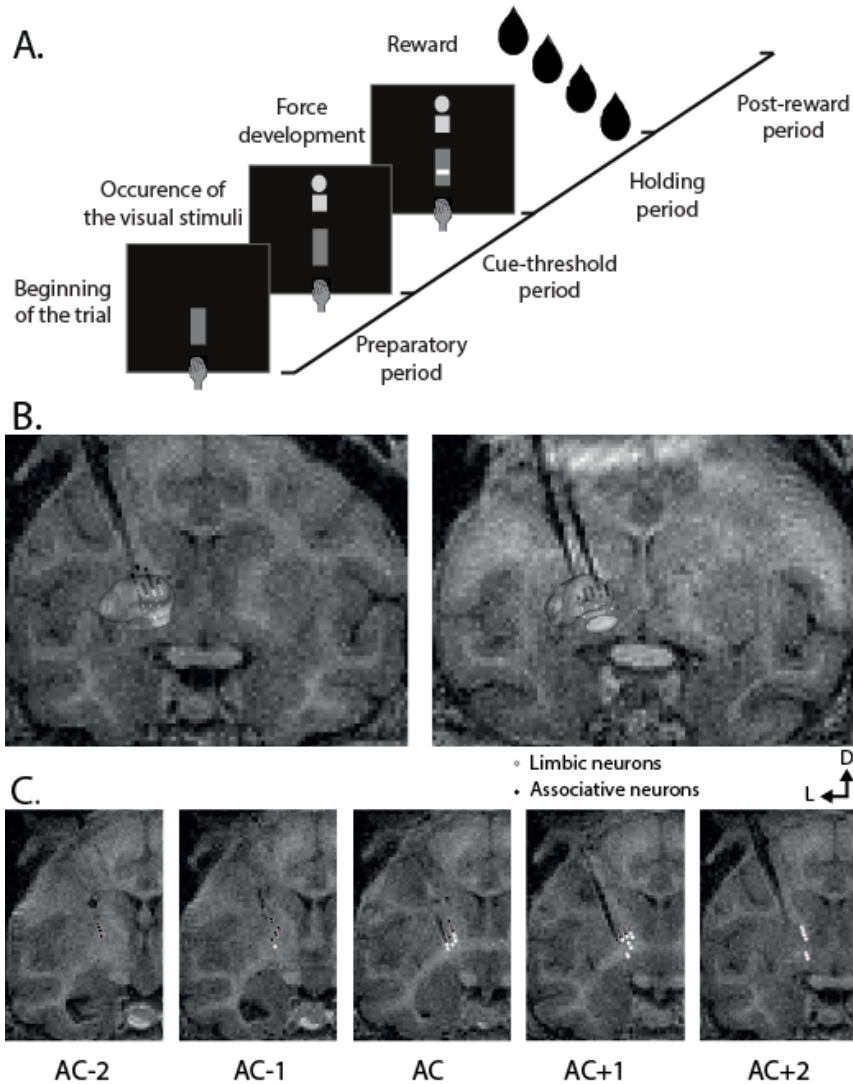


Figure 1. Task design and Reconstruction of recording locations. **A**, Task design. A pair of visual stimuli appeared after the maintenance of a basal pressing force by the animal for 1 second. In response to these stimuli, the monkey increased his pressing force, reached the required force range, and held this force for 1 second in order to obtain the reward. Four possible combinations of visual stimuli indicated to the animal the force he had to develop and the size of the upcoming reward. Green represented the force and red the reward, a filled circle represented a small amount, a filled square a large one. **B-C**, Reconstruction of recording locations. All electrode recording sites were obtained from MR images. **B**, Three dimensional reconstruction of the GPe of Monkey Y (left) and Monkey M (right) (transparent gray). Electrodes artefact are visible in each MR slice in the background (AC+2 for Monkey Y; AC + 1 for Monkey M). The location of each recorded neuron was extrapolated from the tip of these electrodes. **C**, Recording sites for monkey Y from AC+2 to AC-2. Each dot represents the location of one neuron recorded during the task. The white ones represent the locations of associative neurons and the black ones the locations of limbic neurons. Arrows provide the orientation of the slice (D for Dorsal, L for Lateral).

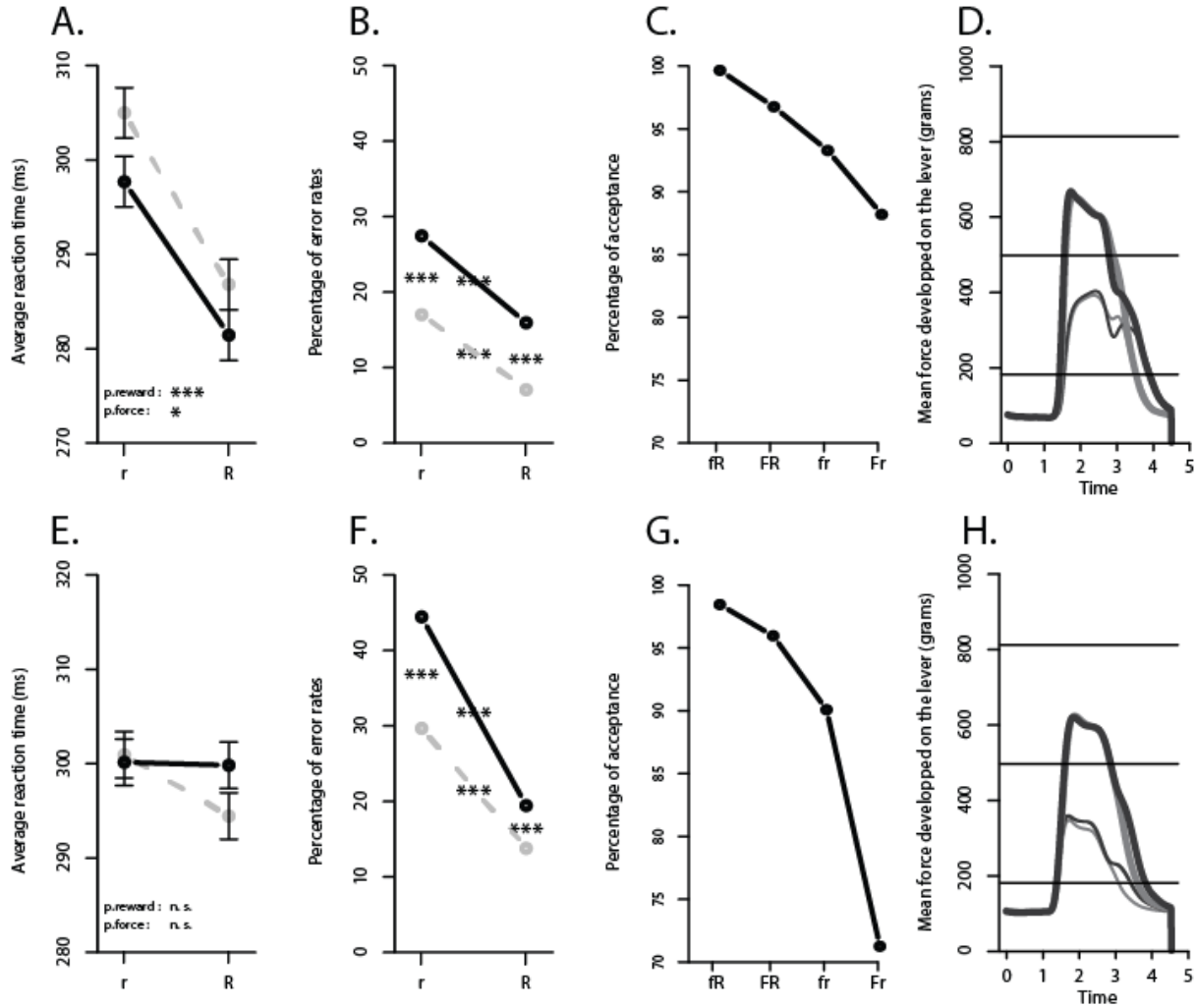


Figure 2. Behavioral results. A to D, behavioral results for monkey M; E to H, behavioral results for monkey Y. **A,E**, Reaction times of the animals in the 4 conditions of the task. r: Small Reward, R: Large Reward; Solid black line: High Force, Dashed gray line: Low Force. The error bars represent the standard errors to the mean. **B,F**, Error rates of the animals in the 4 conditions of the task. Same conventions as A and E. **C,G**, Acceptance level of the animals in the 4 conditions of the task (fR: Low Force/Large Reward; FR: High Force/Large Reward; fr: Low Force/Small Reward; Fr: High Force/Small Reward). **D,H**, Mean of the force developed by the animals in the 4 conditions of the task. Dark gray lines: Large Reward; Light gray lines: Small Reward; Thick lines: High Force; Thin lines: Low force. The stars indicate for the reaction times the influence of the force and reward on the animal's behavior (two-way ANOVA, * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$) and for the error rates the differences among conditions (Pearson's Chi-squared test ; *** corrected $p < 0.001$).

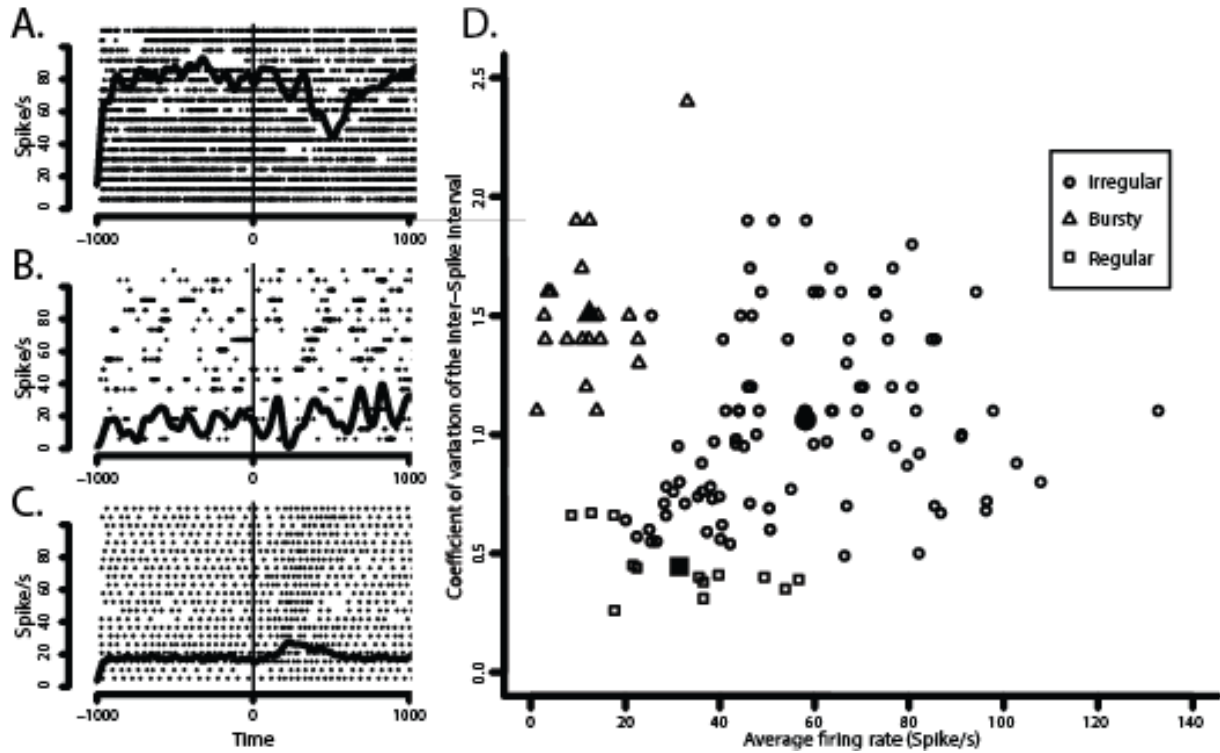


Figure 3. Different types of neurons recorded in the GPe. **A,B,C**, Raster plots of 3 neurons illustrating the 3 types of GPe neurons. Each line represents a trial and each point represents a spike; the smoothed lines on the raster represent the spike-density. **A**, Example of an irregular neuron, showing a high-frequency activity and a high coefficient of variation. **B**, Example of a bursty neuron, showing a low frequency of discharge and occasional brief high-frequency bursts. **C**, Example of a regular neuron, showing a low frequency of discharge and a low coefficient of variation. **D**, Scatterplot of the distribution GPe neurons as a function of their coefficient of variation (CV; ordinate) and firing rate (abscissa), Circle: Irregular neurons, Triangle: bursty neurons, Square: regular neurons. Filled forms represent the average of the inter-spike interval CV and the firing rate for each type of neuron.

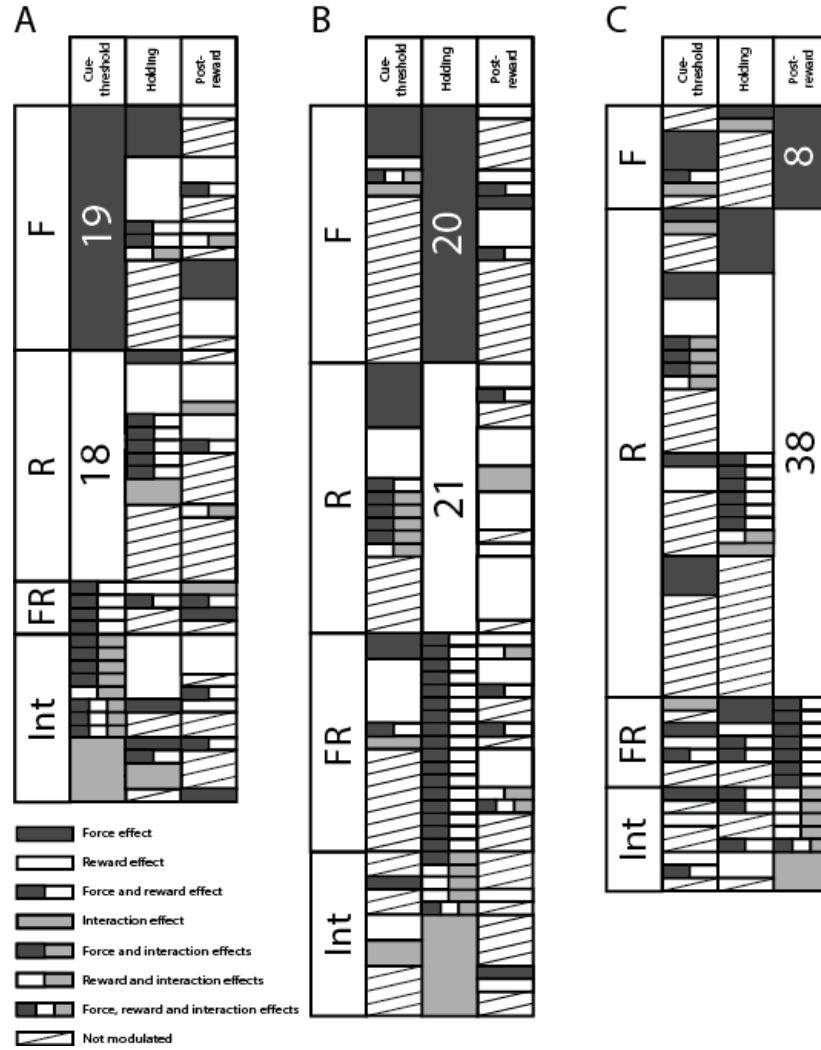


Figure 4. Force and reward effects across task periods. **A,B,C**, Distribution of neurons showing a force, a reward , an interaction effect or both force and reward effect independently during the three task periods. Each of the three graphs illustrates the modulated neurons in one period and their modulation in the others. **A**, Neurons modulated by the force and/or the reward during the cue-threshold period and their modulation during the holding and post-reward periods. **B**, Neurons modulated by the force and/or the reward during the holding period and their modulation during the cue-threshold and the post-reward period. **C**, Neurons modulated by the force and/or the reward during the post-reward period and their modulation during the cue-threshold and the holding period.

