

Université de Montréal

**L'amphétamine intra-habenulaire n'altère pas l'effet de récompense
induit par la stimulation électrique du raphé dorsal**

par
Vincent Duchesne

Département de psychiatrie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en science biomédicales
option sciences psychiatriques

août 2011

Copyright, Vincent Duchesne, 2011

Université de Montréal
Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :

L'amphétamine intra-habenulaire n'altère pas l'effet de récompense induit par la stimulation électrique du raphé dorsal

présenté par :
Vincent Duchesne

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Aдриanna Mendrek
Président-rapporteur

Sandra M. Boye
Directrice de recherche

Pierre-Paul Rompré
Membre du jury

RÉSUMÉ

La contribution de la neurotransmission dopaminergique dans le noyau accumbens à l'effet de récompense induit par la stimulation électrique du cerveau a été l'objet de plusieurs années de recherche. Cependant, d'autres sites recevant des terminaisons dopaminergiques pourraient contribuer à moduler la récompense dans d'autres régions cérébrales. Parmi elles, on retrouve l'habenula qui reçoit des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. La contribution de cette voie au phénomène de récompense en général et à l'effet de récompense induit par l'autostimulation intracrânienne est peu connue. Le but de cette recherche était d'étudier la contribution de la dopamine mésohabénulaire à l'effet de récompense induit par la stimulation électrique du raphé dorsal. Des rats ont été implantés d'une bicanule dans l'Hb et d'une électrode dans le raphé dorsal. Le paradigme du déplacement de la courbe a été utilisé pour évaluer les changements dans l'effet de récompense à la suite de l'injection intra-habénulaire d'amphétamine (10-40 µg). À titre de contrôles positifs, des rats ont reçu l'amphétamine dans le *core* et dans le *shell* (1-20 µg) du noyau accumbens. Les injections d'amphétamine dans l'habenula n'ont pas changé l'effet de récompense induit par la stimulation électrique. Dans le noyau accumbens, les injections dans le *shell* et le *core* provoquent des augmentations dans l'effet de récompense comme il a déjà été démontré. Nos résultats suggèrent que la neurotransmission dopaminergique dans l'habenula latérale ne contribue pas significativement au circuit soutenant l'effet renforçant de la stimulation électrique du cerveau.

Mots-clés : autostimulation intracérébrale, récompense, dopamine, amphétamine, habenula, noyau accumbens, *core*, *shell*

ABSTRACT

The contribution of nucleus accumbens dopamine neurotransmission to reward and reinforcement has been the focus of many years of study. Other terminal sites have received comparatively less research attention, but may be potentially important. One of these sites is the lateral habenula, which receives dopaminergic innervation from cells arising from the ventral tegmental area. Very little is known about the contribution of this pathway to reward in general and to the rewarding effect of electrical brain stimulation in particular. The goal of this study was to study the contribution of mesohabenular dopamine to reward induced by electrical stimulation of the dorsal raphe. Male Sprague-Dawley rats were implanted with bilateral cannulae in the lateral habenula and a stimulation electrode aimed at the dorsal raphe nucleus. Using the curve-shift paradigm, we measured the rewarding effect of intra-habenular infusions of amphetamine (10-40 μ g). Control rats received amphetamine infusions into nucleus accumbens core or shell subregions (1-20 μ g). Our findings show that regardless of concentration, intra-habenular amphetamine did not alter brain stimulation reward. Infusions into the nucleus accumbens enhanced the rewarding effectiveness of the stimulation, as previously shown. Our findings suggest that dopaminergic neurotransmission within the lateral habenula does not contribute significantly to the circuitry that mediates the rewarding effect of electrical brain stimulation.

Keywords : intracranial self-stimulation, reward, dopamine, amphetamine, habenula, nucleus accumbens, core, shell

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
1.1 L'utilisation de l'électricité pour étudier le cerveau	2
1.2 La découverte de l'ASIC	3
1.3 Mesure de l'efficacité renforçante de la stimulation	8
1.4 La dopamine : un acteur d'intérêt impliqué dans l'effet de récompense induit par l'ASIC.....	18
1.5 L'importance de la dopamine dans différentes régions limbiques pour l'effet de récompense induit par l'ASIC	23
1.6 L'intérêt d'étudier le rôle de la dopamine mésohabéculaire dans l'effet de récompense induit par l'ASIC	26
2. OBJECTIFS	32
3. MÉTHODOLOGIE	33
3.1 Sujets	33
3.2 Chirurgie	33
3.3 Chambres d'autostimulation.....	34
3.4 ASIC	35
3.5 Tests pharmacologiques.....	37
3.6 Histologie.....	39
3.7 Drogues	40
3.8 Analyses statistiques.....	40
4. RÉSULTATS	41
4.1 Histologie.....	41
4.2 Effet de l'amphétamine dans l'habenula	44
4.3 Effet de l'amphétamine dans le Nacc	46
5. DISCUSSION	52
6. RÉFÉRENCES.....	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Salve de pulsions	11
Figure 2 - Déplacements latéraux d'une courbe réponse-fréquence	14
Figure 3 - Intégration spatio-temporelle des potentiels d'action déclenchés par la stimulation	15
Figure 4 - Changements dans la performance durant l'ASIC	17
Figure 5 - Schéma des voies afférentes et efférentes de l'habenula.....	27
Figure 6 - Série de plans coronaux indiquant les sites d'injection	42
Figure 7 - Série de plans coronaux démontrant les sites de stimulation	43
Figure 8 - Effet de l'amphétamine sur le seuil de récompense et sur le taux maximal de réponse chez les rats avec des canules dans l'habenula.....	45
Figure 9 - Effet de l'amphétamine sur le seuil de récompense et sur le taux maximal de réponse chez les rats avec des canules dans le <i>shell</i> du Nacc	50
Figure 10 - Effet de l'amphétamine sur le seuil de récompense et sur le taux maximal de réponse chez les rats avec des canules dans le <i>core</i> du Nacc	51
Figure 11 - Transformation de la courbe comportementale après les injections dans le <i>shell</i>	60
Figure 12 - Transformation de la courbe comportementale après les injections dans le <i>core</i>	63

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2-DG : 2-deoxyglucose

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

AMPA : acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) propanoïque

ASIC : autostimulation intracérébrale

ATV : aire tegmentale ventrale

DA : dopamine

DAT : transporteur de la dopamine

FMT : faisceau médian du télencéphale

Hb : habenula

HbL : habenula latérale

HbM : habenula médiane

M50 : seuil de récompense défini par la fréquence requise à la moitié de la performance maximale

Nacc : noyau accumbens

RTMg : noyau tegmental rostro-médian

Ce mémoire est dédié à mes parents, mon frère, ma sœur et ma conjointe

Raymond Duchesne

Suzy Meagher

Jean-Eudes Duchesne

Maryse Duchesne

Tamaro Diallo

REMERCIEMENTS

En premier lieu, mes remerciements vont au Dre Sandra M. Boye. Elle a été une mentore exceptionnelle et un exemple à suivre dans l'univers de la recherche. J'ai eu la chance de voir l'ardeur et la rigueur avec lesquelles Dre Boye travaille, des qualités que je vais toujours tenter d'appliquer à ma propre profession. Par ailleurs, j'apprécie encore énormément le temps qu'elle a consacré à mon développement personnel, académique et professionnel et son épaulement tout au long de la rédaction de mon mémoire. Je lui souhaite la meilleure des chances dans ses défis actuels et futurs.

Je tiens spécialement à remercier ma conjointe, Tamaro, qui a dû vivre certains moments plus difficiles lors de ma progression durant la maîtrise. Sa patience et ses messages d'espoir m'ont gardé motivé et m'ont permis de terminer mon mémoire plus facilement, même lorsque j'ai obtenu l'emploi dont je rêvais.

Par ailleurs, je désire réitérer mes amitiés à Anthony Gifuni, qui était également un étudiant post-gradué sous la supervision de Dre Boye. Il est un grand esprit, cherchant toujours à se perfectionner et à s'instruire davantage. J'ai particulièrement aimé nos échanges sur diverses théories impliquant directement nos projets ou non. Si son désir est au rendez-vous, je suis persuadé qu'il fera un excellent psychiatre.

Finalement, je veux remercier le reste de ma famille, Jean-Eudes, Maryse, Raymond & Suzy pour avoir su me tolérer les nombreuses fois où je parlais de mon projet dans les soupers de famille et également pour m'avoir encouragé dans mon cheminement.

Vincent Duchesne

1. INTRODUCTION

La stimulation électrique du cerveau est une porte d'entrée pour l'étude de ses fonctions. L'emphase de cette thèse porte sur l'autostimulation intracérébrale (ASIC), un comportement où l'animal s'autoadministre, en appuyant sur un levier, des salves de pulsions électriques via une électrode intracérébrale implantée chroniquement. Il est considéré que la stimulation excite un circuit neuronal impliqué dans les mécanismes de récompense. Cette hypothèse est supportée par l'énorme vigueur avec laquelle par l'animal s'autoadministre la stimulation. Les régions du cerveau supportant l'ASIC constituent des éléments de ce circuit de récompense. Le comportement d'ASIC peut servir d'outil pour sonder le circuit de récompense et pour y étudier son fonctionnement dont on peut supposer un rôle important pour la survie des organismes. L'utilisation de l'ASIC peut permettre l'acquisition de connaissances fondamentales du circuit de la récompense et également son identification neurochimique [1]. L'étude du substrat permettant l'ASIC pourrait mener vers une meilleure compréhension des dysfonctionnements dans la récompense dont on peut présumer dans certains désordres tels la consommation abusive de drogues, la dépression majeure et la bipolarité. Comprendre en détail le système de récompense pourrait ainsi dévoiler les processus neuronaux par lesquels la récompense contribue à la motivation (et vice-versa), à l'apprentissage et à la formation de mémoires.