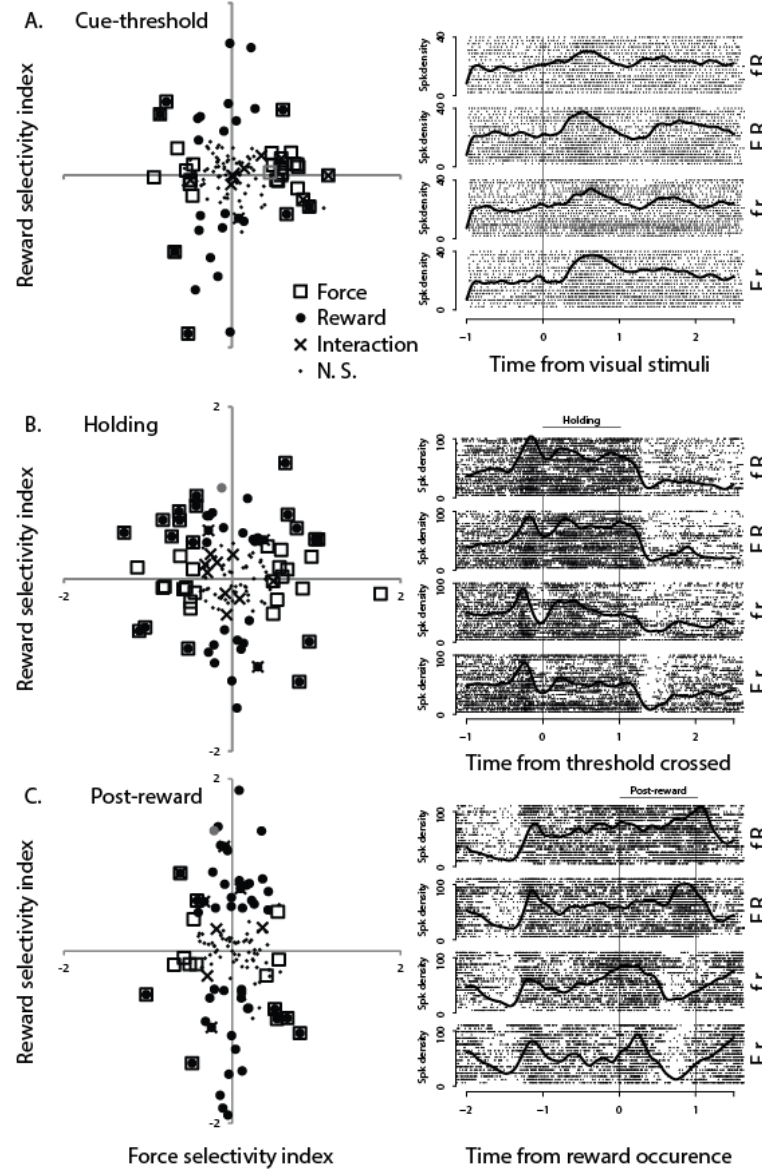


Figure 5. Force and reward selectivity indices (FSI and RSI) of GPe neurons during the 3 periods of the task. **A,B,C**, (left) Scatter plots of force-versus reward-selectivity indices for each individual neuron in each period. FSIs >0 indicate higher firing rate in the big force conditions, and indices <0 indicates higher firing rates in the small force conditions. RSIs >0 indicates higher firing rates in the large reward conditions and indices <0 indicate higher firing rates in the large reward conditions. Symbol style indicates the significance of the modulation for each neuron when we performed a two-way ANOVA (square for force, filled circle for reward, cross for interaction and little filled circle for neurons without significant modulation). Symbols in gray indicate the neurons illustrated on the right part of the figure for each period. **A,B,C**, (right) Same representation as figure 3E,F,G. Trials are ranked according to the four conditions of the task (fR: Low Force/Large Reward; FR: High Force/Large Reward; fr: Low Force/Small Reward; Fr: High Force/Small Reward). **A**, (right) Neuron showing a positive force effect during the cue-threshold period. **B**, (right) Neuron showing a positive reward effect during the holding period. **C**, (right) Neuron showing a positive reward effect during the post-reward period.

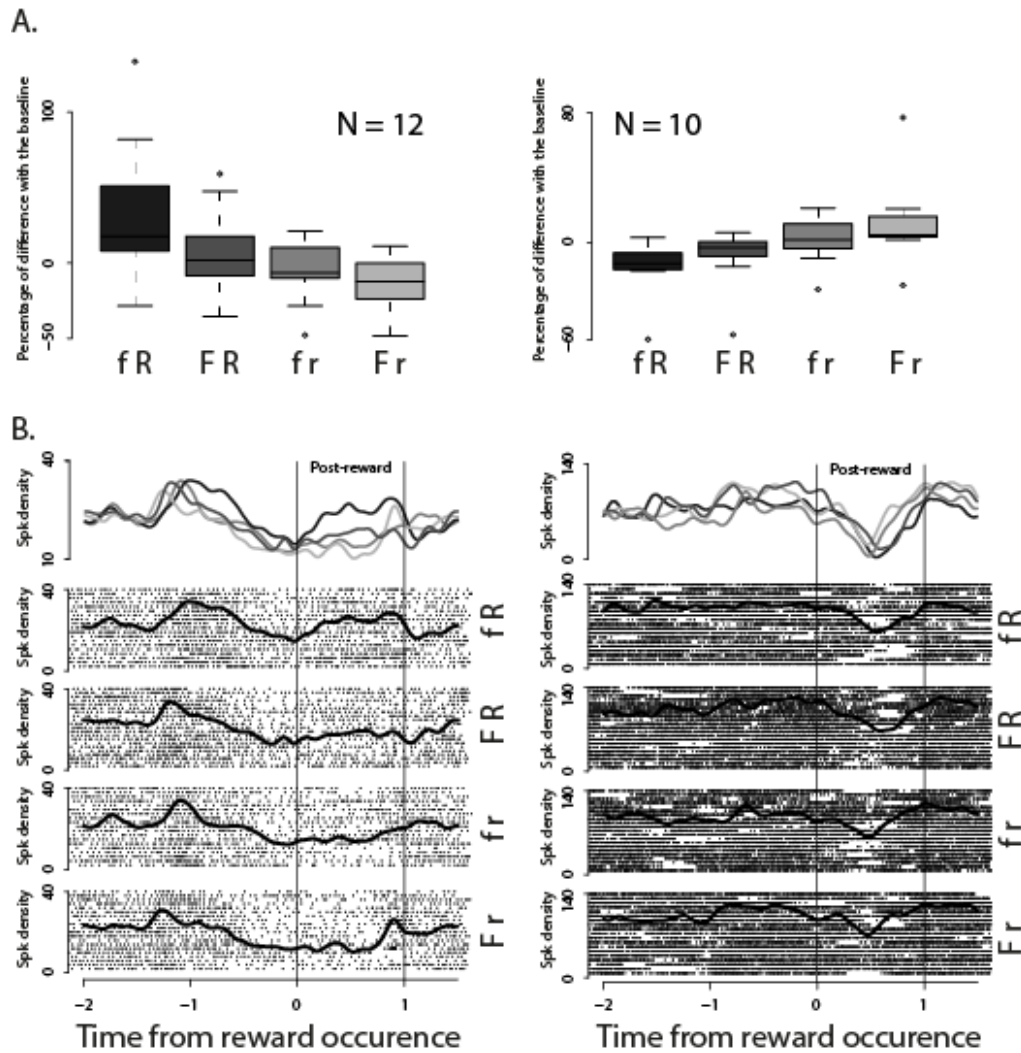


Figure 6. Neuronal population following the acceptance level of the animal during the post-reward period. **A**, Boxplot of the average firing rate during the post-reward period of the neuronal population showing a continuous decrease (left, $n = 12$) or increase (right, $n = 10$) of their activity under the 4 conditions ranked according to the acceptance level of the animal. **B**, Examples of neurons illustrating the continuous increase (left) or decrease of activity (right). Same representation as figure 4A,B,C. Trials are sorted out according to the ranking of the four conditions of the task based on the acceptance level (fR: Low Force/Large Reward; FR: High Force/Large Reward; fr: Low Force/Small Reward; Fr: High Force/Small Reward). Above each example, the spike-density is represented in the four conditions. Color codes are the same than in A.

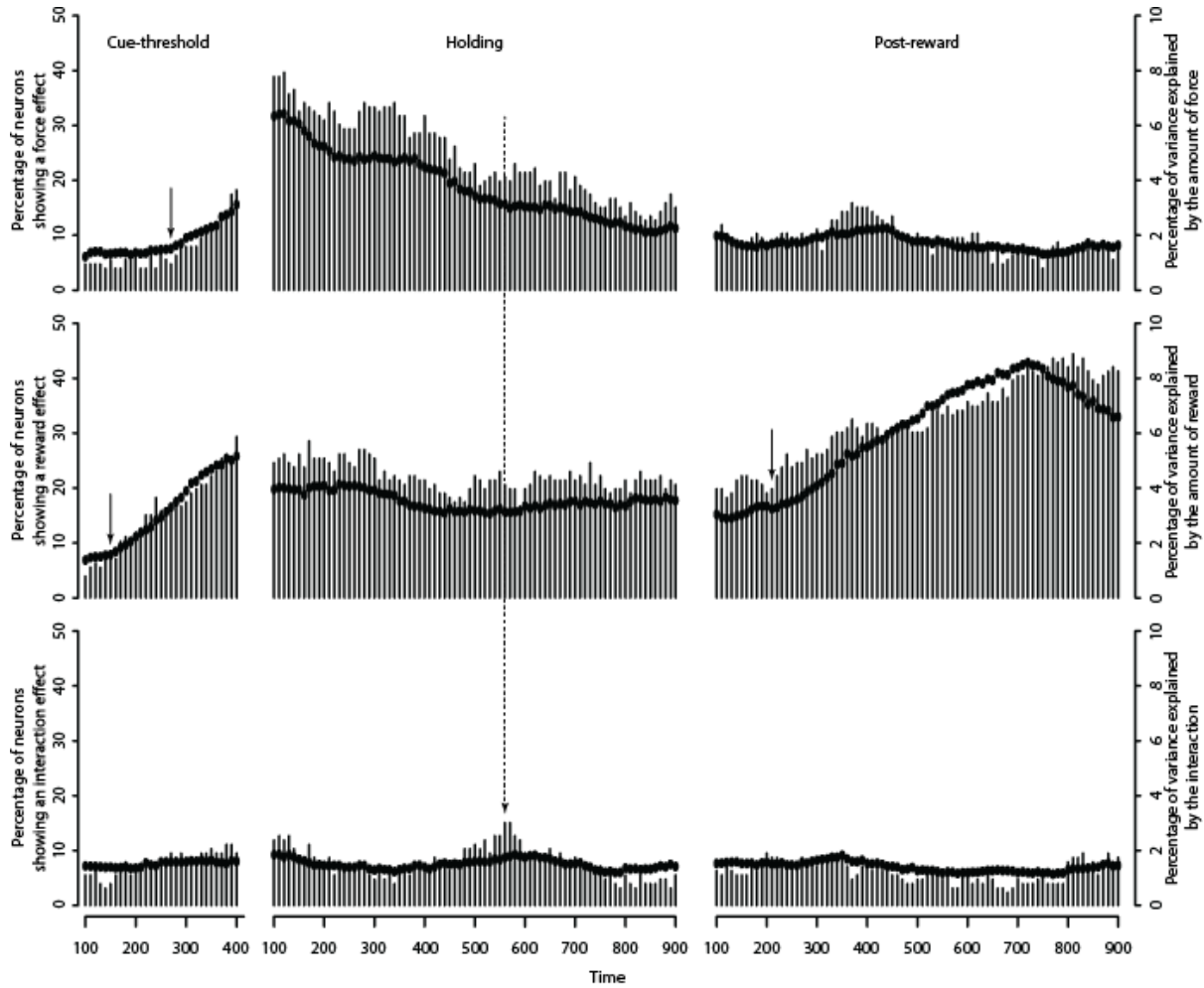


Figure 7. Dynamics of modulation by the amounts of force and reward throughout the task. From left to right: number of neurons and percentage of variance explained in each 200 ms sliding windows for the 500-ms post-stimuli, the holding and the post-reward periods. Each bar represents the number of significant neurons in a 200 ms window and each point the percentage of variance explained during this window. On the top are represented the results for the modulation of activity by the amount of force; in the middle, by the amount of reward; and at the bottom, by an interaction between these two factors. The black arrows highlight the important features described in the results: For the cue-threshold period, the increase of the number of neurons showing a force effect (top) and the increase in the number of neurons showing a reward effect (middle). For the holding period, the crossing point of between the variance explained by the amount of force and the amount of reward. For the post-reward period, the increase in the number of neurons showing a reward effect.

	Responding neurons	Force effect only	Reward effect only	Force and reward effects	Interaction effect	Interaction effect only	Interaction and force effects	Interaction and reward effects	Interaction, force and reward effects
Cue-threshold	54/126	19/54 (35.2%)	18/54 (33.3%)	4/54 (7.4%)	13/54 (24.1%)	5/13	4/13	1/13	3/13
Holding	71/126	20/71 (28.2%)	21/71 (29.6%)	17/71 (23.9%)	13/71 (18.3%)	8/13	1/13	3/13	1/13
Post-reward	61/126	8/61 (13.1%)	38/61 (62.3%)	7/61 (11.5%)	8/61 (13.1%)	3/8	0/8	4/8	1/8

Table 1. Number of neurons modulated by the force and the reward during the different task periods.

Activity of GPe neurons in both monkeys, in the three defined periods of the task, is modulated by the amount of force, the amount of reward, both of them independently or an interaction between these two parameters. The 4 columns on the right of the table detailed the combinations of modulations found in neurons modulated by an interaction.

DISCUSSION GENERALE

I. Influence de la quantité de force et de récompense sur le comportement de l'animal

L'homogénéité des résultats comportementaux au cours de nos enregistrements dans les différentes structures met en évidence la compréhension des stimuli visuels par les animaux ainsi que la stabilité de leur comportement et la possibilité de comparer les données recueillies. Le raccourcissement du temps de réaction des animaux dans les conditions dans lesquelles ils obtiendront une grande quantité de récompense démontre leur sensibilité à la quantité de récompense attendue en fin d'essai. Cependant, le temps de réaction n'apparaît pas être une mesure pouvant systématiquement refléter la motivation des animaux comme le suggère l'absence de modulation des temps de réaction en réponse à des stimuli annonçant aux animaux la probabilité d'obtenir la récompense au terme de l'action (Watanabe et al., 2001; Arkadir et al., 2004; Morris et al., 2004). Dans notre protocole, les animaux n'avaient pas de contrainte importante en terme de temps de réaction, et avaient une seconde pour atteindre la gamme de force requise. On peut donc envisager que c'est en partie pour cela que nous ne voyons pas de différence de temps de réaction entre nos conditions de test. En revanche, les taux d'erreurs ainsi que les taux d'acceptation de la réalisation de la tâche semblent être de meilleurs indices comportementaux, pour estimer la motivation des animaux dans notre tâche. Le taux d'acceptation représente une indication de la préférence des animaux pour chacune des conditions de la tâche et reflète donc leur motivation à réaliser l'action selon la paire de stimuli visuels qui leur est présentée. Les faibles taux d'acceptation des animaux dans la condition grande force/petite récompense et les taux les plus élevés d'acceptation dans la condition petite force/grande récompense suggèrent que la quantité de force demandée à l'animal et la quantité de récompense attendue sont deux paramètres influençant largement la prise de décision de l'animal à réaliser l'essai et donc son état motivationnel. Cette mesure nous a permis d'obtenir une échelle de préférence des animaux concernant les conditions de test de la tâche et d'étudier l'activité de certaines populations neuronales selon ce classement.

L'ensemble de ces variables comportementales nous renseigne sur les modulations de l'état motivationnel de l'animal en rapport avec des stimuli visuels extérieurs et les activités neuronales recueillies lors de nos enregistrements électrophysiologiques ont été étudiées en fonction des conditions de test de notre tâche. Cependant, il est également intéressant de prendre en compte la modulation de la motivation « interne » de l'animal, guidée par des signaux homéostatiques, que

l'on trouve dans plusieurs modèles issus des théories de la motivation tels que celui de Bindra/Toates (Bindra, 1974; Toates, 1981), Robinson et Berridge (Robinson et Berridge, 1993; Berridge, 1996) ou plus récemment Madan (2013). Peu d'études réalisées chez le singe éveillé ont pris en compte l'évolution de la valeur de la récompense en fonction de l'évolution de l'état interne de l'animal. La satiété de l'animal et donc une diminution du « wanting » (décrit comme la valeur motivationnelle donnée à une récompense ou un stimulus (et non sa valeur hédonique), dans le modèle de Robinson et Berridge) a un effet important sur le comportement de l'animal dans une tâche instrumentale, en diminuant la motivation des animaux, comme le montre l'augmentation des taux d'erreurs au cours d'une session, en relation avec la quantité de récompense cumulée déjà reçue par les animaux (Minamimoto et al., 2009; Bouret and Richmond, 2010). Cet état peut également modifier l'activité neuronale dans certaines structures, telles que le cortex orbitofrontal ou ventromédian, au même titre que la motivation guidée par des stimuli externes (Bouret and Richmond, 2010). Dans notre tâche, la motivation interne de l'animal peut être influencée par l'approche d'un état de satiété, une même quantité de récompense n'aura donc pas la même valeur subjective pour l'animal au début et à la fin d'une session d'enregistrement ou par une fatigue physique, une même quantité d'effort ne représentera pas le même coût pour l'animal à différentes étapes de la session d'enregistrement. La fatigue intellectuelle de l'animal et une lassitude à réaliser la tâche peuvent également être une cause de diminution de la motivation de l'animal. Pour prendre ces paramètres en compte essai par essai, nous aurions pu utiliser le temps de réaction des animaux. Cependant, compte tenu de la faible influence de la quantité de force à développer sur le temps de réaction, alors même que la distribution des erreurs d'omission traduit la signification motivationnelle de ces stimuli pour l'animal, il est difficile de considérer cette variable comme pertinente dans notre tâche. Une possibilité pour étudier ces facteurs, influençant l'état motivationnel interne des animaux, serait de décomposer chaque session d'enregistrement en différentes périodes et d'étudier les différences dans le niveau d'acceptation des animaux selon leur avancement dans la session. Dans le travail présenté dans ce manuscrit, nous avons fait le choix d'utiliser nos résultats comportementaux et notamment le taux d'acceptation de nos animaux dans le but de mettre en évidence leur compréhension de la signification des stimuli et l'influence de ces stimuli sur leur état motivationnel. Une analyse du comportement de l'animal, prenant en compte la quantité de récompense cumulée déjà reçue, la quantité totale d'effort déjà exercée et l'avancée de l'animal dans la tâche fera l'objet d'une autre étude, en collaboration avec l'équipe de Mathias Pessiglione, et ne sera pas détaillée ici (Nougaret, Abitbol, Baunez, Pessiglione et Ravel, en

préparation). Cependant, les résultats préliminaires montrent une forte influence de ces facteurs sur le taux d'acceptation des animaux et indiquent qu'il est pertinent de considérer l'ensemble de ces facteurs dans l'étude de l'activité électrophysiologique des populations neuronales.