L'utilisation de la stimulation électrique afin de comprendre les fonctions cérébrales n'est pas récente. Son utilisation a d'abord servi à découvrir les fonctions

des neurones et de fil en aiguille, a permis d'observer la spécialisation des fonctions des régions cérébrales spécifiques comme il le sera décrit dans le chapitre suivant.

1.1 L'utilisation de l'électricité pour étudier le cerveau

Il est bien connu qu'à la fin du XVIII^{ème} siècle, Luigi Galvani a déduit que les nerfs pouvaient être excités par l'électricité puisque cette dernière provoquait des contractions dans une préparation nerf-muscle chez la grenouille. Cette démonstration mit fin à la pensée antique que des esprits animaux circulaient au centre des nerfs. Au début du siècle suivant, la détection de charges électriques et l'utilisation de l'électricité sur des préparations nerf-muscles ont permis d'établir les principes du potentiel d'action et de la vitesse de conduction neuronale. Vers la fin du XIX^{ème} siècle, l'intérêt a été dirigé vers les fonctions cérébrales et leur localisation spécifique dans le cerveau. Hitzig et Fritsch [2] ainsi que Ferrier [3] ont été les premiers à montrer que les fonctions motrices peuvent être sollicitées par la stimulation électrique appliquée sur une portion de la surface du cortex chez les animaux. Puis, au milieu du XX^{ème} siècle, Wilder Penfield et son équipe, qui localisaient les fonctions précises du cerveau en utilisant la stimulation électrique sur la surface du cerveau humain avant d'enlever des foyers épileptiques chez des patients, ont établi pour la première fois une carte détaillée du cortex moteur et sensoriel chez l'humain [4].

La cartographie des fonctions cérébrales dans les zones profondes du cerveau a été possible grâce à la précision apportée par l'utilisation des premiers appareils stéréotaxiques et aux atlas de cerveau créés pour différentes espèces. Dans les

années 1940, Walter Rudolf Hess a examiné une multitude de régions sous-corticales dans le diencephale et mésencéphale en induisant, par stimulation électrique, différents comportements chez les animaux tels que décrits dans un de ses premiers et rares communiqués en anglais : *Experimental data on role of hypothalamus in mechanism of emotional behavior* [5]. Hess rapporte qu'il a défini l'hypothalamus, un site dans la région ventrale du diencephale, comme étant une région importante pour des comportements émotifs et motivationnels. En effet, il a démontré que la stimulation de cette région peut provoquer des comportements d'alimentation et d'exploration et des comportements suggérant des expériences subjectives comme la peur, la colère et le plaisir [5]. Par ailleurs, en étudiant les phénomènes de motivation et d'apprentissage, Delgado et al. [6] ont remarqué que les chats apprennent à actionner une roue pour éviter des stimulations électriques cérébrales. Vers le milieu du XX^{ème} siècle, les études sur les fonctions cérébrales impliquées dans la motivation, l'apprentissage et les comportements d'appétence acquièrent un intérêt scientifique de plus en plus important.

1.2 La découverte de l'ASIC

Olds & Milner [7] ont été les premiers à faire la démonstration que des rats peuvent appuyer sur un levier dans le but d'exciter leur tissu cérébral. Au début des années 1950, James Olds est arrivé dans le laboratoire de Donald Hebb, un professeur de psychologie à l'université McGill, pour accomplir des études postdoctorales alors que Peter Milner effectuait des études de 3^e cycle au même laboratoire. James Olds [8] rapporte qu'initialement, il planifiait explorer le système

réticulaire pour observer si la stimulation électrique de certaines régions cérébrales pouvait être recherchée plutôt qu'évitée. Selon Peter Milner [9], James Olds a d'abord placé l'animal qu'il avait opéré sur le dessus d'une table et l'a connecté à un stimulateur via des fils électriques afin d'observer l'effet de la stimulation. Il a fait l'observation que l'animal avançait, reniflait et semblait dans un état de recherche à chaque fois que la stimulation était en marche et que l'animal arrêtait lorsque la stimulation cessait. En administrant la stimulation en courte rafale à chaque fois que le rat tournait dans une direction, il était possible pour James Olds de guider l'animal vers n'importe quelle partie de la table. Ensuite, l'animal a été placé sur une plateforme en T et recevait une stimulation s'il tournait à droite au croisement, mais pas s'il tournait à gauche. L'animal apprit rapidement à tourner à droite à chaque occasion et lorsque la condition était renversée, il apprenait rapidement à tourner à gauche [8]. Peter Milner rapporte qu'il était sceptique quant à déclarer que la stimulation agissait comme une récompense; il supposait que le phénomène de recherche pouvait être dû à, par exemple, la locomotion forcée [9]. Ce dernier a suggéré que si l'animal pouvait apprendre à appuyer sur un levier dans le but de se stimuler, il lui serait indiscutable de croire que l'animal recherche la stimulation et que le phénomène n'est pas dû à la locomotion forcée. James Olds a alors construit une boîte de Skinner dans laquelle le même animal apprît rapidement à appuyer sur un levier dans le but de stimuler la région cérébrale où se trouvait la pointe de l'électrode. Il s'agissait du premier animal ayant appris l'ASIC. Voulant reproduire le comportement d'ASIC, Peter Milner a implanté dans le cerveau de plusieurs rats des électrodes dans le système réticulaire. Face à des efforts infructueux pour établir

l'ASIC chez ses rats, James Olds et lui ont voulu confirmer la position exacte de l'électrode du rat qui avait appris l'ASIC. Des radiographies ont montré que l'électrode se trouvait, par accident, dans la région du septum, plusieurs millimètres en avant du système réticulaire. Par la suite, Olds et Milner [7] ont implanté des électrodes dans différentes régions cérébrales chez des rats et ont démontré que ces animaux pouvaient rapidement apprendre à appuyer sur un levier particulièrement pour la stimulation dans la région du septum. Depuis, plusieurs régions du cerveau ont été mises en évidence comme supportant l'ASIC. À ce jour, il a été démontré qu'environ 20 % du cerveau supporte l'ASIC et les régions qui ont été décrites sont distribuées partout dans le cerveau : des bulbes olfactifs [10] à la médulla oblongata [11] ainsi que dans le cervelet [12]. Néanmoins, les sites de stimulation les plus fréquemment utilisés en ASIC se retrouvent le long du faisceau médian du télencéphale (FMT), particulièrement au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale (ATV) puisque la stimulation y induit une forte vigueur comportementale.

Selon Richard Thompson [13], il existe depuis longtemps et encore aujourd'hui un scepticisme concernant l'effet de récompense produit par la stimulation et qu'il pourrait s'agir de locomotion forcée ou d'un comportement quelconque, forcé par la stimulation, même après la démonstration de l'ASIC qui avait satisfait Peter Milner. Néanmoins, pour ceux travaillant avec les animaux ayant appris l'ASIC, il apparaît évident que d'une part la stimulation agit comme une récompense et que d'autre part l'animal n'est pas forcé de se l'administrer, mais choisit de le faire. En effet, le taux de réponses opérantes est plus haut que ce qui

serait attendu par le pur hasard. De plus, la stimulation dans l'ASIC est considérée comme une récompense puisque la fréquence des réponses émises augmente à travers le temps durant la phase d'acquisition du comportement au fur et à mesure que l'animal échantillonne l'effet de la stimulation et ce, jusqu'à atteindre un plateau. À l'inverse, lorsque la stimulation n'est plus disponible, la réponse cesse rapidement, mais d'abord, l'animal continue d'appuyer à quelques occasions, échantillonnant les conséquences de sa réponse, puis cesse de répondre. Bref, la relation entre la stimulation et la réponse n'est pas de type tout ou rien, montrant que l'animal décide d'émettre ou de cesser la réponse. De plus, les rats se montrent fortement motivés à s'autostimuler : ils n'hésitent pas à répondre sur un levier pour une longue période [14, 15], à sauter par-dessus des obstacles sur un parcours incliné ascendant [16] ou à exercer des appuis sur des leviers nécessitant de plus en plus de pression pour les actionner [17]. Finalement, selon les paramètres de la stimulation, l'ASIC peut entrer en compétition avec les renforcements physiologiques nécessaires pour combler des besoins biologiques de survie des animaux. Par exemple, certains rats, affamés expérimentalement, peuvent préférer la stimulation électrique à la nourriture lorsqu'ils doivent choisir entre les deux [18]. D'autres rats, dans une chambre de test frigorifiée, préfèrent répondre pour la stimulation électrique que pour la chaleur créée par une lampe infrarouge [19]. En choisissant de se stimuler plutôt que se réchauffer, la température corporelle des rats peut baisser par plus de 12°C. Il est donc évident que la stimulation peut être une récompense assez puissante pour pouvoir mener à des comportements inadaptés.

En effet, l'animal choisit de s'administrer la stimulation volontairement comme le démontrent certaines expériences de préférence dans des paradigmes utilisant deux leviers. Miliareisis et al. [20] ont implanté deux électrodes dans des régions cérébrales différentes dont la stimulation de chacune de ces régions permettait d'établir l'ASIC. L'animal avait accès à deux leviers, dont chacun permettait une stimulation de force égale et était associé à la stimulation d'une des deux régions cérébrales. Lorsqu'un animal montrait une préférence pour un site, c'est-à-dire un plus grand nombre de réponses émises sur un levier par rapport à l'autre, l'expérimentateur permutait l'association entre les leviers et le site cérébral stimulé. En très peu de temps, l'animal cessait d'émettre des réponses sur le levier avec lequel il s'autostimulait le plus fréquemment, et commençait à appuyer plus souvent sur l'autre. Il s'agit d'une évidence que l'animal choisit le site qu'il veut stimuler, vraisemblablement parce que la stimulation d'un site est plus renforçante que celle d'un autre site. Depuis, d'autres études utilisant des techniques psychophysiques ont confirmé que l'animal évalue l'efficacité renforçante de la stimulation et choisit le levier associé à la valeur renforçante la plus haute [21, 22]. Plus exactement, la préférence de l'animal, c'est-à-dire le plus grand nombre d'appuis émis ou le plus de temps passé à appuyer sur un levier, est déterminée par le degré de récompense induit par les paramètres de la stimulation [21, 22].

1.3 Mesure de l'efficacité renforçante de la stimulation

Une des façons les plus simples utilisées pour quantifier la valeur renforçante de la stimulation dans l'ASIC est de mesurer les taux de réponse d'un animal durant une période de temps fixe, à des paramètres de stimulation fixes. Dans ce cas, il est supposé que les changements sur les taux de réponse reflètent les changements sur la récompense induite par la stimulation. Ainsi, une augmentation du taux de réponse indiquerait une augmentation de la récompense induite par la stimulation alors qu'une réduction du taux de réponse signifierait le contraire. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que l'électricité est très efficace pour exciter le tissu neuronal. Lorsqu'un animal s'autostimule, il excite, à la pointe de l'électrode, des neurones permettant d'obtenir un effet de récompense qui résulte en le comportement d'ASIC. Cependant, par le fait même, la stimulation excitera d'autres neurones, situés dans la région où la force de la stimulation permet d'atteindre leur seuil d'excitation, qui sont sans importance pour l'effet de la récompense, mais importants pour d'autres effets comportementaux ou non comportementaux. Par exemple, des neurones impliqués dans la motricité du corps de l'animal peuvent être stimulés, causant des contractions musculaires spécifiques lors de l'ASIC et interférant avec sa capacité à répondre. En ce sens, Reynolds [23] a démontré que des paramètres élevés de stimulation peuvent induire l'ASIC à un taux de réponse inférieur comparativement à des paramètres inférieurs pour certains sites de stimulation. Reynolds [23] a noté que pour les forces de stimulation les plus basses, les animaux sont souvent occupés à explorer la cage et à se nettoyer. Plus la force de stimulation augmente, plus les comportements autres que la réponse sur le levier disparaissent jusqu'à une

maximisation du temps alloué à la réponse. Ensuite, pour certains animaux, alors que la force de la stimulation continue de croître, leur taux de réponse diminue, mais ils demeurent intéressés à répondre tant que la stimulation est disponible. Selon la description du comportement des rats induit par les plus fortes stimulations testées dans l'expérience de Reynolds, il semble difficile de conclure que la baisse du nombre d'appuis sur le levier soit due à une baisse de l'effet de récompense. Il semble plutôt qu'aux forces de stimulation les plus élevées, celles-ci peuvent interférer avec la performance de l'animal lors de l'ASIC. Dans un test de préférence, Hodos et Valenstein [24] ont obtenu des résultats similaires. Ils ont démontré que les taux de réponse ne sont pas une mesure fiable de l'efficacité de récompense de la stimulation. En effet, lorsque l'animal doit choisir entre deux sites cérébraux de stimulation, sa préférence correspond aux plus forts paramètres de stimulation utilisés pour un des sites même si ces paramètres sont associés à un taux de réponse plus bas [24].

Edmonds & Gallistel [16] ont argumenté que le taux de réponse reflète la vigueur de la réponse de l'animal sur le levier et que celle-ci est influencée par une multitude de facteurs telle la magnitude de l'effet de récompense induit par la stimulation, mais aussi l'état de santé de l'animal, le temps du cycle circadien, la difficulté de la tâche et autres. Edmonds & Gallistel étaient ennuyés par le fait que les taux de réponse peuvent être utilisés pour étudier le substrat neuropharmacologique de l'effet de récompense induite par l'ASIC, alors que les drogues utilisées dans ce but peuvent avoir un ou plusieurs effets sur des variables internes contrôlant la vigueur du comportement. Une méthode, le paradigme du

déplacement de courbe, a été adaptée pour permettre la distinction entre les effets de récompense induits par la stimulation des effets non spécifiques et a été validée dans le paradigme de la piste de course [16] et ultérieurement pour le comportement opérant dans une boîte de Skinner [17].

Utilisant cette méthode, on échantillonne le comportement de l'animal avec différentes forces de stimulation. La force de la stimulation peut être contrôlée par différents paramètres dont le nombre, la fréquence, l'intensité et la durée des pulsions ainsi que la durée de la salve de stimulation (Figure 1). L'intensité de la stimulation détermine l'étendue dans l'espace du champ de stimulation. Plus l'intensité est grande, plus nombreux seront les éléments neuronaux recrutés dans le champ de stimulation. La fréquence des pulsions ainsi que la durée de la salve déterminent le nombre total de pulsions administrées. L'emploi de pulsions de courte durée réduit la probabilité de stimuler plus d'une fois les neurones dans le champ de stimulation.

Typiquement, les animaux répondent de façon maximale pour les forces de stimulation élevées et cessent de répondre lorsqu'elles sont faibles, générant une courbe comportementale de forme quasi sigmoïdale [25, 26]. La courbe comportementale obtenue est l'équivalent d'une courbe pharmacologique dose-réponse, mais où la dose est la force de la stimulation et la réponse est le nombre d'appuis émis pour chaque force de la stimulation. Un peu à la manière avec laquelle l'efficacité de deux drogues serait comparée en pharmacologie, les changements dans l'efficacité renforçante de la stimulation sont déterminés par les déplacements latéraux de la courbe comportementale. Une manipulation qui augmente l'effet de

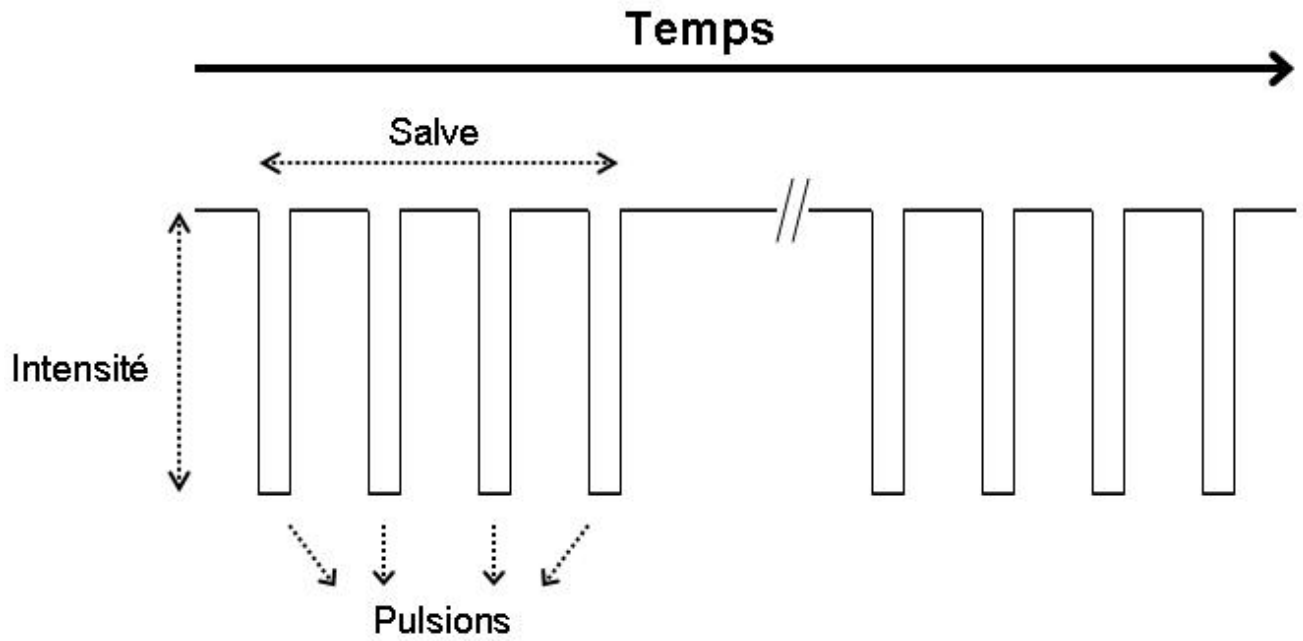


Figure 1 - Salve de pulsions. Un appui sur le levier stimule un générateur à courant constant qui génère et livre une salve de pulsions cathodales de forme rectangulaire. L'expérimentateur détient le contrôle sur des paramètres tels l'intensité du courant, la durée de la salve, ainsi que le nombre de pulsions par salve.