II. Mécanismes d'intégration de la force et de la récompense dans les structures d'entrée des ganglions de la base: neurones de projection striataux et neurones du NST.

L'enregistrement de l'activité électrophysiologique des neurones des projection striataux (PANs) et des neurones du NST nous a permis de mettre en évidence des propriétés fonctionnelles spécifiques à chacune de ces populations et de comparer leur implication respective dans la réalisation de la tâche par les animaux.

- A l'occurrence des stimuli, les PANs TR encodent l'information relative à la force de manière uniforme quelle que soit la force, alors que les neurones du NST vont présenter des activités davantage modulées par la grande force.

- A l'occurrence des stimuli, les neurones du NST dont l'activité est modulée par la récompense intègrent l'information sur le niveau de force par une corrélation négative force/récompense, alors que les PANs TR sont spécifiquement activés lorsqu'une grande récompense est annoncée.

- Au moment du développement de l'effort, l'activité des PANs Maintien traduit l'attente d'une grande récompense.

- Après attribution de la récompense, les neurones du NST tendent à encoder la petite récompense.

A. Hétérogénéité vs homogénéité de l'intégration de l'information relative à la force par les PANs et les neurones du NST à l'occurrence des stimuli

Nos résultats montrent une distribution des FSI des PANs centrée sur 0, alors que les FSI des neurones du NST sont très majoritairement positifs. Les études pionnières sur l'activité des PANs en relation avec les caractéristiques du mouvement, notamment dans le territoire sensori-moteur du striatum, montrent que cette activité est liée aux paramètres du mouvement plus qu'à l'activité musculaire permettant sa réalisation (Crutcher et DeLong, 1984b). La distribution des

FSIs centrée sur 0 dans cette population de PANs pourrait refléter les types de mouvements à réaliser dans la tâche, *i.e.* le développement d'une grande ou d'une petite force. Chaque type de mouvement serait représenté par un groupe spécifique de PANs. Nos techniques d'enregistrements électrophysiologiques ne nous permettent pas de savoir sur quelle structure projette chacun des PANs enregistrés, spécifiquement au GPe, ou directement aux structures de sorties, il est donc difficile de formuler des hypothèses quant à l'effet d'une activité plus importante dans une condition de force donnée sur les structures efférentes au striatum. A l'opposé, dans le NST, les FSIs des neurones sont très majoritairement positifs. L'apparition tardive de l'effet force nous indique qu'il s'agit plus probablement d'un encodage de la force exercée en tant que telle plutôt qu'un encodage de l'information relative à la force à exercer véhiculée par les stimuli. Grafton et Tunik (2011) ont mis en évidence un rôle du NST dans le contrôle dynamique de la force à exercer dans la réalisation d'un mouvement. Dans notre étude, cette population neuronale pourrait être spécialisée dans la réalisation ou la correction du mouvement de montée dans la gamme de force; plus la force à exercer est importante, plus le contrôle moteur doit être précis et plus la fréquence de décharge de ces neurones est importante.

B. Rôle des neurones du NST dans l'intégration de la valeur motivationnelle des stimuli, et des PANs dans l'encodage du futur bénéfice de l'action

La distribution des RSIs des neurones du NST est centrée sur 0. Cependant, il existe une corrélation négative entre les RSIs et les FSIs de ces neurones, plus ils présentent un RSI positif plus leur FSI est négatif et vice-versa, ces neurones intègrent donc l'information concernant l'effort à exercer lorsqu'ils encodent la quantité de récompense à venir. Les neurones du NST semblent en mesure d'encoder la signification motivationnelle des stimuli visuels annonçant les caractéristiques de l'action à réaliser, *i.e.* la force à exercer et la quantité de récompense attendue. Les études réalisées chez l'homme dans le cadre du traitement de pathologies par stimulation cérébrale profonde (DBS) suggèrent que le NST pourrait intégrer des composantes motrices, cognitives, émotionnelles et relatives à la récompense d'un mouvement et jouer un rôle dans la prise de décision sur la base de ces informations (Mallet et al., 2007; Cavanagh et al., 2011). Coulthard et collaborateurs (2012) proposent également un rôle du NST dans la prise de décision lorsque le sujet doit prendre en compte plusieurs informations relatives à l'action à réaliser. Les données de l'anatomie, qui montrent un important recouvrement des territoires fonctionnels du

NST (Haynes et Haber, 2013), vont dans le sens de cette hypothèse. Dans notre étude, les animaux prennent en compte le coût de l'action à réaliser (effort à développer) et la récompense attendue pour prendre la décision de réaliser ou non l'essai. Les neurones du NST modulés par ces informations pourraient refléter son rôle dans la sélection de l'action sur la base de la valeur relative de la récompense, comme cela a été mis en évidence dans d'autres études (Frank et al., 2007; Baunez et Lardeux, 2011). En comparaison, au sein du striatum, les PANs TR modulés par la récompense présentent principalement un RSI positif. La période d'activité de ces neurones est liée à l'initiation du mouvement de l'animal mais permet également une prise en compte des informations véhiculées par les stimuli visuels qui servent aussi de signal de déclenchement du mouvement. Les PANs pourraient ainsi dynamiser le mouvement lorsqu'un bénéfice important est attendu et transmettre l'information aux structures de sorties et au GPe seulement dans les conditions grande récompense. Cela renforcerait les actions amenant à un plus grand bénéfice, comme cela a été décrit précédemment lors de l'enregistrement de l'activité de ces neurones dans plusieurs contextes, lorsque l'occurrence de la récompense (Hollerman et al., 1998; Kawagoe et al., 1998 ; Pasquereau et al., 2007), sa préférence pour l'animal (Watanabe, 1996; Hassani et al., 2001) ou encore sa quantité (Cromwell et Schultz, 2003; Samejima et al., 2005) sont modulées

C. L'activité des PANs durant le développement de l'effort reflète l'état motivationnel de l'animal

Durant la période de maintien de la force, on observe une corrélation négative entre les RSIs et les FSI des PANs: plus ils présentent un RSI positif plus leur FSI est négatif et vice-versa. Leur activité pourrait refléter une intégration de la valeur positive de la récompense décomptée de la valeur négative de l'effort développé par l'animal, tout comme la population de neurones du NST présentant ces propriétés à l'occurrence des stimuli. A ce stade d'exécution de l'action, les PANs transmettraient, en tant que population, une information concernant le ratio coût/bénéfice de l'action réalisée en temps réel. Selon Cromwell et Schultz (2003), le striatum ne serait pas impliqué dans la production d'un acte moteur mais dans l'intégration d'informations permettant la mise en place d'une séquence complexe de mouvements (Cromwell et Berridge, 1996). Dans notre étude, les PANs intégreraient l'effort développé par l'animal et l'attente de la future quantité de récompense et informeraient, à chaque instant de la performance motrice, les structures efférentes sur la valeur de l'action en cours de réalisation. Une seconde hypothèse, à la

vue de la grande majorité de PANs avec un RSI positif, serait que les PANs Maintien, comme les PANs TR, dynamisent le mouvement lorsqu'un bénéfice important est attendu suite à la réalisation de l'action.

D. Les neurones du NST encodent préférentiellement la petite quantité de récompense à son occurrence

En accord avec les données de la littérature (Darbaky et al., 2005; Lardeux et al., 2009, 2013; Espinosa-Parrilla et al., 2013), les neurones du NST enregistrés dans ce travail modulent leur activité en relation avec l'occurrence de la récompense. Dans le NST, différentes populations de neurones semblent impliquées dans l'encodage de récompenses différentes, que ce soit en termes de qualité de la récompense (des solutions contenant des concentrations de sucrose plus ou moins importantes) (Lardeux et al., 2009) ou en termes de type de récompense reçue (récompense alimentaire versus drogue d'abus) (Lardeux et al., 2013). Dans ces études, les auteurs montrent qu'en tant que population, les neurones du NST n'encodent pas la récompense préférée quand les animaux ont le choix entre une même récompense (sucrose) à des concentrations différentes (Lardeux et al., 2009). En revanche, les neurones du NST encode la récompense préférée lorsque les animaux ont le choix entre des récompenses de nature différente (Lardeux et al., 2013). Dans notre étude dans laquelle les animaux reçoivent des quantités différentes d'une même récompense, la distribution des RSIs, qui n'est pas centrée sur 0, montre que les neurones du NST, au contraire des études précédentes, peuvent non seulement encoder préférentiellement une quantité donnée d'une même récompense, ici la petite, mais qui plus est, celle qui n'est pas préférée par l'animal. L'hypothèse classique suggère que l'excitation des structures de sorties via les afférences glutamatergiques du NST supprime les mouvements non désirés (Isoda et Hikosaka, 2008; Mink 1996). A l'occurrence de la récompense, aucun mouvement n'est requis, et l'action déjà réalisée, on ne peut donc pas interpréter le RSI négatif des neurones du NST comme un moyen de suppression d'une séquence motrice dans les conditions les moins avantageuses pour l'animal. Ces neurones inhibent cependant le thalamus et donc les aires corticales via les structures de sorties des ganglions de la base suite à l'occurrence de la récompense. Ce signal inhibiteur pourrait jouer un rôle dans l'adaptation des comportements et permettre d'inhiber les futures décisions de l'animal sur la base de l'information contenue dans les stimuli visuels sur la quantité de récompense qu'il recevra.

III. Mécanismes d'intégration de la force et de la récompense dans les structures d'entrée des ganglions de la base: interneurons cholinergiques.

Les TANs sont généralement considérés comme une population neuronale homogène, à la fois dans leur activité et dans leur pattern de réponse. Cependant, dans notre étude, nous avons mis en évidence des disparités dans les réponses des TANs, notamment dans leur modulation en relation avec la force et la récompense mais également dans la spécificité de réponse par une pause ou un rebond à certains événements de notre tâche.

- Des populations distinctes de TANs répondent par une pause et/ou un rebond à l'occurrence des stimuli visuels associés à la récompense et à la récompense elle-même.

- La pause et le rebond des TANs ont une sensibilité différente à la force et à la récompense. La pause est très peu modulée par les conditions de la tâche, contrairement au rebond.

- Le rebond dans l'activité neuronale des TANs en réponse à l'occurrence des stimuli visuels est une période d'encodage des paramètres de la tâche, une population de TANs a une activité plus soutenue dans les conditions grande force, et une autre dans les conditions petite récompense.

- La réponse des TANs déclenchée par les stimuli visuels est largement influencée par le début du mouvement de l'animal. Alignée sur le temps de réaction des animaux, la pause détectée à l'occurrence des stimuli visuels est plus prononcée.

A. Des populations de neurones distinctes répondent aux stimuli visuels et à la récompense.

Les réponses des TANs sont modulées par la prédictabilité temporelle d'un stimulus qui a une signification acquise par apprentissage (Aosaki et al., 1994; Apicella et al., 1997). Ces neurones répondent également à l'obtention d'une récompense inattendue et vont progressivement transférer leur réponse à un stimulus visuel, associé par apprentissage à cette récompense et permettant de prédire son moment d'occurrence, la réponse à la récompense elle-même étant, en parallèle, atténuée voire supprimée (Apicella et al., 1997; Ravel et al., 2003). Dans notre tâche, si l'occurrence des stimuli visuels n'est pas prévisible, l'animal peut en revanche prédire avec précision l'arrivée de la récompense puisqu'elle survient de manière

certaine au terme d'une seconde d'appui sur le levier. La quantité de récompense est également connue par l'animal dès l'apparition des stimuli. Pourtant, outre la population de neurones qui répond aux stimuli visuels, une autre population répond à la récompense elle-même. L'hypothèse d'une absence d'apprentissage de la signification des stimuli visuels par les animaux a été exclue. D'une part, parce que lors d'un apprentissage, il a été montré que ce sont les mêmes neurones qui perdent progressivement leur réponse à la récompense au profit du stimulus conditionné (Apicella et al., 1997; Ravel et al., 2003). D'autre part, parce que nos résultats comportementaux mettent en évidence une discrimination des stimuli et une prise en compte de leurs significations par les animaux pour adapter leur comportement. La population répondant aux stimuli pourrait être impliquée dans l'association stimulus-récompense et répondrait comme décrit précédemment aux indices visuels ayant une signification motivationnelle pour l'animal (Aosaki et al., 1994; Apicella et al., 1997; Apicella, 2002). De manière générale, la prédiction de l'occurrence de la récompense a une forte influence sur l'activité des TANs (Apicella et al., 1997). Lorsque la récompense est complètement prévisible, ces neurones ne présentent que rarement des modulations à sa réception. Or, dans notre tâche, une population de neurones présente ces modulations alors que l'animal connaît la quantité et le moment d'occurrence de la récompense. Cette nouvelle caractéristique des propriétés de réponse des TANs pourrait être liée à la complexité de notre tâche, avec prise en compte d'informations motrices et motivationnelles, qui pourrait nécessiter une réévaluation des conséquences de l'action au fil des essais. Les neurones répondant à l'occurrence de la récompense pourraient ainsi jouer un rôle dans la prise en compte de la valeur de la récompense obtenue et permettre une réactualisation de cette valeur essai après essai.

B. La pause et le rebond des TANs intègrent différemment les paramètres de la tâche.

Les TANs enregistrés dans notre étude présentent des pauses et des rebonds à l'occurrence des stimuli visuels et de la récompense, mais ce sont généralement des neurones différents qui présentent une pause ou un rebond à un même événement. Les TANs pourraient donc influencer les neurones de projections striataux (PANs) de manière différente par une diminution (pause) ou une augmentation (rebond) de leur fréquence de décharge. Plusieurs hypothèses sont avancées concernant l'influence de la pause et du rebond des TANs sur l'activité des neurones de projection. Les TANs sont présumés correspondre aux interneurones cholinergiques du striatum

(Kimura et al., 1990 ; Wilson et al., 1990 ; Aosaki et al., 1995). La décharge tonique des interneurons cholinergiques entraînerait une libération continue d'acétylcholine qui permettrait de stabiliser le potentiel membranaire des neurones de projection à l'état dépolarisé, leur permettant d'être activés sous l'influence d'afférences excitatrices, ou hyperpolarisé, les empêchant de s'activer (Akins et al., 1990; Stern et al., 1998). Une pause dans l'activité des TANS, et donc une diminution du tonus cholinergique, offre une fenêtre temporelle durant laquelle le potentiel membranaire des neurones efférents peut basculer d'un état à l'autre. En revanche, le rebond suivant immédiatement la pause aurait pour but de stabiliser à nouveau l'activité des neurones de projection dans un état défini. Dans notre tâche, les TANS présentant une pause dans leur activité pourraient permettre le changement de polarité du potentiel membranaire des neurones de projection alors que ceux présentant un rebond dans leur activité pourraient permettre de stabiliser les neurones de projection dans leur nouvel état d'excitabilité. Nos résultats montrent que la pause survenant suite à l'apparition des stimuli visuels est très peu modulée par la force et la récompense, contrairement au rebond durant lequel ces paramètres sont encodés de manière indépendante. La pause pourrait avoir un rôle plus élémentaire que le rebond dans l'encodage de ces stimuli. Elle signalerait simplement la présence du stimulus de déclenchement du mouvement, ayant une charge motivationnelle pour l'animal, et nécessaire à la réalisation de l'action. Cette pause serait générée par des afférences en provenance du colliculus supérieur faisant relai au niveau du thalamus (Schulz et al., 2011; Schulz and Reynolds, 2013). Les rebonds seraient, eux, générés par des afférences thalamiques et corticales (Matsumoto et al., 2001; Goldberg and Reynolds, 2011) et auraient un rôle important dans la régulation des afférences glutamatergiques et GABAergiques aux neurones de projection (Schulz and Reynolds, 2011). Nos résultats, mettant en évidence une modulation du rebond après l'occurrence des stimuli visuels par les paramètres de la tâche, sont donc cohérents avec les données de la littérature qui suggèrent que c'est le rebond d'activité des TANS qui permettrait d'intégrer et transmettre les informations spécifiques contenues dans les stimuli visuels (Schulz and Reynolds, 2013).