récompense induit par l'ASIC augmente l'effet de récompense induit par chaque salve et conséquemment, moins de salves seront nécessaires pour induire le comportement et la courbe est déplacée vers la gauche. À l'inverse, une manipulation qui réduit l'effet de récompense induit par chaque salve nécessite un plus grand nombre de salves pour compenser cette réduction, ce qui déplace la courbe vers la droite le long de l'abscisse. La Figure 2 illustre de tels changements dans l'effet de récompense de chaque salve. Dans les cas présentés, ces changements dans l'effet de récompense sont le résultat de modifications dans l'intensité des pulsions, donc dans le nombre de neurones excités par chaque pulsion. On peut voir que la réduction dans le nombre de neurones excités ($50 \mu\text{A}$) nécessite des augmentations dans le nombre de pulsions pour conserver un même niveau comportemental et qu'une augmentation dans le nombre de neurones excités ($200 \mu\text{A}$) nécessite une réduction du nombre de pulsions pour atteindre le même but. Pour ces deux paramètres, des baisses dans la valeur de l'un (μA) peuvent être compensées par des hausses dans la valeur de l'autre (nombre de pulsions). Plus précisément, il existe une relation linéaire entre l'intensité du courant et l'inverse du nombre de pulsions à travers un large éventail de valeurs en ASIC, confirmant que ces deux paramètres peuvent s'interchanger pour maintenir le taux de récompense constant [1]. Une telle relation entre l'intensité et l'inverse du nombre de pulsions requiert que trois postulats soient satisfaits :

- 1- Chaque pulsion déclenche seulement un, ou un nombre constant, de potentiels d'action de chaque neurone.

- 2- La quantité de neurones induisant la récompense qui décharge est proportionnelle à l'intensité de la stimulation.
- 3- Pour une salve de stimulation de durée fixe, le comportement d'ASIC est déterminé exclusivement par le nombre total de potentiels d'action déclenché par chaque salve.

La troisième supposition implique l'existence d'un intégrateur dédié au comptage du nombre de potentiels d'action déclenchés par la salve (signal d'entrée) indépendamment de leur distribution spatiale ou temporelle. Ceci fixe la magnitude de l'effet de récompense qui, à son tour, détermine le comportement de l'animal (signal de sortie). La Figure 3 illustre deux situations où les paramètres (intensité et nombre de pulsions) de la stimulation sont différents, mais où l'effet de récompense de la stimulation demeure équivalent puisqu'il est déterminé seulement par le nombre total de potentiels d'action atteignant l'intégrateur.

L'existence de cette intégration permet de quantifier les changements dans l'effet de récompense induit par diverses manipulations expérimentales, par exemple l'administration d'une drogue. Il s'agit d'une approche psychophysique où l'on mesure les compensations nécessaires à apporter dans le signal d'entrée (salve) pour que le signal de sortie (comportement) demeure constant. Afin de simplifier la quantification, l'expérimentateur observe souvent un signal de sortie spécifique, c'est-à-dire, un niveau constant de comportement. Une façon de déterminer la position de la courbe le long de l'abscisse est de déterminer la force de stimulation nécessaire pour produire la moitié de la réponse maximale (M50), une estimation

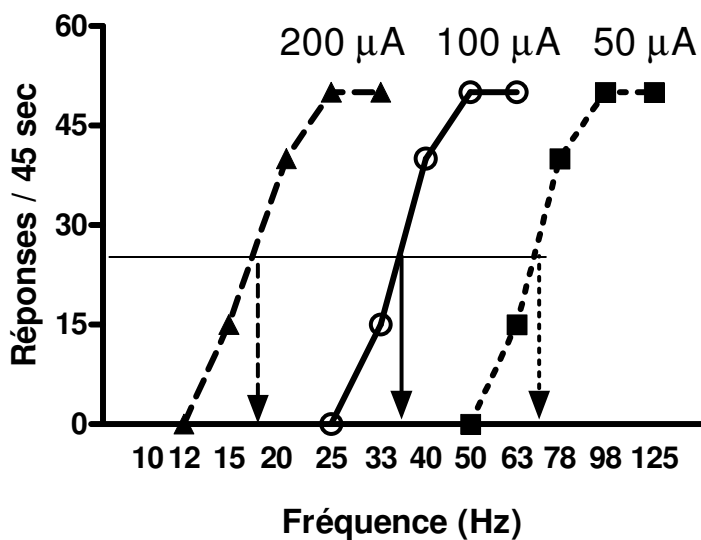


Figure 2 - Déplacements latéraux d'une courbe réponse-fréquence. La courbe centrale (cercles) représente la réponse de base d'un animal. Une manipulation qui réduit l'efficacité renforçante de chaque salve déplacera la courbe vers la droite (carrés), de telle sorte que plus de pulsions sont nécessaires pour compenser la réduction dans l'effet de récompense. En revanche, si une manipulation augmente l'efficacité renforçante de chaque salve, elle peut être compensée par la réduction du nombre de pulsions administrées à l'animal et la courbe sera déplacée vers la gauche (triangles). Les changements dans la récompense sont quantifiés à partir des changements dans le seuil de récompense, une valeur de stimulation associée à un niveau proportionnel comportemental. Dans ces exemples, le seuil de récompense (flèches) est associé à la moitié de la réponse maximale.

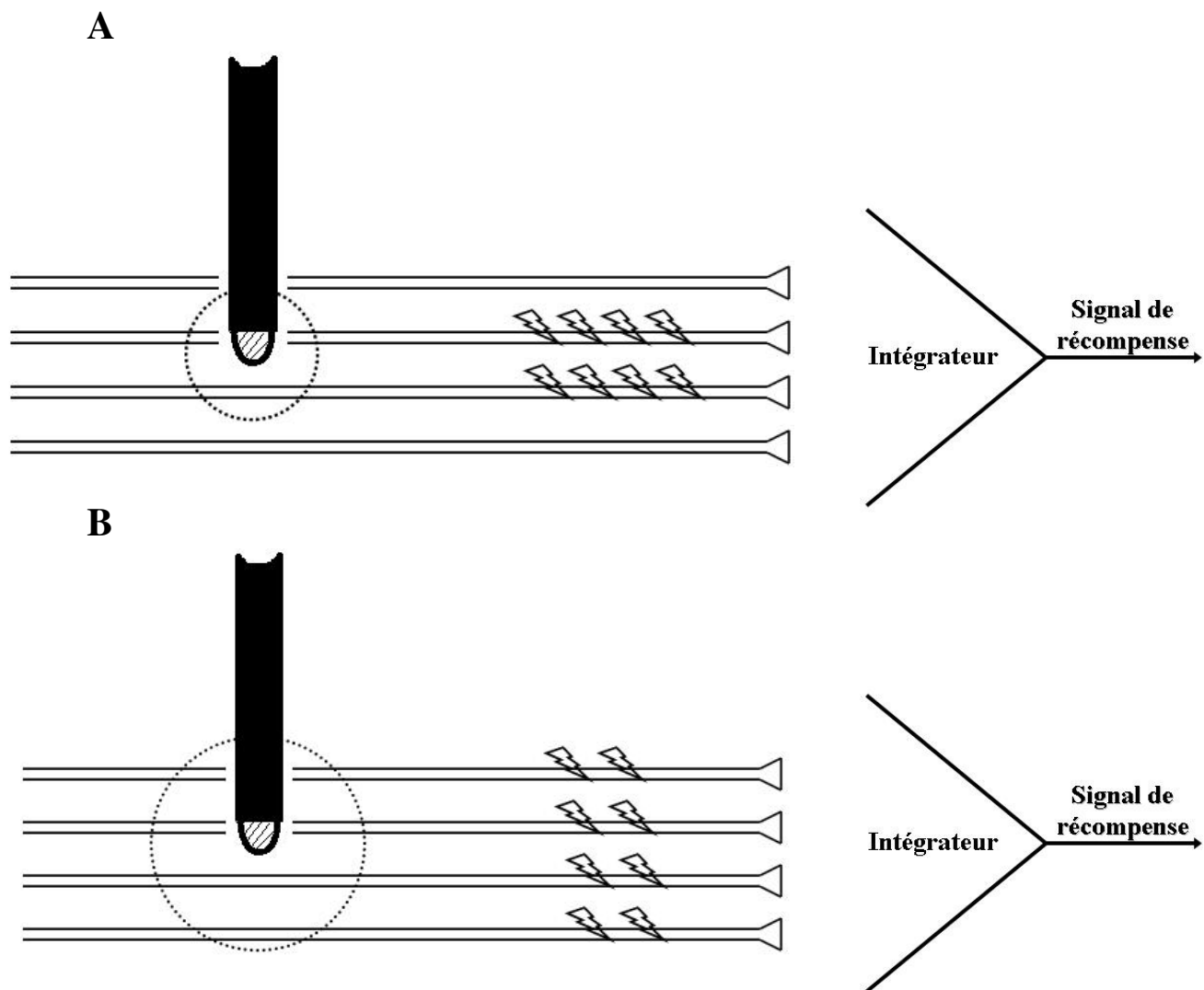


Figure 3 - Intégration spatio-temporelle des potentiels d'action déclenchés par la stimulation. Dans les deux situations (A et B), l'efficacité renforçante de la stimulation est la même, c'est-à-dire, 2 neurones déchargeant 4 fois (A) est équivalent à 4 neurones déchargeant 2 fois chacun (B). Selon l'hypothèse proposée par Gallistel et al. [1], la totalité des potentiels d'action détermine la magnitude de l'effet de récompense, peu importe leur distribution spatiale ou temporelle.

équivalente à l'indice ED50 en pharmacologie [16]. Dans la Figure 2, les flèches pointent sur l'abscisse la valeur du M50 pour chaque courbe comportementale. Le M50 est une bonne estimation puisqu'il est dans la partie ascendante de la courbe comportementale, une section relativement stable de la courbe [25]. En réalité, étant localisé à mi-parcours de la partie ascendante de la courbe, le M50 est moins affecté par les variations dans les taux de réponse associées au bas de la courbe en plus des effets plafonds associés au haut de la courbe.

Il a été argumenté que les déplacements latéraux de la courbe caractérisent les changements dans l'effet de récompense induit par l'ASIC. Néanmoins, d'autres modifications dans cette courbe reflètent des changements dans la performance de l'animal. Il a été montré que lorsqu'un animal reçoit, dans un site cérébral, une stimulation provoquant une réaction motrice concomitante à une stimulation renforçante induite dans un autre site cérébral, on observe une transformation scalaire de la courbe [27]. La transformation scalaire d'une courbe (Figure 4) est caractérisée par un changement du taux de réponse dans une proportion constante obtenu pour chaque nombre de pulsions administré. Ces transformations reflètent les changements dans la performance de l'animal. Par ailleurs, les transformations scalaires n'affectent pas le seuil de récompense ce qui démontre l'utilité de ce paradigme pour évaluer les changements dans l'effet de récompense indépendamment des changements dans la performance [27].

Le but à long terme de l'utilisation de l'ASIC et de l'utilisation du paradigme du déplacement de la courbe est, entre autres, de déterminer les acteurs pharmacologiques, neurophysiologiques et anatomiques permettant ce

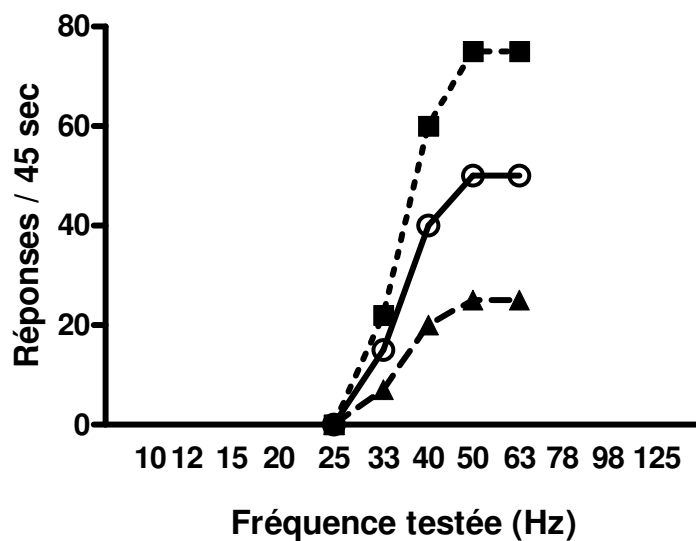


Figure 4 - Changements dans la performance durant l'ASIC. Exemple d'une facilitation ou une interférence sur la performance qui produit une transformation scalaire de la courbe. En d'autres mots, les taux de réponse associés à chaque fréquence augmenteront ou diminueront par une proportion constante. Ainsi, le seuil de récompense, défini comme la fréquence associée à 50% de la réponse maximale, ne sera pas altéré, soulignant la validité de ce paradigme pour mesurer les changements dans la récompense.

comportement [28]. L'identification de ces acteurs est importante pour comprendre le rôle de la récompense dans les comportements dirigés comme se nourrir, s'abreuver et avoir des relations sexuelles, mais peut-être également comprendre ses dysfonctionnements dans des comportements mal adaptés tel l'abus de drogues et le jeu excessif.

1.4 La dopamine : un acteur d'intérêt impliqué dans l'effet de récompense induit par l'ASIC

Une grande partie du travail visant à déterminer l'identité des neurones portant le signal de récompense induit par la stimulation s'est basée sur des corrélations entre les sites cérébraux permettant l'ASIC et les cellules retrouvées dans ces sites. En effet, la première identification des groupes de neurones catécholaminergiques et de leurs projections [29] s'est réalisée à une année près d'une des plus exhaustives études de cartographie de régions cérébrales supportant l'ASIC [30]. Il ne fallait pas plus qu'une corrélation entre les sites de stimulation supportant de forts taux de réponse et les voies ascendantes noradrénergiques et dopaminergiques afin d'arriver à la première hypothèse proposant un rôle central des catécholamines dans l'effet de récompense induite par l'ASIC [31]. Par ailleurs, il y a un peu plus de 45 ans, cette corrélation était appuyée par les premières évidences pharmacologiques montrant que l'amphétamine [31] et la cocaïne [32], des inhibiteurs de la recapture des catécholamines, élevaient grandement les taux de réponse lors de l'ASIC.

La dopamine (DA) a rapidement été considérée comme un acteur important dans la récompense puisqu'il est le seul neurotransmetteur, qui de façon répétée et

de manière fiable, demeure étroitement associé à des changements dans le seuil de récompense. Cette association est si fiable qu'il est possible de déterminer l'effet qu'aura une drogue sur l'efficacité renforçante de la stimulation en sachant s'il s'agit d'un agoniste ou d'un antagoniste aux récepteurs DAergiques. Il sera montré que l'activation ou le blocage des récepteurs de la classe D1 et D2 permettent de moduler l'effet de récompense dans une même direction, malgré une action contraire sur l'activité intracellulaire que leur stimulation entraîne. Effectivement, l'activité récepteurs D1, le SCH 23390, à celle d'un antagoniste aux récepteurs D2cyclase que l'activation des récepteurs D2 l'inhibe [33]. C'est sur la base des propriétés pharmacologiques d'agonistes et d'antagonistes, que deux classes de récepteurs, D1 et D2, ont initialement été identifiées [33]. Puis, le clonage de la séquence d'ADN de ces deux classes de récepteurs a permis la caractérisation de 3 autres récepteurs DAergiques dont 1 fortement homologue à D1 (D5) et 2 autres homologues à D2 (D3, D4) [34-36].

Il est important de mentionner que, pendant longtemps, la croyance générale était que les projections DAergiques mésolimbiques étaient directement stimulées par les pulsions de la stimulation. Néanmoins, plusieurs études psychophysiques suggèrent que les neurones directement recrutés par la stimulation ne sont pas DAergiques. Effectivement, la majeure partie des neurofibres directement recrutées par la stimulation, lorsque des pulsions de courte durée sont utilisées, ont une vitesse de conduction ainsi qu'une période réfractaire [1] différentes et projettent dans la direction opposée [37] comparativement aux projections DAergiques mésolimbiques. Jusqu'à aujourd'hui, l'identité des neurones excités directement par

la stimulation n'a pas été élucidée. Il est généralement reconnu que les projections DAergiques sont excitées dans une étape ultérieure. À cet égard, il a été démontré que certains neurones DAergiques mésolimbiques augmentent leur taux de décharge proportionnellement à l'effet de récompense de la stimulation d'une manière couplée temporellement à la stimulation électrique [38]. Une hypothèse est que la DA joue un rôle permissif sur le signal de récompense induit par la stimulation [39-41].