C. Le rebond à l'occurrence des stimuli visuels est principalement modulé par la grande force ou la petite récompense.

L'analyse de la direction des modulations d'activité lors du rebond suivant l'apparition des stimuli visuels montre qu'ils sont plus importants dans les conditions grande force et les conditions petite récompense. Nos résultats comportementaux suggèrent que ce sont les conditions les moins attractives pour l'animal. Le rebond plus soutenu dans ces conditions pourrait donner lieu à la stabilisation du potentiel membranaire des neurones de projection dans un état d'excitabilité défini dans les conditions les plus coûteuses pour l'animal. Cette stabilisation pourrait donc lui permettre de mener à bien l'action dans les conditions dans lesquelles il est le moins motivé. Joshua et al. (2008) et Apicella et al. (2011) ont décrit des modulations similaires de l'amplitude du rebond survenant après l'obtention de la récompense. Dans ces études, l'amplitude du rebond est inversement proportionnel à la probabilité d'obtenir la récompense, plus la probabilité est faible plus le rebond est prononcé. Apicella et al. (2011) suggèrent un codage de l'erreur de prédiction de la récompense positive par les TANS, c'est-à-dire que les TANS signalent par leur réponse l'occurrence d'une récompense qui n'était pas attendue. Ces résultats pourraient également être interprétés comme la traduction d'un coût plus élevé pour obtenir la récompense; en effet, lorsque la probabilité d'obtenir la récompense est de 0.25, les animaux doivent réaliser 4 fois plus d'essais pour obtenir la même quantité de récompense que lorsque la probabilité est de 1. Cela est cohérent avec nos résultats qui montrent que le rebond des TANS est principalement modulé dans les conditions grande force et petite récompense, qui sont perçues par l'animal comme représentant un coût de l'action plus important.

D. Le temps de réaction des animaux influence fortement la réponse des TANS.

La pause des TANS déclenchée par l'apparition des stimuli visuels est plus prononcée si leur activité est alignée sur le début du mouvement de l'animal que si elle est alignée sur l'apparition des stimuli. Cela suggère une modulation de l'activité des TANS par le mouvement des animaux. Cette caractéristique a rarement été décrite dans la littérature. Chez le singe, seuls Lee et al. (2006) ont décrit des modulations d'activité en relation avec le mouvement de l'animal. Cela pourrait s'expliquer par la tâche comportementale utilisée dans laquelle les animaux devaient réaliser des mouvements auto-initiés ou guidés par un stimulus extérieur. En effet, lorsque le

mouvement était auto-initié, il devenait le seul prédicteur de la récompense. D'autres études ont mis en évidence l'influence du contexte sur les modulations d'activité des TANs chez le singe (Yamada et al., 2004 ; Apicella et al., 2009, 2011). Chez le rongeur, Benhamou et al. (2014) ont décrit une excitation des TANs lors du mouvement et ont émis l'hypothèse selon laquelle l'absence de ces modulations chez le singe pourrait refléter la différence dans les protocoles utilisés et le contexte comportemental dans lequel sont réalisées les actions. La présence d'activités liées au mouvement dans notre tâche pourrait en partie reposer sur le fait qu'elle est différente des tâches classiquement utilisées dans l'étude des TANs (tâches mettant en jeu différentes probabilités d'occurrence de la récompense, tâches de conditionnement classique ou instrumental sans modulation du mouvement à réaliser), puisqu'il s'agit d'une tâche dans laquelle la modulation de la composante motrice fait partie de la réponse comportementale à fournir pour obtenir une quantité de récompense annoncée dès l'occurrence des stimuli. D'un point de vue fonctionnel, le meilleur alignement de la pause dans l'activité des TANs avec le mouvement pourrait permettre, puisqu'elle précède ce mouvement, une meilleure adaptation de celui-ci, via la fenêtre de plasticité qu'elle permet au niveau des neurones de projections, qui pourront ainsi intégrer les afférences nécessaires à la réalisation de l'action.

IV. Mécanismes d'intégration de la force et de la récompense dans le segment externe du globus pallidus

L'enregistrement de l'activité électrophysiologique des neurones des parties antérieures et ventrales du pallidum externe nous a permis de mettre en évidence plusieurs propriétés fonctionnelles de ces neurones :

- Les informations motrices et celles relatives à la récompense sont encodées indépendamment par un même neurone du GPe, à un même événement de la tâche ou en relation avec plusieurs événements.

- L'activité des neurones du GPe lors du développement de l'effort par l'animal est modulée par la quantité de récompense attendue.

- Les neurones du GPe encodent le bénéfice de l'action réalisée et l'activité d'une population de neurones reflète le niveau motivationnel des animaux.

A. Convergence des informations motrices et relatives à la récompense dans le GPe

Nos résultats, mettant en évidence une modulation d'un même neurone du GPe par la force à développer et la récompense attendue, à différents événements dans la tâche, suggèrent un traitement convergent d'informations fonctionnellement différentes connues pour être traitées séparément par différentes aires corticales et striatales au niveau des neurones du GPe. Arkadir et al. (2004) avaient déjà formulé l'hypothèse selon laquelle le GPe est le premier site de convergence d'informations en provenance de circuits neuronaux distincts. Cela est appuyé par de nombreuses données anatomiques. Le GPe reçoit principalement des afférences GABAergiques en provenance des neurones de projections du striatum et glutamatergiques en provenance du NST (Kita, 1992; Parent et Hazrati, 1995a; Nambu et al., 2000). Ces informations peuvent converger depuis ces deux structures d'entrée sur un même neurone du GPe (Parent, 1993). De plus, la réduction du nombre de neurones entre le niveau striatal et le niveau pallidal conduit à une convergence de l'information en provenance de nombreux neurones striataux sur un même neurone du GPe (Percheron et Filion, 1991; Oorschot, 1996). L'organisation de l'arborisation dendritique du GPe, discoïdale et parallèle à la lame médullaire externe (Yelnik et al., 1984; Kita et Kita, 2001), s'étend selon l'axe médio-latéral de la structure et est également idéal pour la réception d'informations en provenance de territoires striataux distincts. Enfin, les propriétés membranaires de ces neurones suggèrent qu'ils peuvent sommer linéairement les informations en provenance du NST et de plusieurs territoires striataux (Kita et Kitai, 1991, Nambu et Llinas, 1994; Cooper et Stanford, 2000). Ces neurones fonctionneraient en intégrateurs linéaires de l'information, ce qui pourrait expliquer l'absence ou le faible nombre d'interactions entre les différents paramètres étudiés dans notre tâche. Il est cependant nécessaire de rester prudent quant à la convergence fonctionnelle au niveau de cette structure. Bien que les territoires pallidaux montrent un important recouvrement (Karachi et al., 2002), les données lésionnelles suggèrent que la ségrégation fonctionnelle est en partie conservée, l'inactivation de différents territoires du GPe conduisant à des troubles pouvant être considérés comme purement moteurs, associatifs ou motivationnels (Grabli et al., 2004).

B. Intégration de la future quantité de récompense lors du développement de l'effort.

Dans notre étude, les animaux réalisaient une tâche déterministe dans laquelle ils n'avaient aucune incertitude sur la probabilité d'occurrence de la récompense ou encore sa quantité, qui étaient connues dès l'apparition des stimuli visuels. Les informations concernant le niveau d'effort à fournir et la taille de la récompense attendue sont données à l'animal simultanément et fonctionnent comme un signal de déclenchement. Un nombre constant de neurones est impliqué dans l'encodage de la quantité de récompense durant le développement de l'effort, un message continu annonçant la quantité de récompense à venir est donc généré par cette population de neurones. Les neurones du GPe peuvent intégrer l'information relative à la récompense alors qu'ils sont déjà impliqués dans l'encodage de l'exécution de l'action. Ces informations sont traduites par les neurones du GPe dans les phases précoces de la préparation du mouvement et subsistent jusqu'à la réception de la récompense. Cet encodage lors des phases motrices n'a pas été décrit par Arkadir et al. (2004) dans une tâche mettant en jeu des probabilités différentes d'obtenir la récompense. Dans leur étude, très peu de neurones sont sensibles à la probabilité de la récompense, de manière combinée ou non avec une sensibilité à la direction du mouvement pendant la phase d'exécution de l'action. Cela suggère une implication du GPe non pas dans l'encodage de l'erreur de prédiction de la récompense, décrites dans d'autres structures des ganglions de la base (Schultz et al., 1997; Apicella et al., 2009, 2011) ou dans les processus d'apprentissage, mais dans le maintien d'un comportement dirigé vers un but déjà bien établi. L'influence de la récompense attendue sur l'activité neuronale enregistrée pendant le comportement permettant l'obtention de cette récompense a déjà été décrit dans le striatum (Hollerman et al., 1998; Hassani et al., 2001). Le striatum pourrait jouer un rôle important dans la mise en place de ces comportements alors que le GPe serait impliqué dans leur maintien. Nos résultats montrent que les neurones du GPe sont généralement sensibles à la force, à la récompense ou aux deux indépendamment, ce qui implique que même lorsque ces informations sont données simultanément à l'animal et fonctionnent comme un signal de déclenchement, elles sont encodées séparément durant l'exécution de l'action. Cet encodage indépendant des informations pourrait permettre d'éliminer toute interaction avec une information nouvelle survenant au cours de l'action. Le GPe pourrait alors servir de récepteur d'informations pertinentes pour l'animal et les intégrerait de manière indépendante pour permettre une réactualisation de ces informations avec une prise en compte de nouvelles composantes d'un

comportement tout en garantissant un maintien des anciennes. La modulation de l'activité neuronale du GPe par la quantité de récompense durant le développement de la force, suggère que les neurones du GPe intègrent le but de l'action, qui est une quantité définie de récompense, au moment de son exécution. Nos résultats sont en accord avec un rôle des parties dorsales du GPe dans la représentation du but à atteindre (Saga et al., 2013). Le GPe conserverait l'information relative à la récompense quand il n'y a aucun doute sur le fait de l'obtenir.

C. Une importante population de neurones mobilisée pour l'encodage de la quantité de récompense lors de son occurrence.

Un dernier point important dans notre étude est le grand nombre de neurones sensibles à la quantité de récompense lors de son occurrence et la latence de cet encodage. Plusieurs interprétations sont possibles. Tout d'abord, ces neurones encodent la quantité de récompense dans deux directions, certains envoient une information lorsque la récompense reçue est petite, l'autre quand elle est grande. Le GPe envoie des informations dans les deux cas et ces informations pourraient servir de vérification de la quantité de récompense reçue. Ces signaux envoyés par le GPe aux structures efférentes véhiculeraient donc des informations sur les conséquences de l'action qui vient d'être réalisée. De plus, à l'occurrence de la récompense, une population de neurones reflète également la motivation de l'animal à réaliser l'action. Le GPe pourrait donc évaluer le ratio coût/bénéfice de l'action une fois le bénéfice reçu et transmettre une information non plus sur la seule quantité de récompense obtenue mais sur la valeur de cette récompense décomptée par l'effort préalablement fourni. De nombreuses études chez l'homme réalisées en neuroimagerie se sont intéressées aux structures qui sous-tendent la dévaluation de la récompense par l'effort ou la dynamisation de l'effort par la récompense. Le cortex cingulaire antérieur et l'insula antérieure (Prevost et al., 2010) qui projettent sur les ganglions de la base, le striatum ventral (Croxson et al., 2009) et le pallidum ventral (Pessiglione et al., 2007) sont impliqués dans ces processus d'évaluation de la valeur de la récompense. Ce résultat pourrait également se rapprocher des données obtenues en électrophysiologie chez le singe décrivant des populations de neurones encodant la récompense ou la punition dans plusieurs structures sous-corticales (Schultz, 2006), dont le striatum (Apicella et al., 1991; Cromwell et Schultz, 2003; Ravel et al., 2003) et le noyau subthalamique (Darbaky et al., 2005), les deux structures afférentes au GPe, ce qui pourrait expliquer la présence d'une telle modulation dans le GPe.

L'évaluation de la valeur de l'action réalisée par un groupe de neurones du GPe apporte un argument supplémentaire pour suggérer qu'il ne s'agit pas seulement d'un relai moteur permettant l'inhibition du mouvement via ses projections GABAergiques sur les structures de sorties comme cela est classiquement admis dans la voie indirecte (Albin et al., 1989 ; Mink, 1996). Cependant, il peut y avoir certains biais relatifs à une activité motrice qui pourrait interférer avec notre interprétation. D'une part, des différences dans la dynamique du relâchement du levier entre les conditions avec des quantités différentes de récompense pourraient entraîner une mauvaise interprétation de l'effet récompense trouvé durant cette période. Cependant, cette hypothèse est peu probable. En effet, les différences les plus importantes observées pour le relâchement du levier se trouvent entre les conditions grande force et petite force, or on ne trouve que très peu de neurones présentant un effet force durant cette période. D'autre part, un second biais d'origine motrice pourrait résider dans la différence dans les mouvements de léchage réalisés par l'animal qui pourraient être plus longs et soutenus lors de cette période quand la récompense reçue est grande. Cependant, l'analyse de ces mouvements lors de sessions d'enregistrements des TANs dans le striatum n'a pas révélé de différence dans la durée des mouvements de léchage entre ces conditions, ce qui permettrait donc de minimiser également l'importance de ce biais là.

V. Hypothèses fonctionnelles sur les rôles respectifs du NST, du striatum et du GPe dans la convergence des informations motrices et motivationnelles et la mise en place des comportements motivés.

Une des particularités de ce travail est d'avoir enregistré l'activité de quatre populations neuronales distinctes, les neurones du NST, les neurones de projection et les interneurones cholinergiques du striatum et les neurones du GPe dans une même tâche comportementale. Malgré le fait que nous n'ayons pas réalisé d'enregistrements simultanés, le comportement des animaux étant comparable entre les sessions d'enregistrements de ces différentes populations, nous pouvons formuler des hypothèses quant à la transmission de l'information et l'intégration des aspects moteurs et relatifs à la récompense au sein de ces structures. Dans la littérature des ganglions de la base, deux théories s'opposent : celle d'une convergence des informations en provenance d'aires corticales différentes dans chacune des structures de ce système sous-cortical (Percheron et Filion, 1991) et celle d'une ségrégation de ces informations (Alexander et al.,

1986). Nos résultats montrent des modulations d'activités par l'effort et la récompense dans chacune des populations étudiées, et ce durant plusieurs phases de la réalisation de l'action. Nos données appuieraient donc l'hypothèse d'une convergence des informations dans les ganglions de la base. La convergence des informations, motrices, cognitives, émotionnelles et motivationnelles, pourrait permettre la mise en place et l'exécution d'un comportement qui serait élaboré en fonction de l'ensemble de ces composantes. Cette convergence pourrait s'opérer dès les structures d'entrée des ganglions de la base. Dans le striatum, elle serait non seulement liée à la convergence d'informations en provenance d'aires corticales différentes (Simmons et al., 2008), mais aussi à la présence d'une voie striato-nigro-striée qui s'organise en spirale ascendante et permet une connexion entre le striatum ventral et les parties les plus dorsales du striatum via les neurones dopaminergiques de la SNc (Haber et al., 2000). Dans le NST, les données de la clinique suggèrent un rôle majeur du NST dans la convergence et l'intégration des modalités motrices, cognitives et émotionnelles suite à l'observation d'état d'hypomanie apparus après stimulation du NST dans le cadre du traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (Mallet et al., 2007). Nos données montrent que l'activité des neurones du NST et des neurones de projections du striatum reflète la motivation de l'animal respectivement lors de l'apparition des stimuli visuels et de l'exécution de l'action. Cela pourrait traduire une prise en compte des informations concernant le coût et le bénéfice de l'action par les neurones du NST, lors de la phase de prise de décision, et par les neurones du striatum associatif, lors de l'exécution du mouvement. Des activités en relation avec l'exécution d'un mouvement ont été rapportées dans le striatum associatif, uniquement lorsque ce mouvement est suivi de l'attribution d'une récompense (Hollerman et al., 1998). Le NST est en connexion directe avec les aires préfrontales (Haynes and Haber, 2013) et permettrait la gestion d'un conflit lors d'une phase de prise de décision. En effet, il inhiberait l'activité corticale via la voie STN-GPi-Thalamus-Cortex, et permettrait ainsi un contrôle de l'impulsivité en participant à la mise en place d'un délai nécessaire à une meilleure analyse des options qui s'offrent à l'individu (Frank et al., 2007; Cavanagh et al., 2011). Dans notre étude, ces neurones pourraient envoyer un signal précurseur aux structures de sorties ou au GPe afin d'améliorer la prise de décision de l'animal sur la base des stimuli visuels, et de faciliter ou freiner la réalisation de l'action comme suggéré par Isoda et Hikosaka (2008). Les neurones de projection striataux intègrent, quant à eux, les informations de force et récompense principalement au moment de l'exécution de l'action. Cette activité pourrait

être sous le contrôle des interneurons cholinergiques. Les TANs pourraient stabiliser et maintenir l'état d'excitabilité et donc l'activité des PANs, impliqués dans le maintien de l'action en cours, quand le contexte motivationnel est défavorable pour l'animal. Pendant l'exécution de l'action (maintien de la force requise), l'information relative à la récompense attendue pourrait provenir du striatum ventral et être transmise aux parties dorsales du striatum via des boucles réciproques striato-nigro-striatales impliquant les neurones dopaminergiques de la SNc (Haber et al., 2000). Cela permettrait la prise en compte d'informations en provenance de différentes aires préfrontales par les parties plus dorsales du striatum via le striatum ventral. Le vmPFC et le striatum ventral pourraient en effet appartenir à un système d'évaluation automatique de la récompense (Lebreton et al., 2009) et permettraient l'assignation à un stimulus, ou ici une paire de stimuli, d'une valeur subjective pour l'animal. L'intégration de cette information par les parties les plus dorsales du striatum, dans lesquelles nous avons réalisé nos enregistrements, permettrait la transmission d'une information motrice prenant en compte la valeur de l'action au moment de sa réalisation. Les deux structures d'entrée des ganglions de la base pourraient donc avoir un rôle, pour le NST, dans la prise de décision en permettant une estimation de la valeur subjective de la récompense, et pour le striatum, dans l'estimation de cette valeur lors de la réalisation de l'action, afin d'affiner le comportement. En revanche, nos résultats ne montrent pas ce type d'intégration par les neurones du GPe, et sont donc en accord avec ceux d'Arkadir et al. (2004) qui montrent que le GPe peut sommer des informations d'origines différentes de manière linéaire, sans interaction. Le GPe n'aurait donc pas de rôle dans la sélection de l'action ou l'exécution d'une action sur la base de la valeur de la récompense. En revanche, le profil temporel de modulation de chaque population neuronale, mis en évidence par l'analyse dynamique réalisée sur l'activité de chacune des structures suggère que le GPe puisse être un lieu de convergence et de relai de l'information en provenance du NST et du striatum. Il jouerait un rôle dans l'évaluation de l'action réalisée, en fin d'essai, suite à l'occurrence de la récompense, en prenant en compte l'effort qui vient d'être réalisé et la quantité de récompense qui vient d'être reçue.