En effet, comme mentionné, il existe des évidences que l'administration systémique d'antagonistes aux récepteurs DAergiques augmente le seuil de récompense, donc réduit l'effet de récompense. En utilisant le paradigme du déplacement de la courbe, un rôle pour la neurotransmission spécifiquement DAergique dans l'effet de la récompense a initialement été confirmé par l'administration de pimozide, un antagoniste sélectif aux récepteurs D2 [17, 40, 42-47]. Ces études montrent que des doses croissantes de pimozide peuvent réduire jusqu'à la moitié l'effet de récompense. Il a été observé que pour quelques rats, il a fallu quadrupler la force de la stimulation après l'injection de pimozide pour maintenir le niveau comportemental constant [43]. Cependant, au fur et à mesure que la dose augmente, de plus en plus de rats cessent tout simplement de répondre et il devient difficile d'évaluer si l'effet est relié spécifiquement à un blocage de l'efficacité renforçante de la stimulation ou à des effets non spécifiques. En effet, les antagonistes DAergiques sont connus pour provoquer des inhibitions motrices sévères [48]. Cependant, l'extinction de l'ASIC suite à l'administration de pimozide correspond mieux à un blocage de l'effet de récompense plutôt qu'à une perturbation motrice [49]. Cette constatation a été faite avec des animaux ayant été entraînés dans

deux tâches d'ASIC différentes où chacune de ces tâches a été réalisée dans des cages différentes. D'abord placé dans une des deux cages pour réaliser la première tâche, l'animal cesse de s'autostimuler suite à l'injection de pimozide. Puis, immédiatement inséré dans une deuxième cage où se déroule la deuxième tâche, l'animal s'empresse de s'autostimuler, mais arrête dans ce comportement après avoir échantillonné la récompense [49]. Cette démonstration supporte la notion que le pimozide réduit suffisamment l'effet de récompense pour que l'animal cesse de s'autostimuler, sans qu'il y ait toutefois un empêchement à se mouvoir. Des réductions semblables dans l'effet de récompense ont été démontrées pour d'autres antagonistes spécifiques aux récepteurs D2 tels l'halopéridol [44, 50-55] et le raclopride [56, 57] et également pour des antagonistes spécifiques aux récepteurs D1 [56-60].

D'un autre côté, Nakajima & O'Regan [56] ont observé que l'administration de deux agonistes aux récepteurs D2, le CV 205-502 et le quinpirole, augmentent fortement l'effet de récompense induit par l'ASIC alors qu'un agoniste spécifique aux récepteurs D1, le SKF 38393, augmente minimalement l'effet de la récompense induit par l'ASIC. De cette première observation, l'activation des récepteurs D2 semblait plus importante que celle des récepteurs D1 dans la modulation de l'effet de récompense. Nakajima et al. [59] ont par la suite proposé qu'une activation optimale des récepteurs D1 est nécessaire pour permettre aux récepteurs D2 de moduler l'efficacité renforçante de la stimulation. En effet, subséquemment à l'administration d'un traitement diminuant fortement les niveaux cérébraux de catécholamines (réserpine et α -méthyl-p-tyrosine) et réduisant fortement l'effet de

récompense induit par l'ASIC, la seule administration subséquente de quinpirole ou de SKF 38393 ne parvient pas à récupérer l'effet de récompense [59]. Néanmoins, l'administration conjointe de quinpirole et de SKF 38393 parvient à rétablir au niveau de base l'effet de récompense après la déplétion des catécholamines, supportant l'idée qu'un certain niveau d'activation des récepteurs D1 par la DA endogène est nécessaire pour permettre les augmentations dans l'effet de récompense induites par l'activation des récepteurs D2. Supportant cette affirmation, une activation plus soutenue de ces deux récepteurs causée par un blocage de la recapture DAergique induit par des drogues comme l'amphétamine, la cocaïne et le GBR-12909 augmente facilement l'effet de récompense induit par l'ASIC [43, 45, 51-53, 57, 58, 61-68].

Bien qu'il a été montré que certaines molécules ciblant des récepteurs associés à d'autres neurotransmetteurs aient permis d'altérer le seuil de récompense, l'ampleur de ces évidences n'a jamais atteint celle pour les récepteurs DAergiques. Par ailleurs, certaines drogues augmentant l'effet de récompense induit par l'ASIC tels la morphine [69-72], la nicotine [73-78] et l'alcool [79], mais ne ciblant pas directement les récepteurs DAergiques, provoquent néanmoins la relâche de DA dans le noyau accumbens (Nacc). Cette corrélation suggère que les changements provoqués par ces drogues sur l'effet de récompense induit par l'ASIC puissent être dus à leur effet indirect sur la neurotransmission DAergique dans le Nacc.

1.5 L'importance de la dopamine dans différentes régions limbiques pour l'effet de récompense induit par l'ASIC

Le Nacc est une des régions cérébrales innervées par les projections DAergiques mésolimbiques [80] où la neurotransmission de la DA a le plus souvent été associée à l'effet de récompense induit par l'ASIC, ainsi que par les drogues d'abus. En effet, des manipulations pharmacologiques locales dans le Nacc altèrent l'effet de récompense induit par l'ASIC. D'un côté, les antagonistes aux deux récepteurs DAergiques tel le flupenthixol [42, 81], les antagonistes aux récepteurs D1 tel le SCH 23390 [65, 82] et les antagonistes aux récepteurs D2 tels l'halopéridol et le raclopride [83] provoquent des hausses dans le seuil de récompense, indiquant une diminution de la récompense. À l'inverse, l'injection d'agonistes aux récepteurs D1 tel l'A-77636 [84] et le SKF 82958 [85, 86] provoquent une diminution du seuil de récompense tout comme l'administration d'agents augmentant les niveaux synaptiques de DA tels l'amphétamine [85, 87-89], la nomifensine et la phéncyclidine [90]. Il faut cependant noter que certaines études ne démontrent aucun effet sur le seuil de récompense à la suite de l'injection dans le Nacc d'un antagoniste aux récepteurs D1, le SCH 23390, à celle d'un antagoniste aux récepteurs D2, l'éticlopride [91] ou celle d'un agoniste aux récepteurs D1, le SKF 38393 [91] ou aux récepteurs D2, le quinpirole [84, 91]. Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a pu montrer que l'injection dans le Nacc d'agonistes aux récepteurs D2 permet de changer l'effet de récompense induit par l'ASIC. Ranaldi & Beninger [84] ont proposé la possibilité que l'activation des récepteurs D2 soit importante dans une autre région cérébrale que le Nacc. Quant à Waraczynski et al. [91], leurs données

indiquent qu'il n'y a pas de changement dans l'effet de récompense peu importe si la drogue administrée dans le Nacc est un agoniste ou un antagoniste pour l'une ou l'autre des deux classes de récepteurs DAergiques. Ils proposent que la différence entre leurs résultats et ceux de la littérature puisse être expliquée par les périodes d'entraînement plus nombreuses et plus longues auxquelles leurs animaux ont été soumis comparativement aux entraînements dans les autres études. Dans cette logique, les altérations dans la récompense observées dans les autres études proviendraient artificiellement d'interférence sur l'apprentissage et l'acquisition de la tâche opérante. En retour, ils proposent, sur la base d'évidences pharmacologiques, que la neurotransmission DAergique au niveau de l'amygdale puisse être importante pour l'effet de récompense [91]. Ceci est basé sur l'observation d'une baisse d'environ 10% de la récompense provoqué par l'injection d'étiopride dans l'amygdale.

Bien que l'accent dans la recherche ait surtout été mis sur l'influence de la neurotransmission DAergique dans le Nacc, il demeure que cette dernière n'a pas été étudiée dans plusieurs autres régions cérébrales qui sont innervées par les projections DAergiques mésolimbiques. Ceci pourrait être problématique, en particulier si l'on considère le manque de consistance quant à l'effet d'agonistes et antagonistes aux récepteurs DAergiques infusés dans le Nacc.

Depuis que la présence de la DA dans le cerveau a été découverte par Carlsson et al. [92], plusieurs groupes de corps cellulaires ont été identifiés [29] particulièrement dans le mésencéphale. Dans cette région cérébrale, les corps cellulaires DAergiques ont été regroupés en trois groupes : A8, A9 et A10 formant

un continuum antéropostérieur sans limites physiologiques clairement évidentes [93, 94]. Les corps cellulaires des neurones DAergiques du groupe A10 sont situés dans l'ATV et forment la voie DAergique mésolimbique originalement décrite par Ungerstedt [95] et si étroitement associée à l'effet de récompense induit par l'ASIC comme il a été décrit précédemment. Les structures mésolimbiques innervées par la voie DAergique mésolimbique incluent les bulbes olfactifs, le cortex préfrontal et entorhinal, le Nacc, la partie antéro-médiane du caudé-putamen, le noyau du lit de la strie terminale, le septum, l'amygdale, l'hippocampe et l'habenula (Hb) [80, 96-98]. Des études pharmacologiques ont déjà montré que la neurotransmission DAergique dans le caudé-putamen et le cortex n'affectent pas le seuil de récompense [81, 84, 85, 87, 88]. Au niveau de l'amygdale, il existe des évidences contradictoires sur le rôle de la DA; une étude montre une absence d'effet [81], alors qu'une autre démontre une faible réduction dans l'effet de récompense induit par l'administration d'un antagoniste aux récepteurs D2 [91]. Parmi les projections DAergiques dont le rôle dans l'ASIC reste inconnu, celles terminant dans l'habenula ont été l'objet de cette thèse, c'est-à-dire les projections de la voie DAergique mésohabenulaire.

1.6 L'intérêt d'étudier le rôle de la dopamine mésolimbique dans l'effet de récompense induit par l'ASIC.

L'habenula (Hb) est un complexe neuronal hautement conservé parmi les vertébrés se situant dans le diencephale au-dessus du thalamus. Chez les mammifères, l'Hb est composée de deux régions bilatérales (Figure 5a), l'Hb médiane (HbM) et l'Hb latérale (HbL) qui, dans l'ensemble, reçoivent des afférences de, et envoient des efférences vers des régions différentes. La majorité des afférences et efférences de l'Hb passe par deux voies anatomiques : la stria medullaris, majoritairement constituée d'axones en provenance du prosencéphale, et le fasciculus retroflexus, majoritairement constitué d'axones projetant de l'Hb vers le mésencéphale (Figure 5b). D'autres projections en partie cholinergiques, dont l'origine se situe au niveau du septum et de la bande diagonale de Broca, passent par la stria medullaris et le fasciculus retroflexus, sans s'arrêter dans l'Hb. Ces projections innervent le noyau interpedonculaire, une structure dans le mésencéphale médian situé ventralement à l'ATV [99-102].