L'ensemble des populations de neurones étudiées dans ce travail est sous l'influence d'afférences dopaminergique en provenance du mésencéphale. Les neurones dopaminergiques sont connus pour encoder l'erreur de prédiction de la récompense (Schultz et al., 1997; Schultz, 1998). Ce signal d'erreur dopaminergique est considéré comme un des substrats

neurophysiologiques de l'apprentissage et de la mise à jour de la valeur de la récompense. Dans notre tâche, l'animal n'a aucune incertitude concernant l'occurrence de la récompense, il l'obtient s'il réalise correctement l'essai. Cependant, les neurones dopaminergiques, qui sont sensibles à la valeur relative de la récompense (Tobler et al., 2005), pourraient, dans notre tâche, jouer un rôle dans l'intégration de la valeur liée à la quantité de récompense décomptée de l'effort réalisé pour l'obtenir. Ravel et Richmond (2006) ont rapporté des modulations d'activité des neurones dopaminergiques, en relation avec des stimuli visuels, dépendantes du nombre d'essais que l'animal a du réaliser pour obtenir la récompense dans une tâche qui module la motivation des animaux. Nos résultats suggèrent une intégration de la valeur motivationnelle des stimuli par les neurones du NST. Cette modulation pourrait donc être influencée par les afférences dopaminergiques directes (François et al., 2000; Cragg et al., 2004) reçues par le NST, et moduler son activité selon la valeur subjective des stimuli pour l'animal. Dans le striatum, les neurones dopaminergiques et les TANs projettent sur les mêmes populations de neurones de projections striataux (PANs) (Zhou et al., 2003) et semblent jouer un rôle complémentaire dans la modulation de l'activité striatale (Morris et al., 2004). Nos résultats montrent des modulations spécifiques de l'activité des TANs dans les conditions les plus défavorables pour l'animal. Au sein du striatum, les projections dopaminergiques sur les TANs et sur les PANs pourraient ainsi, par un effet neuromodulateur, permettre l'intégration des informations relatives à la récompense. Les afférences dopaminergiques au GPe ont été plus succinctement décrites (Fallon and Moore, 1978; Jan et al., 2000). Il est difficile de mettre en relation nos résultats, qui montrent une intégration de la valeur relative de la récompense au moment de son occurrence par les neurones du GPe, avec les propriétés des neurones dopaminergiques, qui encodent principalement cette information lors de l'occurrence du stimulus qui la véhicule. L'influence des afférences dopaminergiques sur les activités neuronales enregistrées dans ce travail s'effectuerait donc probablement directement au niveau des structures d'entrée des GB.

CONCLUSIONS – PERSPECTIVES

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'influence de différents contextes motivationnels guidés par des stimuli environnementaux sur l'activité des neurones du NST, des neurones de projections et des interneurons cholinergiques du striatum et des neurones du GPe. La modulation de deux variables comportementales, la quantité de force et la quantité de récompense, lors de l'enregistrement extracellulaire de l'activité de ces différents types de neurones, a permis de tester leurs implications respectives dans la mise en place et l'exécution d'un comportement motivé. L'intégration de ces deux informations dans chacune des populations enregistrées a été étudiée lors des trois grandes phases de la réalisation de l'action. La première phase correspond à la période suivant l'apparition des stimuli visuels, et correspond à une phase de prise en compte des stimuli et d'initiation de l'action. La deuxième phase correspond à la période d'exécution de l'action et du développement de l'effort qu'elle nécessite. La troisième phase correspond à l'obtention du bénéfice de l'action réalisée.

Sur le plan comportemental, les animaux prennent en compte la signification des stimuli afin de moduler leur comportement. Leur taux d'acceptation à réaliser un essai a été calculé et a permis d'établir une échelle de préférence pour les différentes conditions de test. Avec les paramètres utilisés, les animaux privilégiaient l'information relative à la récompense tout en prenant en compte l'information relative à la force à exercer, afin de décider de réaliser ou non l'essai qui leur était proposé. Ces résultats comportementaux ont été utiles pour nous permettre d'attester de la compréhension des différentes conditions de test par les animaux et de quantifier l'intégration de ces informations par les différentes populations neuronales enregistrées.

Nos enregistrements dans les structures d'entrée des ganglions de la base ont permis de mettre en évidence un rôle différent du NST et des PANs lors des phases de planification et d'exécution de l'action. En effet, lorsque les quantités de force et de récompense sont manipulées, une population de neurones du NST intègre ces deux informations et reflète la motivation des animaux lors de la phase de planification de l'action, c'est-à-dire après l'occurrence des stimuli, alors qu'une population de PANs est exclusivement active lorsqu'une grande quantité de récompense est annoncée. Cette population de neurones du NST pourrait donc représenter un substrat neurophysiologique permettant la mise en place du comportement par l'animal sur la base des informations motivationnelles véhiculées par les stimuli visuels. Ainsi, lorsque les stimuli visuels correspondent également au signal de déclenchement du mouvement,

comme cela est le cas dans la tâche utilisée, le NST serait la structure des ganglions de la base prenant en compte et intégrant en premier lieu l'ensemble des informations véhiculées par ces stimuli, afin de les transmettre aux structures de sorties. Les PANs actifs lors du déclenchement du mouvement par l'animal le sont principalement lorsqu'une grande récompense est attendue et représenteraient l'information apparaissant dans nos résultats comme la plus importante en terme d'influence sur le comportement de l'animal, la quantité de récompense qu'il obtiendra une fois l'action réalisée. Ce sont les PANs actifs lors du développement de l'effort par l'animal qui intègrent, en tant que population, la force exercée et la récompense à venir. Cela nous a conduit à suggérer qu'ils pourraient être impliqués dans l'intégration du ratio coût/bénéfice de l'action au cours de sa réalisation.

L'enregistrement des interneurones cholinergiques du striatum a permis d'obtenir des informations supplémentaires sur l'encodage des informations relatives à la force et à la récompense dans le striatum et de formuler des hypothèses quant à l'interaction de ces neurones avec les PANs. Les modulations d'activité des TANs observées étaient, de manière surprenante, influencées par le mouvement de l'animal, ce qui a rarement été rapporté dans la littérature. Cela pourrait venir du fait que les stimuli visuels, informant l'animal sur le contexte motivationnel dans lequel il se situe, correspondent également à un signal de déclenchement du mouvement. De plus, au niveau du rebond dans l'activité des TANs après occurrence des stimuli visuels, il existe deux populations de TANs, l'une plus active lorsque l'effort à fournir est important, l'autre plus active lorsque la récompense à venir est petite. Chacune de ces deux populations encode la condition la moins attractive dans la tâche, respectivement pour la force à développer et la récompense attendue. L'activité de ces neurones pourrait donc être modulée par des stimuli représentant le bénéfice, mais aussi le coût de l'action. Les réponses de ces deux populations de TANs pourraient constituer un signal permettant la stabilisation de l'état d'excitabilité des PANs dans les conditions les plus difficiles et permettraient de maintenir l'action en cours dans les contextes motivationnels défavorables pour l'animal.

Les données recueillies dans le GPe ont permis d'observer des modulations de l'activité neuronale par la quantité de force et de récompense lors de différentes périodes de la tâche, de la mise en place de l'action à l'obtention de son bénéfice. Cependant, les neurones du GPe ne semblent pas impliqués dans la mise en place ou l'exécution de l'action dans un contexte

motivationnel particulier. Ces neurones pourraient recevoir et sommer les informations des neurones de projections striataux et du NST sans intégration des paramètres de la tâche concernant la force à développer et la récompense à venir. C'est lors de l'occurrence de la récompense qu'une population de neurones du GPe semble intégrer les informations relatives à l'action qui vient d'être réalisée et présente une activité qui reflète la motivation des animaux. La convergence des informations traitées dans le striatum et le NST et transmises au GPe permettrait à ce dernier de réévaluer l'action sur la base de l'effort préalablement exercé et du bénéfice obtenu.

L'étude de ces populations neuronales a permis d'approfondir les connaissances sur l'implication de chacune des structures étudiées dans les processus motivationnels et d'émettre des hypothèses sur leurs rôles respectifs dans la circuiterie des ganglions de la base, dans la mise en place et l'exécution de nos comportements. L'introduction d'une variabilité de l'effort à fournir pour obtenir une récompense a permis d'apporter des données nouvelles dans l'étude de l'activité de ces populations.

Les résultats rapportés dans ce travail nous amènent à considérer plusieurs perspectives pour la poursuite de recherches consacrées à l'implication des ganglions de la base dans les processus motivationnels.

La première est directement en lien avec les données déjà rapportées dans ce manuscrit et propose une méthodologie différente pour analyser les activités neuronales et leur signification. Nous voudrions étudier dans quelle structure des ganglions de la base l'activité neuronale reflète la prise de décision de l'animal de réaliser l'action en comparant l'activité lors des essais que les animaux ont accepté ou refusé d'accomplir. Cette analyse permettrait, via l'utilisation de modèles linéaires généralisés itératifs, d'étudier comment chacune des structures prend en compte l'information sur la motivation interne de l'animal (satiété, fatigue) et l'information guidée par les stimuli externes pour prendre une décision concernant la réalisation de l'action. Cela permettrait de compléter l'étude des processus motivationnels en prenant en compte l'état interne de l'animal qui, tout comme les stimuli externes, peut modifier sa sensibilité aux stimuli ainsi que sa façon d'y réagir.

Un second point, qui pourrait être abordé au cours d'un séjour post-doctoral, a pour objectif d'étudier les interactions entre estimation temporelle et prise de décision dans des contextes motivationnels modulés par différents types, quantités, délais ou probabilités d'attribution d'une récompense, pour observer le rôle de la récompense sur le « si » et le « quand » de la mise en place d'une réponse comportementale. Pour cela, nous utiliserons une tâche comportementale dans laquelle l'estimation temporelle de l'occurrence d'événements est modulée par une récompense précédemment reçue et/ou une récompense à venir plus ou moins prévisible. Ce second point s'appuiera sur deux techniques. L'enregistrement électrophysiologique de l'activité des neurones d'aires corticales impliquées dans l'estimation temporelle et des ganglions de la base permettra d'étudier comment les paramètres liés à la récompense interagissent avec l'estimation temporelle à l'échelle de l'activité neuronale unitaire. Des manipulations optogénétiques permettront d'isoler les voies cortico-GB-corticales en provenance d'aires corticales précises, en sélectionnant ou stoppant la transmission d'une information donnée afin de mieux comprendre le rôle de l'aire corticale d'intérêt. Les résultats attendus dans ce projet devraient permettre de mieux comprendre le rôle des interactions cortex-GB dans ces processus qui sont essentiels et garantissent l'évolution de l'organisme dans un environnement complexe.

BIBLIOGRAPHIE

- Adler, A., Katabi, S., Finkes, I., Israel, Z., Prut, Y., & Bergman, H. (2012). Temporal convergence of dynamic cell assemblies in the striato-pallidal network. *Journal of Neuroscience*, 32(7), 2473–2484.
- Akins, P. T., Surmeier, D. J., & Kitai, S. T. (1990). Muscarinic modulation of a transient K⁺ conductance in rat neostriatal neurons. *Nature*, 344(6263), 240–242.
- Albertin, S. V., Mulder, A. B., Tabuchi, E., Zugaro, M. B., & Wiener, S. I. (2000). Lesions of the medial shell of the nucleus accumbens impair rats in finding larger rewards, but spare reward-seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, 117(1-2), 173–183.
- Albin, R. L., Makowicz, R. L., Hollingsworth, Z. R., Dure, L. S., Penney, J. B., & Young, A. B. (1992). Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: A quantitative autoradiographic study. *Neuroscience*, 46(1), 35–48.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366–375.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 266–271.
- Alexander, G. E., & DeLong, M. R. (1985). Microstimulation of the primate neostriatum. I. Physiological properties of striatal microexcitable zones. *Journal of Neurophysiology*, 53(6), 1401–1416.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Reviews in Neuroscience*, 9, 357–381.
- Ali-Cherif, A., Royere, M. L., Gosset, A., Poncet, M., Salamon, G., & Khalil, R. Behavior and mental activity disorders after carbon monoxide poisoning. Bilateral pallidal lesions, *Revue neurologique*, 140, 401–405 (1984).
- Aosaki, T., Kimura, M., & Graybiel, A. M. (1995). Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *Journal of Neurophysiology*, 73(3), 1234–1252.
- Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (1994). Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *Journal of Neuroscience*, 14, 3969–3984.
- Apicella, P. (2002). Tonically active neurons in the primate striatum and their role in the processing of information about motivationally relevant events. *European Journal of Neuroscience*, 16(11), 2017–2026.
- Apicella, P., Deffains, M., Ravel, S., & Legallet, E. (2009). Tonically active neurons in the striatum differentiate between delivery and omission of expected reward in a probabilistic task context. *European Journal of Neuroscience*, 30(3), 515–526.
- 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 Res*, 116, 456–466.
- Apicella, P., Ljungberg, T., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research*, 85(3), 491–500.
- Apicella, P., Ravel, S., Deffains, M., & Legallet, E. (2011). The role of striatal tonically active neurons in reward prediction error signaling during instrumental task performance. *Journal of Neuroscience*, 31(4), 1507–15.
- Appell, P. P., & Behan, M. (1990). Sources of subcortical GABAergic projections to the superior colliculus in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 302(1), 143–158.
- Arbuthnott, G., & Wright, A. (1982). Some non-fluorescent connections of the nigro-neostriatal dopamine neurones. *Brain Research Bulletin*, 9, 367–378.
- Arkadir, D., Morris, G., Vaadia, E., & Bergman, H. (2004). Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(45), 10047–56.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. a. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424–33.
- Ballanger, B., Van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., ... Strafella, A. P. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Annals of Neurology*, 66(6), 817–824.

- Barbas, H., Henion, T. H., & Dermon, C. R. (1991). Diverse thalamic projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 313(1), 65–94.
- Baunez, C., Amalric, M., & Robbins, T. W. (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 22(2), 562–568.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M., & Amalric, M. (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and “natural” rewards. *Nature Neuroscience*, 8(4), 484–489.
- Baunez, C., & Lardeux, S. (2011). Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 83.
- Baunez, C., & Robbins, T. W. (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *European Journal of Neuroscience*, 9(10), 2086–2099.
- Baunez, C., & Robbins, T. W. (1999). Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology*, 141(1), 57–65.
- Beckstead, R. M. (1984). The thalamostriatal projection in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 223(3), 313–346.
- Benarroch, E. E. (2013). Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology*, 80(12), 1148–55.
- Benhamou, L., Kehat, O., & Cohen, D. (2014). Firing pattern characteristics of tonically active neurons in rat striatum: context dependent or species divergent? *Journal of Neuroscience*, 34(6), 2299–304.
- Bennett, B. D., & Bolam, J. P. (1993). Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. *Neuroscience*, 62, 707–719.
- Bennett, B. D., & Wilson, C. J. (1999). Spontaneous activity of neostriatal cholinergic interneurons in vitro. *Journal of Neuroscience*, 19, 5586–5596.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., & Raz, A. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neurosciences*, 2236(97), 32–38.
- Bernard, V., Normand, E., & Bloch, B. (1992). Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing muscarinic receptor genes. *Journal of Neuroscience*, 12, 3591–3600.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20(1), 1–25.
- Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior*, 81(2), 179–209.
- Berridge, K. C., & Cromwell, H. C. (1990). Motivational-sensorimotor interaction controls aphagia and exaggerated treading after striatopallidal lesions. *Behavioral Neuroscience*, 104(5), 778–795.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309–369.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507–13.
- Berthoud, H. R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(4), 393–428.
- Beurrier, C., & Congar, P. (1999). Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *Journal of Neuroscience*, 19(2), 599–609.
- Bevan, M., & Bolam, J. (1995). Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *Journal of Neuroscience*, 15(11): 7105–7120.
- Bevan, M. D., Booth, P. A. C., Eaton, S. A., & Bolam, J. P. (1998). Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *Journal of Neuroscience*, 18, 9438–9452.
- Bevan, M. D., Crossman, A. R., & Bolam, J. P. (1997). Neurons projecting from the entopeduncular nucleus to the thalamus receive convergent synaptic inputs from the subthalamic nucleus and the neostriatum in the rat. *Brain Research*, 659(1–2), 99–109.
- Bevan, M. D., Francis, C. M., & Bolam, J. P. (1995). The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: Convergence with GABA-positive terminals. *Journal of Comparative Neurology*, 361(3), 491–511.

- Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J. P., & Wilson, C. J. (2002). Move to the rhythm: Oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences*, 25(10), 525–531.
- Bevan, M., & Wilson, C. (1999). Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *Journal of Neuroscience*, 19(17), 7617–7628.
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117 (4), 859–876.
- Bielau, H., Trübner, K., Krell, D., Agelink, M. W., Bernstein, H. G., Stauch, R., et al. (2005). Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders: A postmortem study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), 401–412.
- Bindra, D. (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychological Review*, 81(3), 199–213.
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. C., & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, 196, 527–542.
- Bolam, J. P., Ingham, C. A., P.N., I., A.I., L., Rye, D. B., Smith, A. D., & Wainer, B. H. (1986). Substance P-containing terminals in synaptic contact with cholinergic neurons in the neostriatum and basal forebrain: a double immunocytochemical study in the rat. *Brain Research*, 397, 279–289.
- Bolam, J. P., Ingham, C. A., & Smith, A. D. (1984). The section-Golgi-impregnation procedure 3. Combination of Golgi-impregnation with enzyme histochemistry and electron microscopy to characterize acetylcholinesterase-containing neurons in the rat neostriatum. *Neuroscience*, 12, 687–709.
- Bolam, J. P., Wainer, B. H., & Smith, A. D. (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience*, 12, 711–718.
- Bolles, R. C. (1972). Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychological Review*, 79(5), 394–409.
- Bouret, S., Ravel, S., & Richmond, B. J. (2012). Complementary neural correlates of motivation in dopaminergic and noradrenergic neurons of monkeys. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 10.3389/fnbeh.2012.00040.
- Bouret, S., & Richmond, B. J. (2010). Ventromedial and orbital prefrontal neurons differentially encode internally and externally driven motivational values in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 30(25), 8591–8601.
- Bouyer, J. J., Park, D. H., Joh, T. H., & Pickel, V. M. (1984). Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Research*, 302, 267–275.
- 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), 1061–1073.
- Bowman, E. M., & Brown, V. J. (1998). Effects of excitotoxic lesions of the rat ventral striatum on the perception of reward cost. *Experimental Brain Research*, 123(4), 439–448.
- Brasted, P. J., & Steven, P. (2004). Comparison of learning-related neuronal activity in the dorsal premotor cortex and striatum. *European Journal of Neuroscience*, 19, 721–740.
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., Hong, S., & Hikosaka, O. (2010). A pallidus-habenula-dopamine pathway signals inferred stimulus values. *Journal of neurophysiology*, 104, 1068–1076.
- Brown, L. L., Schneider, J. S., & Lidsky, T. I. (1997). Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2): 157-163.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*, 111 (2), 323–345.
- Cabanac, M. (1979). Sensory pleasure. *Quarterly Review of Biology*, 54, 1 – 29.
- Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A., & Bernardi, G. (2000). Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends in Neurosciences*, 23(3), 120–126.
- Calabresi, P., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1990b). Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. II. An in vitro analysis. *Journal of Neurophysiology*, 63(4), 663–675.
- Calabresi, P., Mercuri, N. B., & Stefani, A. (1990a). Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. I. An in vivo analysis. *Journal of Neurophysiology*, 63, 651–662.

- Carelli, R. M., Wolske, M., & West, M. O. (1997). Loss of lever press-related firing of rat striatal forelimb neurons after repeated sessions in a lever pressing task. *Journal of Neuroscience*, 17(5), 1804–1814.
- Carpenter, M. B., Baton, R. R., Carleton, S. C., & Keller, J. T. (1981b). Interconnections and organization of pallidal and subthalamic nucleus neurons in the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 197(4), 579–603.
- Carpenter, M. B., Carleton, S. C., Keller, J. T., & Conte, P. (1981a). Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Research*, 224, 1–29.
- Cavanagh, J. F., Wiecki, T. V., Cohen, M. X., Figueroa, C. M., Samanta, J., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature Neuroscience*, 14(11), 1462–1467.
- Chang, H. T. (1988). Dopamine-acetylcholine interaction in the rat striatum: a dual-labeling immunocytochemical study. *Brain Research Bulletin*, 21, 295–304.
- Chang, H. T., & Kita, H. (1992). Interneurons in the rat striatum: relationships between parvalbumin neurons and cholinergic neurons. *Brain Research*, 574, 307–311.
- Chevalier, G., & Deniau, J. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 277–80.
- Cooper, A. J., & Stanford, I. M. (2000). Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neurone in vitro. *The Journal of Physiology*, 527(2), 291–304.
- Corbit, L., Muir, J., & Balleine, B. (2001). The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3251–3260.
- Coulthard, E. J., Bogacz, R., Javed, S., Mooney, L. K., Murphy, G., Keeley, S., & Whone, A. L. (2012). Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making. *Brain*, 135(12), 3721–3734.
- Cowan, R. L., Wilson, C. J., Emson, P. C., & Heizmann, C. W. (1990). Parvalbumin-containing GABAergic interneurons in the rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 302, 197–205.
- Cragg, S. J., Baufreton, J., Xue, Y., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2004). Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 20(7), 1788–802.
- Craig, W. (1917). Appetites and aversions as constituents of instincts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 3(12), 685–688.
- Cromwell, H. C., & Berridge, K. C. (1996). Implementation of action sequences by a neostriatal site: a lesion mapping study of grooming syntax. *Journal of Neuroscience*, 16(10), 3444–3458.
- Cromwell, H. C., & Schultz, W. (2003). Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 89(5), 2823–2838.
- Croxxon, P. L., Walton, M. E., O'Reilly, J. X., Behrens, T. E. J., & Rushworth, M. F. S. (2009). Effort-based cost-benefit valuation and the human brain. *Journal of Neuroscience*, 29(14), 4531–41.
- Crutcher, M. D., & Alexander, G. E. (1990). Movement-related neuronal activity selectively coding either direction or muscle pattern in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64(1), 151–163.
- Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1984a). Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. *Experimental Brain Research*, 53, 233–243.
- Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1984b). Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Experimental Brain Research*, 53(2), 244–258.
- Darbaky, Y., Baunez, C., Arecchi, P., Legallet, E., & Apicella, P. (2005). Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *NeuroReport*, 16(11), 1241–1244.
- Darian-Smith, C., Darian-Smith, I., & Cheema, S. S. (1990). Thalamic projections to sensorimotor cortex in the macaque monkey: use of multiple retrograde fluorescent tracers. *Journal of Comparative Neurology*, 299(1), 17–46.
- Deffains, M., Legallet, E., & Apicella, P. (2010). Modulation of neuronal activity in the monkey putamen associated with changes in the habitual order of sequential movements. *Journal of Neurophysiology*, 104(3), 1355–69.
- DeLong, M. R. (1971). Activity of pallidal neurons during movement. *Journal of Neurophysiology*, 34(3), 414–27.

- DeLong, M. R., Crutcher, M. D., & Georgopoulos, A. P. (1985). Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *Journal of Neurophysiology*, 53(2), 530–543.
- Deschênes, M., Bourassa, J., Doan, V. D., & Parent, A. (1996). A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 8(2), 329–343.
- Dickinson, A., & Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior*, 22(1), 1–18.
- DiFiglia, M., & Aronin, N. (1982). Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 2, 1267–1274.
- Dimova, R., Vuillet, J., Nieoullon, A., & Kerkerian-LeGoff L. (1993). Ultrastructural features of the choline acetyltransferase-containing neurons and relationships with nigral dopaminergic and cortical afferent pathways in the rat striatum. *Neuroscience*, 53, 1059–1071.
- Ding, L., & Hikosaka, O. (2006). Comparison of reward modulation in the frontal eye field and caudate of the macaque. *Journal of Neuroscience*, 26(25), 6695–703.
- Do, M., & Bean, B. (2003). Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron*, 39, 109–120.
- Doig, N. M., Magill, P. J., Apicella, P., Bolam, J. P., & Sharott, A. (2014). Cortical and thalamic excitation mediate the multiphasic responses of striatal cholinergic interneurons to motivationally salient stimuli. *Journal of Neuroscience*, 34(8), 3101–3117.
- Elias, S., Joshua, M., Goldberg, J. a, Heimer, G., Arkadir, D., Morris, G., & Bergman, H. (2007). Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus. *Journal of Neuroscience*, 27(10), 2525–38.
- Epstein, A. (1982). The physiology of thirst. In D. Pfaff (Ed.), *Physiological mechanisms of motivation* (pp. 25 – 55.). New York: Springer-Verlag.
- Espinosa-Parrilla, J.-F., Baunez, C., & Apicella, P. (2013). Linking reward processing to behavioral output: motor and motivational integration in the primate subthalamic nucleus. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7(December), 175.
- Everitt, B. J., Morris, K. A., O'Brien, A., & Robbins, T. W. (1991). The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 42(1), 1–18.
- Fallon, J. H., & Moore, R. Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 180(3), 545–580.
- Féger, J., & Crossman, A. R. (1984). Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescence double-labelling study. *Neuroscience Letters*, 49(1-2), 7–12.
- Feger, J., Hammond, C., & Rouzaire-Dubois, B. (1979). Pharmacological properties of acetylcholine-induced excitation of subthalamic nucleus Neurons. *British Journal of Pharmacology*, 65(3), 511–515.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299(5614), 1898–902.
- Flaherty, A. W., & Graybiel, A. M. (1994). Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *Journal of Neuroscience*, 14, 599–610.
- Flaherty, W. J., & Graybiel, A. M. (1993). Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *Journal of Neuroscience*, 13, 1120–1137.
- François, C., Grabli, D., McCairn, K., Jan, C., Karachi, C., Hirsch, E.-C., et al. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain*, 127(9), 2055–70.
- François, C., Percheron, G., Parent, A., Sadikot, A. F., Fenelon, G., & Yelnik, J. (1991). Topography of the projection from the central complex of the thalamus to the sensorimotor striatal territory in monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 305(1), 17–34.

- François, C., Percheron, G., Yelnik, J., & Heyner, S. (1984). A Golgi analysis of the primate globus pallidus. I. Inconstant processes of large neurons, other neuronal types, and afferent axons. *Journal of Comparative Neurology*, 227(2), 182–199.
- François, C., Savy, C., Jan, C., Tande, D., Hirsch, E., & Yelnik, J. (2000). Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *Journal of Comparative Neurology*, 425(1), 121–129.
- François, C., Yelnik, J., Percheron, G., & Fénelon, G. (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), 305–318.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309–1312.
- Freund, T. F., Powell, J. F., & Smith, A. D. (1984). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 13, 1189–1215.
- Friedman, M. I. (1997). An energy sensor for control of energy intake. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 56(1A), 41–50.
- Fudge, J. ., Kunishio, K., Walsh, P., Richard, C., & Haber, S. . (2002). Amygdaloid projections to ventromedial striatal subterritories in the primate. *Neuroscience*, 110(2), 257–275.
- Galvan, a, Charara, a, Pare, J.-F., Levey, a I., & Smith, Y. (2004). Differential subcellular and subsynaptic distribution of GABA(A) and GABA(B) receptors in the monkey subthalamic nucleus. *Neuroscience*, 127(3), 709–21.
- Garland, J. C., & Mogenson, G. J. (1983). An electrophysiological study of convergence of entopeduncular and lateral preoptic inputs on lateral habenular neurons projecting to the midbrain. *Brain Research*, 263(1), 33–41.
- Gimenez-Amaya, J. M., McFarland, N. R., De las Heras, S., & Haber, S. N. (1995). Organization of thalamic projections to the ventral striatum in the primate. *Journal of Comparative Neurology*, 354(1), 127–149.
- Goldberg, J. A., & Reynolds, J. N. J. (2011). Spontaneous firing and evoked pauses in the tonically active cholinergic interneurons of the striatum. *Neuroscience*, 198: 27-43.
- Goldman, P. S., & Nauta, W. J. (1977). An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 72(3), 369–386.
- Grabli, D., McCairn, K., Hirsch, E. C., Agid, Y., Féger, J., François, C., & Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*, 127(9), 2039–54.
- Grafton, S. T., & Tunik, E. (2011). Human basal ganglia and the dynamic control of force during on-line corrections. *Journal of Neuroscience*, 31(5), 1600–1605.
- Graveland, G. A., & DiFiglia, M. (1985). The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Research*, 327, 307–311.
- Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13, 244–254.
- Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 265, 1826–1831.
- Gritti, I., Henny, P., Galloni, F., Mainville, L., Mariotti, M., & Jones, B. E. (2006). Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. *Neuroscience*, 143(4), 1051–64.
- Groenewegen, H. J., & Berendse, H. W. (1990). Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 294(4), 607–622.
- Guzman, R. G., & Kendrick, K. M. (1993). Effect of substance P on acetylcholine and dopamine release in the rat striatum: a microdialysis study. *Brain Research*, 622, 147–154.

- Haber, S., Fudge, J. ., & McFarland, N. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369–2382.
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317–330.
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26.
- Haber, S. N., Kunishio, K., Mizobuchi, M., & Lynd-Balta, E. (1995). The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 15(7), 4851–4867.
- Haber, S. N., Lynd, E., Klein, C., & Groenewegen, H. J. (1990). Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, 293(2), 282–298.
- Haber, S. N., Lynd-Balta, E., & Mitchell, S. J. (1993). The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 329(1), 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, 33–48.
- Haber, S. N., Wolfe, D. P., & Groenewegen, H. J. (1990). The relationship between ventral striatal efferent fibers and the distribution of peptide-positive woolly fibers in the forebrain of the rhesus monkey. *Neuroscience*, 39(2), 323–338.
- Habib, M. (1998). Apathie, aboulie, athymormie: vers une neurologie de la motivation humaine. *Revue de Neuropsychologie*, 8(4), 537–586.
- Habib, M., & Poncet, M. (1988). Perte de vitalité, d'intérêt et des affects (syndrome athymormique) dans des lésions lacunaires du striatum. *Revue Neurologique (Paris)*, 144(10), 571–577.
- Hariz, M. I. (1999). Decrease in akinesia seems to result from chronic electrical stimulation in the external (GPe) rather than internal (GPi) pallidum. *Movement Disorders*, (3), 536–40.
- Hassani, O. K., Cromwell, H. C., & Schultz, W. (2001). Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 85, 2477–2489.
- Hassani, O. K., François, C., Yelnik, J., & Féger, J. (1997). Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Research*, 749(1), 88–94.
- Hauber, W., & Sommer, S. (2009). Prefrontostriatal circuitry regulates effort-related decision making. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2240–7.
- Haynes, W. I. a, & Haber, S. N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4804–14.
- Hazrati, L., & Parent, A. (1992a). Convergence of subthalamic and striatal efferents at pallidal level in primates: an anterograde double-labeling study with biocytin and PHA-L. *Brain Research*, 569, 336–340.
- Hazrati, L., & Parent, A. (1992b). The striatopallidal projection displays a high degree of anatomical specificity in the primate. *Brain Research*, 592, 213–227.
- Hazrati, L.-N., Parent, a., Mitchell, S., & Haber, S. N. (1990). Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Research*, 533(1), 171–175.
- Hedreen, J. C., & DeLong, M. R. (1991). Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *Journal of Comparative Neurology*, 304(4), 569–595.
- 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), 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), 814–832.
- Hikosaka, O., & Wurtz, R. (1983). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 49(5), 1285–301.

- Hiroi, N., & White, N. M. (1993). The ventral pallidum area is involved in the acquisition but not expression of the amphetamine conditioned place preference. *Neuroscience Letters*, 156, 9–12.
- Histed, M. H., Pasupathy, A., & Miller, E. K. (2009). Learning substrates in the primate prefrontal cortex and striatum: sustained activity related to successful actions. *Neuron*, 63(2), 244–53.
- 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), 947–963.
- Hong, S., & Hikosaka, O. (2008). The globus pallidus sends reward-related signals to the lateral habenula. *Neuron*, 60(4), 720–729.
- Hontanilla, B., Parent, A., & Giménez-Amaya, J. M. (1994). Compartmental distribution of parvalbumin and calbindin D-28k in rat globus pallidus. *Neuroreport*, 5(17), 2269–2272.
- Hoover, B. R., & Marshall, J. F. (2002). Further characterization of preproenkephalin mRNA-containing cells in the rodent globus pallidus. *Neuroscience*, 111(1), 111–125.
- Ibanez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koos, T., & Tepper, J. M. (2010). Electrophysiological and morphological characteristics and synaptic connectivity of tyrosine hydroxylase-expressing neurons in adult mouse striatum. *Journal of Neuroscience*, 30(20), 6999–7016.
- Ilinsky, I. A., Jouandet, M. L., & Goldman-Rakic, P. S. (1985). Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 236(3), 315–330.
- Inokawa, H., Yamada, H., Matsumoto, N., Muranishi, M., & Kimura, M. (2010). Juxtacellular labeling of tonically active neurons and phasically active neurons in the rat striatum. *Neuroscience*, 168(2), 395–404.
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2008). Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *Journal of Neuroscience*, 28(28), 7209–7218.
- Izquierdo, A., & Murray, E. a. (2007). Selective bilateral amygdala lesions in rhesus monkeys fail to disrupt object reversal learning. *Journal of Neuroscience*, 27(5), 1054–62.
- Jan, C., François, C., Tandé, D., Yelnik, J., Tremblay, L., Agid, Y., & Hirsch, E. (2000). Dopaminergic innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients. *European Journal of Neuroscience*, 12(12), 4525–4535.
- Jensen, J., McIntosh, A. R., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., Remington, G., & Kapur, S. (2003). Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron*, 40(6), 1251–1257.
- Joel, D., & Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: Open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*, 63(2), 363–379.
- Joel, D., & Weiner, I. (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, 23(1-2), 62–78.
- Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V., & Graybiel, A. M. (1999). Building neural representations of habits. *Science*, 286(5445), 1745–1749.
- Johnson, P. I., Parente, M. A., & Stellar, J. R. (1996). NMDA-induced lesions of the nucleus accumbens or the ventral pallidum increase the rewarding efficacy of food to deprived rats. *Brain Research*, 722(1-2), 109–117.
- Joshua, M., Adler, A., Mitelman, R., Vaadia, E., & Bergman, H. (2008). Midbrain dopaminergic neurons and striatal cholinergic interneurons encode the difference between reward and aversive events at different epochs of probabilistic classical conditioning trials. *Journal of Neuroscience*, 28(45), 11673–84.
- Joshua, M., Adler, A., Rosin, B., Vaadia, E., & Bergman, H. (2009). Encoding of probabilistic rewarding and aversive events by pallidal and nigral neurons. *Journal of Neurophysiology*, 101(2), 758–772.
- Jürgens, U. (1984). The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Research*, 300, 63–81.
- Karachi, C., Francois, C., Parain, K., Bardinet, E., Tandé, D., Hirsch, E., & Yelnik, J. (2002). Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *Journal of Comparative Neurology*, 450(2), 122–134.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 1(5), 411–416.

- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *Journal of Neuroscience*, 13, 4908–4923.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., Augood, S. J., & Emson, P. C. (1995). Striatum interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in Neurosciences*, 18, 527–535.
- Kelley, A. E. (1999). Functional specificity of ventral striatal compartments in appetitive behaviors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1), 71–90.
- Kelley, A. E., & Domesick, V. B. (1982). The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 7, 2321–2335.
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. S. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain*, 93, 525–546.
- Kim, H. F., & Hikosaka, O. (2013). Distinct basal ganglia circuits controlling behaviors guided by flexible and stable values. *Neuron*, 79(1), 1001–1010.
- Kimchi, E. Y., & Laubach, M. (2009). The dorsomedial striatum reflects response bias during learning. *Journal of Neuroscience*, 29(47), 14891–902.
- Kimura, M. (1986). The role of primate putamen neurons in the association of sensory stimuli with movement. *Neuroscience Research*, 3(5), 436–443.
- Kimura, M. (1992). Behavioral modulation of sensory responses of primate putamen neurons. *Brain Research*, 578(1-2), 204–214.
- Kimura, M., Kato, M., & Shimazaki, H. (1990). Physiological properties of projection neurons in the monkey striatum to the globus pallidus. *Exp Brain Res*, 82, 672–676.
- Kimura, M., Rajkowski, J., & Evarts, E. (1984). Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 81, 4998–5001.
- Kita, H. (1992). Responses of globus pallidus neurons to cortical stimulation: Intracellular study in the rat. *Brain Research*, 589(1), 84–90.
- Kita, H. (1993). GABAergic circuits of the striatum. *Progress in Brain Research Brain Res*, 99, 51–72.
- Kita, H., & Kita, T. (2001). Number, origins, and chemical types of rat pallidostriatal projection neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 437(4), 438–448.
- 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), 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), 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, 1–15.
- Kita, H., Tokuno, H., & Nambu, A. (1999). Monkey globus pallidus external segment neurons projecting to the neostriatum. *NeuroReport*, 10(7), 1467–1472.
- Klitenick, M. A., Deutch, A. Y., Churchill, L., & Kalivas, P. W. (1992). Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience*, 50(2), 371–386.
- Koyama, T., Kato, K., & Mikami, A. (2000). During pain-avoidance neurons activated in the macaque anterior cingulate and caudate. *Neuroscience Letters*, 283(1), 17–20.
- Kubota, Y., Inagaki, S., Shimada, S., Kito, S., Eckenstein, F., & Tohyama, M. (1987). Neostriatal cholinergic neurons receive direct synaptic inputs from dopaminergic axons. *Brain Research*, 413, 179–184.
- Kubota, Y., & Kawaguchi, Y. (1993). Spatial distributions of chemically identified intrinsic neurons in relation to patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 332, 499–513.
- Kultas-Ilinsky, K., & Ilinsky, I. A. (1990). Fine structure of the magnocellular subdivision of the ventral anterior thalamic nucleus (VAmc) of *Macaca mulatta*: II. Organization of nigrothalamic afferents as revealed with EM autoradiography. *Journal of Comparative Neurology*, 294(3), 479–489.
- Kunzle, H. (1975). Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Research*, 88(2), 195–209.

- Künzle, H. (1977). Projections from the primary somatosensory cortex to basal ganglia and thalamus in the monkey. *Experimental Brain Research*, 30(4), 481–492.
- Künzle, H., & Akert, K. (1977). Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *Journal of Comparative Neurology*, 173(1), 147–164.
- Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T., & Hariz, M. I. (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*, 76(1), 53–61.
- Laplane, D., Baulac, M., Widlöcher, D., & Dubois, B. (1984). Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47(4), 377–385.
- Laplane, D., & Dubois, B. (2001). Auto-activation deficit: a basal ganglia related syndrome. *Movement Disorders*, 16(5), 810–4.
- Laplane, D., Widlocher, D., & Pillon, B. (1981). Compulsive behaviour of the obsessional type with bilateral circumscribed pallidostriatal necrosis (encephalopathy following a wasp sting). *Revue Neurologique*, 137(4), 269–276.
- Lapper, S. R., & Bolam, J. P. (1992). Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience*, 51, 533–545.
- Lardeux, S., & Baunez, C. (2008). Alcohol preference influences the subthalamic nucleus control on motivation for alcohol in rats. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 634–42.
- Lardeux, S., Paleressompoulle, D., Pernaud, R., Cador, M., & Baunez, C. (2013). Different populations of subthalamic neurons encode cocaine vs. sucrose reward and predict future error. *Journal of Neurophysiology*, 110(7), 1497–510.
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompoulle, D., & Baunez, C. (2009). Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 102(4), 2526–37.
- Lau, B., & Glimcher, P. W. (2007). Action and outcome encoding in the primate caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 27(52), 14502–14514.
- Lau, B., & Glimcher, P. W. (2008). Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron*, 58(3), 451–63.
- Lavoie, B., & Parent, A. (1990). Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 299(1), 1–16.
- Lavoie, B., & Parent, A. (1994). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *Journal of Comparative Neurology*, 344(2), 210–231.
- Lebreton, M., Jorge, S., Michel, V., Thirion, B., & Pessiglione, M. (2009). An automatic valuation system in the human brain: evidence from functional neuroimaging. *Neuron*, 64(3), 431–9.
- Lee, I. H., Seitz, A. R., & Assad, J. A. (2006). Activity of tonically active neurons in the monkey putamen during initiation and withholding of movement. *Journal of Neurophysiology*, 95(4), 2391–2403.
- LeMoine, C., Tison, F., & Bloch, B. (1990). D2 dopamine receptor gene expression by cholinergic neurons in the rat striatum. *Neuroscience Letters*, 117, 248–252.
- Leszczuk, M. H., & Flaherty, C. F. (2000). Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, 116(1), 61–79.
- Liles, S. L., & Updyke, B. V. (1985). Projection of the Digit and Wrist Area of Precentral Gyrus to the Putamen: Relation between Topography and Physiological Properties of Neurons in the Putamen Microstimulation and autoradiographic procedures. *Brain Research*, 339, 245–255.
- Liles, S. L., & Updyke, B. V. (1985). Projection of the digit and wrist area of precentral gyrus to the putamen: Relation between topography and physiological properties of neurons in the putamen. *Brain Research*, 339(2), 245–255.
- Lorenz, K., & Leyhausen, P. (1973). Motivation of human and animal behavior: an ethological view. *New York: Van Nostrand-Reinhold*, pp 423.
- Lynd-Balta, E., & Haber, S. N. (1994). The organization of midbrain projections to the ventral striatum in the primate. *Neuroscience*, 59(3), 609–623.

- Madan, C. R. (2013). Toward a common theory for learning from reward, affect, and motivation: the SIMON framework. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 59. doi:10.3389/fnsys.2013.00059
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., et al. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(25), 10661–10666.
- Mallet, N., Le Moine, C., Charpier, S., & Gonon, F. (2005). Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *Journal of Neuroscience*, 25(15), 3857–3869.
- Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., et al. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*, 74(6), 1075–86.
- Martone, M. E., Armstrong, D. M., Young, S. J., & Groves, P. M. (1992). Ultrastructural examination of enkephalin and substance P input to cholinergic neurons within the rat neostriatum. *Brain Research*, 594, 253–262.
- Mathai, A., & Smith, Y. (2011). The corticostriatal and corticosubthalamic pathways: two entries, one target. So what? *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 64. doi:10.3389/fnsys.2011.00064
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 960–976.
- Matsumura, M., Kojima, J., Gardiner, T. W., & Hikosaka, O. (1992). Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 67(6), 1615–1632.
- McAlonan, G. M., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1993). Effects of medial dorsal thalamic and ventral pallidal lesions on the acquisition of a conditioned place preference: Further evidence for the involvement of the ventral striatopallidal system in reward-related processes. *Neuroscience*, 52(3), 605–620.
- McFarland, N., & Haber, S. (2000). Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *Journal of Neuroscience*, 20(10), 3798–3813.
- Meredith, G. E., & Wouterlood, F. G. (1990). Hippocampal and midline thalamic fibers and terminals in relation to the choline acetyltransferase-immunoreactive neurons in nucleus accumbens of the rat: a light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 296, 204–221.
- Merrill, E. G., & Ainsworth, A. (1972). Glass-coated platinum-plated tungsten microelectrodes. *Medical & Biological Engineering*, 10(5), 662–672.
- Middleton, F., & Strick, P. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 236–250.
- Miller, N., & Kessen, M. (1952). Reward effects of food via stomach fistula compared with those of food via mouth. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 45, 555–64.
- Minamimoto, T., La Camera, G., & Richmond, B. J. (2009). Measuring and modeling the interaction among reward size, delay to reward, and satiation level on motivation in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 101(1), 437–47.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50, 381–425.
- Mink, J. W., & Thach, W. T. (1991a). Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *Journal of Neurophysiology*, 65(2), 273–300.
- Mink, J. W., & Thach, W. T. (1991b). Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *Journal of Neurophysiology*, 65(2), 301–329.
- Mireniewicz, J., & Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 1024–1027.
- Mitchell, S. J., Richardson, R. T., Baker, F. H., & DeLong, M. R. (1987). The primate nucleus basalis of Meynert: neuronal activity related to a visuomotor tracking task. *Experimental Brain Research*, 68(3), 506–515.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., & Lu, X. (2002). Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Experimental Brain Research*, 146(1), 122–6. doi:10.1007/s00221-002-1213-7

- Monakow, K. H., Akert, K., & Künzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research*, 33(3-4), 395–403.
- Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*, 43(1), 133–143.
- Myers, K. P., & Sclafani, A. (2001). Conditioned enhancement of flavor evaluation reinforced by intragastric glucose: II. Taste reactivity analysis. *Physiology & Behavior*, 74(4-5), 481–493.
- Naito, a., & Kita, H. (1994). The cortico-pallidal projection in the rat: an anterograde tracing study with biotinylated dextran amine. *Brain Research*, 653(1-2), 251–257.
- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., & Hiroshi, U. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *Journal of Neurology*, 247, Suppl 5:V1–15.
- Nambu, A., & Llinaś, R. (1994). Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 72(3), 1127–1139.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., & Tokuno, H. (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. *Journal of Neuroscience*, 16(8), 2671–2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., ... Hasegawa, N. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84, 289–300.
- Nini, A., Feingold, A., Slovín, H., & Bergman, H. (1995). Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 74(4), 1800–1805.
- Oertel, W. H., & Mugnaini, E. (1984). Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems. *Neuroscience Letters*, 47, 233–238.
- Oorschot, D. E. (1996). Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *Journal of Comparative Neurology*, 366, 580–599.
- Parent, a., Smith, Y., Fillion, M., & Dumas, J. (1989). Distinct afferents to internal and external pallidal segments in the squirrel monkey. *Neuroscience Letters*, 96(2), 140–144.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 254–258.
- Parent, A., Bouchard, C., & Smith, Y. (1984). The striatopallidal and striatonigral projections: two distinct fiber systems in primate. *Brain Research*, 303, 385–390.
- Parent, A., Charara, A., & Pinault, D. (1995). Single striatofugal axons arborizing in both pallidal segments and in the substantia nigra in primates. *Brain Research*, 698(1-2), 280–284.
- Parent, A., & De Bellefeuille, L. (1983). The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain Research*, 278(1-2), 11–27.
- Parent, A., Gravel, S., & Boucher, R. (1981). The origin of forebrain afferents to the habenula in rat, cat and monkey. *Brain Research Bulletin*, 6, 23–38.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N (1993). Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 16(3), 111–116.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, 20, 128–154.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, 20, 91–127.
- Parent, A., Mackey, A., & De Bellefeuille, L. (1983). The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: A fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience*, 10(4), 1137–1150.
- Parent, M., & Parent, A. (2006). Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *Journal of Comparative Neurology*, 496(2), 202–213.
- Park, M. R., Lighthall, J. W., & Kitai, S. T. (1980). Recurrent inhibition in the rat neostriatum. *Brain Research*, 194, 359–369.

- Parkinson, J. A., Willoughby, P. J., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Disconnection of the anterior cingulate cortex and nucleus accumbens core impairs Pavlovian approach behavior: Further evidence for limbic cortical-ventral striatopallidal systems. *Behavioral Neuroscience*, 114(1), 42–63.
- Pasquereau, B., Nadjar, A., Arkadir, D., Bezard, E., Goillandeau, M., Bioulac, B., Gross, C. & Boraud, T. (2007). Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 27(5), 1176–1183.
- Pasquereau, B., & Turner, R. S. (2013). Limited encoding of effort by dopamine neurons in a cost-benefit trade-off task. *Journal of Neuroscience*, 33(19), 8288–300.
- Peciña, S., Berridge, K. C., & Parker, L. A. (1997). Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58(3), 801–811.
- Peck, C. J., Lau, B., & Salzman, C. D. (2013). The primate amygdala combines information about space and value. *Nature Neuroscience*, 16(3), 340–8.
- Percheron, G., & Fillion, M. (1991). Parallel processing in the basal ganglia: Up to a point. *Trends in Neurosciences*, 14(2), 55–56.
- Percheron, G., Francois, C., & Talbi, B. (1996). The primate motor thalamus. *Brain Research Reviews*, 22, 93–181.
- Percheron, G., Yelnik, J., & François, C. (1984). A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *Journal of Comparative Neurology*, 227(2), 214–227.
- Percheron, G., Yelnik, J., François, C., Fenelon, G., & Talbi, B. (1994). Analyse informationnelle du système lié aux ganglions de la base. *Revue Neurologique (Paris)*, 150(8-9), 614–626.
- Pessiglione, M., Schmidt, L., Draganski, B., Kalisch, R., Lau, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2007). How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science*, 316(5826), 904–6.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045.
- Pfaffmann, C. (1960). The pleasures of sensation. *Psychological Review*, 67(4), 253–268.
- Piedimonte, F., Andreani, J. C. M., Piedimonte, L., Graff, P., Bacaro, V., Micheli, F., & Vilela Filho, O. (2013). Behavioral and motor improvement after deep brain stimulation of the globus pallidus externus in a case of Tourette's syndrome. *Neuromodulation*, 16(1), 55–58.
- Plenz, D., Herrera-Marschitz, M., & Kitai, S. T. (1998). Morphological organization of the globus pallidus-subthalamic nucleus system studied in organotypic cultures. *Journal of Comparative Neurology*, 397(4), 437–457.
- Plenz, D., & Kital, S. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, 400, 677–682.
- Preuschoff, K., & Bossaerts, P. (2007). Adding prediction risk to the theory of reward learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, 135–46.
- Prévost, C., Pessiglione, M., Météreau, E., Cléry-Melin, M.-L., & Dreher, J.-C. (2010). Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *Journal of Neuroscience*, 30(42), 14080–90.
- R Development Core Team, R. (2011). R: A language and environment for statistical computing. (R. D. C. Team, Ed.) *R Foundation for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. doi:10.1007/978-3-540-74686-7
- Ragsdale, C. W., & Graybiel, A. M. (1988). Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 269(4), 506–522.
- Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (1999). Tonicly active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Experimental Brain Research*, 128(4), 531–534.
- Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (2003). Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *Journal of Neuroscience*, 23(24), 8489–8497.
- Ravel, S., & Richmond, B. J. (2006). Dopamine neuronal responses in monkeys performing visually cued reward schedules. *European Journal of Neuroscience*, 24(1), 277–290.