Par la stria medullaris, l'HbM reçoit principalement des projections de l'aire septale [99, 101, 103-105] de la bande diagonale de Broca [99, 101, 105] et du Nacc[106]. Via le fasciculus retroflexus, l'HbM reçoit des projections venant du raphé médian [107, 108]. En ce qui concerne les efférences, l'HbM envoie, via le fasciculus retroflexus, principalement des projections vers le noyau [109]. L'HbM projette plus faiblement à l'ATV ainsi qu'au raphé médian et dorsal [110-112].

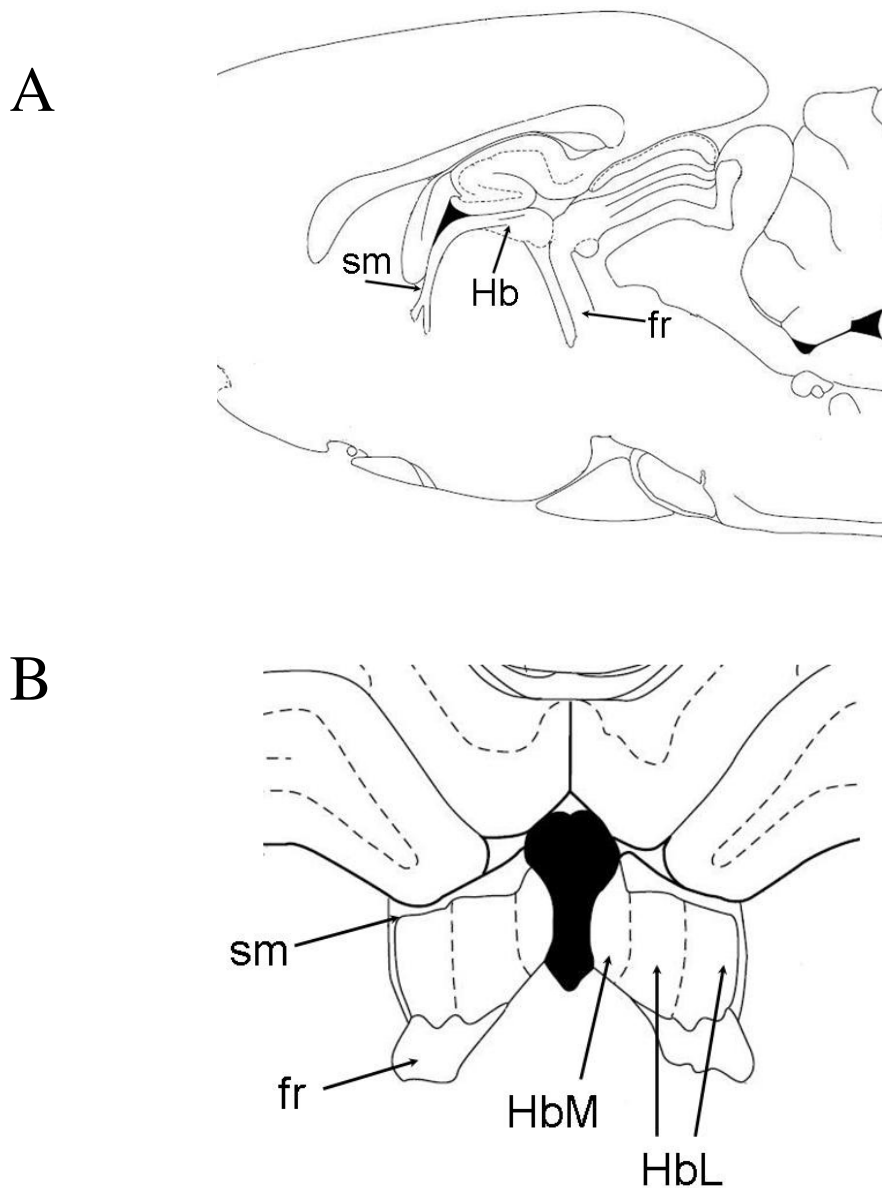


Figure 5 - Schéma des voies afférentes et efférentes de l'habenula. La position de l'Hb est montrée sur un plan sagittal (A) avec ses deux principales voies d'afférences et d'efférences; la stria medullaris (sm) et le fasciculus rétroflexus (fr). Sur le plan coronal (B), sont pointées deux régions de l'Hb: l'Hb médiane (HbM) et l'Hb latérale (HbL). Deux sous-régions peuvent être identifiées dans l'HbL, une partie médiane et une autre latérale. Ces différents plans ont été adaptés à partir de Paxinos & Watson [113].

L'HbL reçoit des projections d'une plus grande diversité de sites cérébraux que l'HbM. En effet, via la stria medullaris, cette région latérale reçoit de nombreuses afférences du prosencéphale dont du noyau entopédunculaire, du pallidum ventral, de l'hypothalamus latéral et de l'aire préoptique latérale [99, 114-121]. En moindre quantité, par la stria medullaris, l'HbL reçoit également des projections de la bande diagonale de Broca et de la partie médiane du Nacc [99] ainsi que du cortex frontal [122]. Via le fasciculus retroflexus, l'HbL est innervée par le raphé médian et dorsal [99, 123] ainsi que par la voie DAergique mésohabénulaire [98, 124]. Les projections DAergiques innervent la partie médiane de l'HbL [98, 124]. Précisément, dans la partie médiane de l'HbL, les terminaisons DAergiques sont concentrées en son centre plutôt que dans la partie dorsale ou ventrale [124-126]. Les afférences de l'HbL passent principalement par le fasciculus retroflexus pour atteindre diverses régions cérébrales. Dans le prosencéphale, l'HbL projette à l'aire préoptique latérale, à l'hypothalamus latéral et au Nacc [127, 128]. Au niveau du diencéphale, l'HbL envoie des projections vers le thalamus [127, 129, 130]. La majorité des projections sortant de l'HbL va vers le mésencéphale et le tronc cérébral à des structures comme l'ATV et la substance noire [127, 131-137], le raphé dorsal [138, 139] et le locus coeruleus [110, 127]. Comme il peut être constaté, la plupart des sites innervant l'Hb reçoivent des connections réciproques.

L'intérêt envers l'Hb provient de plusieurs évidences démontrant que l'Hb semble être impliqué directement ou indirectement dans la récompense. En effet, l'Hb, la stria medullaris et le fasciculus retroflexus supportent l'ASIC [140-143]. Une évaluation de la période réfractaire des neurones directement recrutés par la

stimulation de l'Hb [143] recoupe les estimations obtenues des sites de stimulation le long du faisceau médian télencéphalique [1], suggérant un circuit commun. De plus, la similarité entre les estimés des périodes réfractaires suggèrent que le circuit de récompense pour l'ASIC est possiblement composé de deux voies parallèles; une traversant le cerveau dorsalement et l'autre le traversant ventralement le long de l'axe antéropostérieur. Supportant l'hypothèse d'un circuit de récompense commun, Morissette & Boye [144] ont montré que l'effet de récompense induit par la stimulation dans des sites ventraux du cerveau, tel l'hypothalamus latéral, l'ATV et le raphé dorsal, peut diminuer à la suite d'une lésion partielle de l'Hb. En outre, l'implication de l'Hb dans la récompense a également été faite dans d'autres paradigmes de conditionnement opérant telle l'autoadministration de différentes drogues. Par exemple, l'injection dans l'Hb d'un antagoniste aux récepteurs nicotiques permet de réduire l'autoadministration de morphine [145] et de méthamphétamine [146]. De plus, la stimulation électrique de l'Hb permet de réduire la prise et la recherche de cocaïne [147]. Puisque l'Hb semble impliquée dans les phénomènes de récompense et que la DA est un acteur biochimique important dans la modulation de la récompense induit par différents stimuli, il est raisonnable de croire que les projections DAergiques mésohabénulaires puissent également être importantes dans l'effet de récompense.