- Ravel, S., Sardo, P., Legallet, E., & Apicella, P. (2001). Reward unpredictability inside and outside of a task context as a determinant of the responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *Journal of Neuroscience*, 21(15), 5730–5739.
- Reynolds, J. N., & Wickens, J. R. (2004). The corticostriatal input to giant aspiny interneurons in the rat: a candidate pathway for synchronising the response to reward-related cues. *Brain Research*, 1011(1), 115–128.
- Reynolds, S., & Berridge, K. (2001). Fear and feeding in the nucleus accumbens shell: rostrocaudal segregation of GABA-elicited defensive behavior versus eating behavior. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3261–3270.
- Rhodes, S. E. V., Charles, D. P., Howland, E. J., & Murray, E. A. (2012). Amygdala lesions in rhesus monkeys fail to disrupt object choices based on internal context. *Behavioral Neuroscience*, 126(2), 270–278.
- Rhodes, S. E. V., & Murray, E. A. (2013). Differential effects of amygdala, orbital prefrontal cortex, and prelimbic cortex lesions on goal-directed behavior in rhesus macaques. *Journal of Neuroscience*, 33(8), 3380–9.
- Ribak, C. E., Vaughn, J. E., & Roberts, E. (1979). The GABA neurons and their axon terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *Journal of Comparative Neurology*, 187, 261–283.
- Richter, C. (1956). Salt appetite of mammals: its dependence on instinct and metabolism. In *L'instinct dans le comportement des animaux et de l'homme* (Masson., pp. 577–632). Paris.
- Rinvik, E., Grofová, I., & Ottersen, O. (1976). Demonstration of nigroreticular projections in the cat by axonal transport of proteins. *Brain Research*, 112, 388–394.
- Robbins, T. W., Cador, M., Taylor, J. R., & Everitt, B. J. (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 155–162.
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1992). Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *Seminars in Neuroscience*, 4(2), 119–127.
- Robinson, T. E., & Kent, C. (1993). The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 8, 247–291.
- Rolls, E. T., Thorpe, S. J., & Maddison, S. P. (1983). Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 1. Head of the caudate nucleus. *Behavioural Brain Research*, 7, 179–210.
- Romo, R., Scarnati, E., & Schultz, W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. II. Movement-related activity in the anterior striatum. *Experimental Brain Research*, 91(3):385-95
- Rudkin, T. M., & Sadikot, A. F. (1999). Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience*, 88, 1165–1175.
- Russchen, F. T., Bakst, I., Amaral, D. G., & Price, J. L. (1985). The amygdalostriatal projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Research*, 329(1-2), 241–257.
- 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. *Journal of Comparative Neurology*, 315, 137–159.
- Sadikot, A. F., Parent, A., Smith, Y., & Bolam, J. P. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *Journal of Comparative Neurology*, 320, 228–242.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 33(41), 16360–71.
- Saleem, K., & Logothetis, N. (2007). *A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Elsevier/Academic press.
- Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., & Kimura, M. (2005). Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science*, 310(5752), 1337–1340.
- Saper, C., & Loewy, A. (1982). Projections of the pedunculo pontine tegmental nucleus in the rat : evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Research*, 252, 367–372.

- Sardo, P., Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (2000). Influence of the predicted time of stimuli eliciting movements on responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *European Journal of Neuroscience*, 12(5): 1801-1816.
- Sato, F., Lavallée, P., Lévesque, M., & Parent, A. (2000b). Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *Journal of Comparative Neurology*, 417(1), 17-31.
- Sato, F., Parent, M., Lévesque, M., & Parent, A. (2000a). Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *Journal of Comparative Neurology*, 424, 142-152.
- Scarnati, E., Florio, T., Capozzo, A., Confalone, G., & Mazzone, P. (2011). The pedunculopontine tegmental nucleus: implications for a role in modulating spinal cord motoneuron excitability. *Journal of Neural Transmission*, 118(10), 1409-21.
- Schmidt, L., D'Arc, B. F., Lafargue, G., Galanaud, D., Czernecki, V., Grabli, D., ... Pessiglione, M. (2008). Disconnecting force from money: Effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain*, 131(5), 1303-1310.
- Schmidt, L., Lebreton, M., Cléry-Melin, M.-L., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2012). Neural mechanisms underlying motivation of mental versus physical effort. *PLoS Biology*, 10(2), e1001266. doi:10.1371/journal.pbio.1001266
- Schulkin. (1999). The neuroendocrine regulation of behavior. *Cambridge (UK): Cambridge Univ. Press*; 323 pp.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 900-913.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- Schultz, W., & Romo, R. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements - I. Preparatory activity in the anterior striatum. *Experimental Brain Research*, 91(3), 363-384.
- Schulz, J. M., Oswald, M. J., & Reynolds, J. N. J. (2011). Visual-induced excitation leads to firing pauses in striatal cholinergic interneurons. *Journal of Neuroscience*, 31(31), 11133-11143.
- Schulz, J. M., & Reynolds, J. N. J. (2013). Pause and rebound: Sensory control of cholinergic signaling in the striatum. *Trends in Neurosciences*, 36 (1): 41-50.
- Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1985). Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, 5(3), 776-794.
- Shadmehr, R., Orban de Xivry, J. J., Xu-Wilson, M., & Shih, T.-Y. (2010). Temporal discounting of reward and the cost of time in motor control. *Journal of Neuroscience*, 30(31), 10507-16.
- Sheather, S. J., & Jones, M. C. (1991). A reliable data-based bandwidth selection method for kernel density estimation. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, (3), 683-690.
- Shen, K., & Johnson, S. (2000). Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *The Journal of Physiology*, 525(2), 331-341.
- Shen, K.-Z., & Johnson, S. W. (2003). Group II metabotropic glutamate receptor modulation of excitatory transmission in rat subthalamic nucleus. *The Journal of Physiology*, 553(2), 489-96.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2613-2625.
- Shimo, Y., & Hikosaka, O. (2001). Role of tonically active neurons in primate caudate in reward-oriented saccadic eye movement. *Journal of Neuroscience*, 21(19), 7804-7814.
- Shink, E., Bevan, M. D., Bolam, J. P., & Smith, Y. (1996). The subthalamic nucleus and the external pallidum: Two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, 73(2), 335-357.
- Siegfried, J., & Lippitz, B. (1994). Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*, 35(6), 1126-1130.

- Simmons, J. M., Ravel, S., Shidara, M., & Richmond, B. J. (2007). A comparison of reward-contingent neuronal activity in monkey orbitofrontal cortex and ventral striatum: guiding actions toward rewards. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 376–94.
- Simmons, J. M., Saad, Z. S., Lizak, M. J., Ortiz, M., Koretsky, A. P., & Richmond, B. J. (2008). Mapping prefrontal circuits in vivo with manganese-enhanced magnetic resonance imaging in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 28(30), 7637–7647.
- Smith, A. D., & Bolam, J. P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neurosciences*, 13, 259–265.
- Smith, Y., Bolam, J. P., & Von Krosigk, M. (1990). Topographical and synaptic organization of the GABA-containing pallidosubthalamic projection in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 2(6), 500–511.
- Smith, Y., & Parent, A. (1986a). Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience*, 18(2), 347–371.
- Smith, Y., & Parent, A. (1986b). Neuropeptide Y-immunoreactive neurons in the striatum of cat and monkey: morphological characteristics, intrinsic organization and co-localization with somatostatin. *Brain Research*, 372, 241–252.
- Smith, Y., & Parent, A. (1988). Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Research*, 453(1-2), 353–356.
- Smith, Y., Parent, A., Seguela, P., & Descarries, L. (1987). Distribution of GABA-immunoreactive neurons in the basal ganglia of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, 259(1), 50–64.
- Spiegler, B. J., & Mishkin, M. (1981). Evidence for the sequential participation of inferior temporal cortex and amygdala in the acquisition of stimulus-reward associations. *Behavioural Brain Research*, 3(3), 303–317.
- Stern, E. A., Jaeger, D., & Wilson, C. J. (1998). Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature*, 394(6692), 475–478.
- Svennilson, E., Torvik, A., Lowe, R., & Leksell, L. (1960). Treatment of parkinsonism by stereotatic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 35, 358–77.
- Tachibana, Y., & Hikosaka, O. (2012). The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron*, 76(4), 826–837.
- Takada, M., Tokuno, H., Nambu, a., & Inase, M. (1998). Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Experimental Brain Research*, 120(1), 114–128.
- Takagi, H., Somogyi, P., Somogyi, J., & Smith, A. D. (1983). Fine structural studies on a type of somatostatin-immunoreactive neuron and its synaptic connections in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 214, 1–16.
- Tang, C., Pawlak, A. P., Prokopenko, V., & West, M. O. (2007). Changes in activity of the striatum during formation of a motor habit. *European Journal of Neuroscience*, 25(4), 1212–27.
- Teagarden, M. a., & Rebec, G. V. (2007). Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 2042–58. doi:10.1152/jn.00368.2006
- Teitelbaum, P. (1966). The use of operant methods in the assessment and control of motivational states. In W. Honig (Ed.), *Operant behavior: areas of research and application*. (pp. 565 – 608.). New York: Appleton-Century-Crofts.
- Tepper, J. M., Abercrombie, E. D., & Bolam, J. P. (2007). Basal ganglia macrocircuits. *Progress in Brain Research*, 160, 3–7.
- Thorn, C. a, Atallah, H., Howe, M., & Graybiel, A. M. (2010). Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron*, 66(5), 781–95.
- Tindell, A. J., Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2004). Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes. *Journal of Neuroscience*, 24(5), 1058–69.

- Tindell, A. J., Smith, K. S., Peciña, S., Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2006). Ventral pallidum firing codes hedonic reward: when a bad taste turns good. *Journal of Neurophysiology*, 96(5), 2399–2409.
- Toates, F. M. (1981). The control of ingestive behaviour by internal and external stimuli-A theoretical review. *Appetite*, 2(1), 35–50.
- Tobler, P. N., Fiorillo, C. D., & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, 307(5715), 1642–5.
- Tremblay, L., Hollerman, J. R., & Schultz, W. (1998). Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80, 964–977.
- Turner, R. S., & Anderson, M. E. (1997). Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *Journal of Neurophysiology*, 77(3), 1051–1074.
- Vaillancourt, D. E., Yu, H., Mayka, M. A., & Corcos, D. M. (2007). Role of the basal ganglia and frontal cortex in selecting and producing internally guided force pulses. *NeuroImage*, 36(3), 793–803.
- Vincent, S. R., Johansson, O., Hökfelt, T., Skirboll, L., Elde, R. P., Terenius, L., ... Goldstein, M. (1983). NADPH-diaphorase: a selective histochemical marker for striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities. *Journal of Comparative Neurology*, 217, 252–263.
- Vincent, S. R., Staines, W. A., & Fibiger, H. C. (1983). Histochemical demonstration of separate populations of somatostatin and cholinergic neurons in the rat striatum. *Neuroscience Letters*, 35, 111–114.
- Vuillet, J., Dimova, R., Nieoullon, A., & Kerkerian-LeGoff, L. (1992). Ultrastructural relationships between choline acetyltransferase- and neuropeptide y-containing neurons in the rat striatum. *Neuroscience*, 46, 351–360.
- Vuillet, J., P.Kachidian, O.Bosler, & Nieoullon, A. (1989). Ultrastructural correlates of functional relationships between nigral dopaminergic or cortical afferent fibers and neuropeptide Y-containing neurons in the rat striatum. *Neuroscience Letters*, 100, 99–104.
- Watanabe, K., Lauwereyns, J., & Hikosaka, O. (2003). Neural correlates of rewarded and unrewarded eye movements in the primate caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 23(31), 10052–10057.
- Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 382(6592), 629–632.
- Watanabe, M., Cromwell, H. C., Tremblay, L., Hollerman, J. R., Hikosaka, K., & Schultz, W. (2001). Behavioral reactions reflecting differential reward expectations in monkeys. *Experimental Brain Research*, 140(4), 511–518.
- Weiner, D. M., Levey, A. I., & Brann, M. R. (1990). Expression of muscarinic acetylcholine and dopamine receptor mRNAs in rat basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 87, 7050–7054.
- White, N., & McDonald, R. (1993). Acquisition of a spatial conditioned place preference is impaired by amygdala lesions and improved by fornix lesions. *Behavioural Brain Research*, 55(2), 269–281.
- Wichmann, T., Bergman, H., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 494–506.
- Williams, G., Rolls, E., Leonard, C., & Stern, C. (1993). Neuronal responses in the ventral striatum of the behaving macaque. *Behavioural Brain Research*, 55(2), 243–252.
- Williams, M. N., & Faull, R. L. (1988). The nigroreticular projection and tectospinal neurons in the rat. A light and electron microscopic study demonstrating a monosynaptic nigral input to identified tectospinal neurons. *Neuroscience*, 25(2), 533–562.
- Wilson, C. J. (1993). The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Progress in Brain Research*, 99, 277–297.
- Wilson, C. J., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1983). Disfacilitation and long-lasting inhibition of neostriatal neurons in the rat. *Experimental Brain Research*, 51(2), 227–235.
- Wilson, C. J., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1990). Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *Journal of Neuroscience*, 10, 508–519.
- Wilson, C. J., & Groves, P. M. (1981). Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Research*, 220, 67–80.
- Wilson, C. J., & Kawaguchi, Y. (1996). The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *Journal of Neuroscience*, 16, 2397–2410.

- Wu, Y., Richard, S., & Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: A single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neuroscience Research*, 38(1), 49–62.
- Xiang, Z., Wang, L., & Kitai, S. T. (2005). Modulation of spontaneous firing in rat subthalamic neurons by 5-HT receptor subtypes. *Journal of Neurophysiology*, 93(3), 1145–57.
- Yamada, H., Matsumoto, N., & Kimura, M. (2004). Tonicly active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *Journal of Neuroscience*, 24(14), 3500–3510.
- Yamamoto, S., Kim, H. F., & Hikosaka, O. (2013). Reward value-contingent changes of visual responses in the primate caudate tail associated with a visuomotor skill. *Journal of Neuroscience*, 33(27), 11227–38.
- Yarom, O., & Cohen, D. (2011). Putative cholinergic interneurons in the ventral and dorsal regions of the striatum have distinct roles in a two choice alternative association task. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 36.
- Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders*, 17 Suppl 3, S15–21.
- Yelnik, J., Damier, P., Bejjani, B. ., Francois, C., Gervais, D., Dormont, D., ... Agid, Y. (2000). Functional mapping of the human globus pallidus: contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 101(1), 77–87.
- Yelnik, J., & Percheron, G. (1979). Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*, 4(11), 1717–1743.
- Yelnik, J., Percheron, G., & François, C. (1984). A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *Journal of Comparative Neurology*, 227(2), 200–213.
- Young, P. T. (1966). Hedonic organization and regulation of behavior. *Psychological Review*, 73(1), 59–86.
- Zhou, F.-M., Wilson, C., & Dani, J. A. (2003). Muscarinic and nicotinic cholinergic mechanisms in the mesostriatal dopamine systems. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 9(1), 23–36.

RESUME

Les ganglions de la base forment un ensemble de structures sous-corticales connues pour leur implication dans les processus sensori-moteurs, cognitifs et motivationnels. L'objectif de ce travail était d'approfondir le rôle des neurones du noyau subthalamique (NST), des neurones de projections et interneurones cholinergiques du striatum et des neurones du globus pallidus externe (GPe) dans la mise en place et l'exécution d'un comportement dans différents contextes motivationnels. Nous nous sommes intéressés à l'influence de l'effort et de la récompense sur l'activité de ces neurones grâce à une approche comportementale associée à des enregistrements extracellulaires unitaires chez le singe éveillé. L'influence de ces facteurs a été appréhendée dans une tâche visuo-motrice dans laquelle différents niveaux d'effort et de récompense étaient imposés à l'animal. Nos résultats comportementaux ont montré une prise en compte de la valeur des stimuli par les animaux. Les résultats électrophysiologiques obtenus montrent une implication de chacune des populations étudiées dans le traitement des informations relatives à l'effort et à la récompense. Ils suggèrent un rôle des neurones du NST, du striatum et du GPe respectivement dans la mise en place, l'exécution et l'évaluation de l'action sur la base de la valeur subjective de la récompense. Nos résultats apportent des informations nouvelles sur les substrats neurophysiologiques qui sous-tendent les processus motivationnels dans la circuiterie des ganglions de la base.

ABSTRACT

The basal ganglia form a set of subcortical structures known to be involved in sensorimotor, cognitive and motivational processes. The aim of this work was to study the role of the subthalamic nucleus (STN) neurons, the cholinergic interneurons and the projection neurons of the striatum and the neurons of the external part of the globus pallidus (GPe) in the establishment and the execution of a behavior under different motivational contexts. We examined the influence of effort and reward on the activity of these neurons with a behavioral approach combined with extracellular recordings in awake monkeys. The influence of these factors has been investigated in a visuo-motor task in which different levels of effort and reward were imposed on the animal. Our behavioral results showed a consideration of the value of the visual stimuli by the animals. Electrophysiological results showed an implication of each of the neuronal populations studied in the encoding of force and reward related information. These data suggest a role of STN, striatum and GPe in the establishment, the execution and the update of the benefit of the action based on subjective reward value. Our results bring out new features on the neurophysiological substrates underlying motivational processes in basal ganglia circuitry.