Curieusement, certaines études montrent des changements, dans l'activité cellulaire au niveau de l'Hb à la suite d'une période d'ASIC, semblables à ceux induits par l'administration de drogues renforçantes influençant précisément l'activité DAergique. L'observation, par hybridation de l'ARNm ou détection

immunohistochimique, de l'expression de Fos, une protéine synthétisée rapidement en réponse à des signaux extracellulaires et servant de facteur de transcription pour d'autres gènes [148], donne un aperçu des changements dans l'activité neuronale au niveau du corps cellulaire. Des stimulations renforçantes et l'ASIC [149-151], tout comme l'administration d'agonistes directs ou indirects aux récepteurs DAergiques [152-154] induisent la synthèse de Fos dans l'Hb. L'induction de l'expression de Fos serait en partie assurée par la DA mésohabénulaire puisqu'il a été montré que même en présence d'une lésion des projections DAergiques mésolimbiques ascendantes, mais préservant celles passant par le fasciculus retroflexus, il y a toujours expression de Fos dans l'Hb à la suite de l'injection d'agonistes aux récepteurs DAergiques [152]. Ces évidences suggèrent que l'injection d'amphétamine dans l'Hb y stimulerait l'activité neuronale. À ce sujet, il est intéressant de constater que l'endroit où la stimulation est la plus efficace pour induire l'ASIC est là où terminent les projections DAergiques habénulaires [142]. Bien qu'il n'existe aucune évidence à ce sujet, il se pourrait que la DA mésohabénulaire puisse exciter des neurones d'une voie dorsale d'un circuit de récompense et par conséquent, augmenterait l'effet de récompense induit par l'ASIC. Par ailleurs, les changements induits par l'ASIC semblables à ceux induits par des agonistes aux récepteurs DAergiques ont également été observés par l'utilisation du 2-deoxy-D-[¹⁴C]glucose (2DG), dans l'Hb. Autant l'ASIC [155, 156] que l'injection systémique d'amphétamine [157, 158] ou d'agonistes DAergiques tels l'apomorphine [159] le SKF 38393 [158] et le quinpirole [160] induisent une diminution du métabolisme, mesurée par l'utilisation du 2DG. À l'inverse, des

drogues diminuant l'effet de récompense induit par l'ASIC provoquent une augmentation de l'utilisation du 2DG dans l'Hb lorsqu'elles sont administrées seules [158, 159, 161] ou conjointement à l'ASIC [155, 156]. Bien que ces résultats soient à l'opposé de ceux obtenus par l'accumulation de Fos, ils consolident l'idée que l'activité neuronale dans l'Hb est importante pour l'ASIC et les drogues renforçantes. Il faut noter que l'utilisation de 2DG reflète plus particulièrement les besoins synaptiques des cellules [162, 163]. Par ailleurs, l'utilisation du 2DG comme marqueur n'offre pas une bonne résolution anatomique rendant difficile l'identification des cellules dans l'Hb dont les besoins métaboliques se trouvent altérés.

2. OBJECTIFS

Le but de cette thèse est donc de démontrer pour la première fois le rôle de la DA mésohabéculaire dans l'effet de récompense. À titre de contrôle, des infusions d'amphétamine seront faites dans le Nacc, un site dont cette drogue a déjà été démontrée comme ayant un effet sur la récompense [85, 87-89]. Ces injections d'amphétamine dans le *core* et le *shell* du Nacc permettront d'établir pour une première fois, sur une échelle de temps détaillée, une comparaison des effets induits par différentes concentrations d'amphétamine sur la récompense et les taux de réponse.

Afin d'étudier le rôle de la DA mésohabéculaire dans l'Hb, cette étude combinera l'ASIC à des infusions intracrâniennes aiguës d'amphétamine dans le but de voir les effets immédiats d'une potentielle relâche DAergique sur le seuil de récompense et le taux de réponse, une mesure de la performance. De plus, afin d'augmenter la stabilité de nos données, chaque dose sera testée pour chaque rat.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1 Sujets

49 rats mâles Sprague-Dawley ont servi comme sujets expérimentaux. De ceux-ci, 44 rats ont survécu à la chirurgie, et 30 ont complété toute l'expérience. La vérification histologique a révélé que de ces 30 animaux, 22 avaient leurs canules et leur électrode de stimulation correctement positionnées dans les sites cérébraux ciblés et ont donc été inclus dans l'analyse. Les rats étaient hébergés individuellement et avaient accès libre à de l'eau et à de la nourriture, dans une salle à température (21°C) et humidité (40-50%) contrôlée. La période de luminosité était de 12 heures, soit de 6 h 30 à 18 h 30. Toute manipulation des animaux a été faite conformément au guide du Conseil Canadien de Protection des Animaux (CCPA), et toutes les expériences ont été approuvées par le Comité Institutionnel de Protection des Animaux (CIPA) du Centre de Recherche Fernand-Seguin de l'hôpital Louis-H. Lafontaine.

3.2 Chirurgie

Les rats (300-400g) ont été anesthésiés avec un mélange d'oxygène (0.6 L/min) et d'isoflurane (4%) et installés sur un appareil stéréotaxique. La peau recouvrant la surface crânienne a premièrement été nettoyée avec de l'iode, puis une incision longitudinale d'environ 10 mm a été faite et les aponévroses ont été écartées. À l'aide d'un trépan et d'une fraise, des trous ont été faits dans l'os crânien au point d'insertion de l'électrode de stimulation et des canules, aux coordonnées suivantes : électrode dans le raphé dorsal : AP : -7,8 mm derrière bregma,

ML : 0 mm latéral à la suture sagittale, VD: - 7,0 à -7,2 mm ventral à partir de la surface du crâne; canules : habenula : AP : -3,4 mm, ML : $\pm 0,6$ mm, VD : -5,0 mm; noyau accumbens (*core*) : AP : +1,7 mm, ML : $\pm 1,5$ mm, VD : -6,9 mm; noyau accumbens (*shell*) : AP : +1,7 mm, ML : $\pm 0,8$ mm, VD : -7,7 mm [113]. Quatre à cinq trous additionnels ont été percés autour des points d'insertion des électrodes et des canules afin d'y fixer des vis (0-80) servant d'ancrage. Un fil d'acier enroulé autour des vis a servi d'anode lors des tests de stimulation.

L'électrode de stimulation, construite d'acier inoxydable (dia 0,27 mm) et isolée avec de l'époxy à l'exception de la pointe arrondie en demi-sphère, était implantée en premier et fixée au crâne et aux vis avec de l'acrylique dentaire. Ensuite, les canules bilatérales de calibre 26 ga (Plastics One, Roanoke, Virginia, USA) ont été implantées dans l'habenula ou dans le Nacc. Finalement, l'implant au complet a été fixé au crâne en permanence avec de l'acrylique dentaire. Durant la chirurgie, les animaux ont reçu une injection d'un analgésique (Kétoprofène, 5 mg/kg, s.c.), suivie d'une deuxième injection le lendemain.

3.3 Chambres d'autostimulation

Chaque chambre d'autostimulation avait des dimensions de 68,6 cm de hauteur, 28 cm de largeur et 29,4 cm de profondeur. Elles ont été construites à partir de PVC gris (murs de côté et de l'arrière) et de plexiglas transparent (mur d'en avant). Leurs planchers étaient composés de tiges d'acier inoxydable parallèles, distancées par 1 cm. Chacune des chambres était munie, à 3,4 cm du plancher, d'un levier de 2 cm de long, 4,7 cm de large et 1,3 cm d'épais. Ces chambres

d'autostimulation ont été insérées dans des boîtes d'atténuation sonore construite à partir de mélamine et ayant une hauteur de 95,4 cm, une largeur de 48,6 cm et une profondeur de 50,7 cm.

La stimulation électrique a été livrée à partir d'un stimulateur à courant constant (Med Associates, St Albans, Vermont, USA). La salve de stimulation était d'une durée fixe de 0,4 s, suivie d'un temps mort de 0,6 s durant lequel aucun appui sur le levier ne pouvait générer une nouvelle salve. Les pulsions de chaque salve étaient négatives, rectangulaires, et d'une durée de 0,1 ms. L'intensité, la durée et la forme des pulsions pouvaient être observées grâce à un oscilloscope (Gw Instek, modèle GOS-622G).

3.4 ASIC

Après 5 à 7 jours de repos suivant la chirurgie, chacun des rats a été placé dans une chambre d'autostimulation dans laquelle il était entraîné à appuyer sur le levier pour recevoir la stimulation électrique. Pour commencer, l'intensité et la fréquence de la stimulation étaient fixées à 325 μ A et 50 Hz. L'expérimentateur administrait la stimulation électrique lorsque le rat approchait le levier. Si le rat semblait s'intéresser au levier, l'expérimentateur continuait à administrer la stimulation jusqu'à ce que le rat appuie par lui-même le levier, sans quoi, l'intensité était élevée par étape de 75 μ A, et ce, jusqu'à un maximum de 850 μ A. Une dizaine de minutes étaient généralement suffisantes pour établir le comportement d'ASIC chez les animaux, et une fois qu'il était établi, les animaux étaient libres de répondre pendant 1 heure. Si un animal n'apprenait pas la réponse, l'expérimentateur tentait

de les entraîner à répondre à nouveau le lendemain. Si l'animal apprenait la réponse, il pouvait s'autostimuler librement durant 1 heure sinon il était sacrifié et son cerveau était prélevé pour déterminer la position de l'électrode et des canules. La journée suivante, les rats ayant appris la réponse étaient entraînés à répondre pour des périodes de 45 s à des paramètres fixes et entrecoupées par des périodes de repos de 30 s. À la fin de chaque période de repos, 5 salves non-contingentes, identiques à celles que l'animal pouvait s'administrer durant la période d'autostimulation subséquente, étaient administrées à une fréquence de 1 Hz. La journée d'après, le nombre de réponses émis par les rats était comptabilisé pour chaque fréquence dans des séries descendantes allant de 158 Hz à 8 Hz ou de 125 Hz à 6 Hz. À la suite de chaque période d'autostimulation de 45 secondes, la fréquence était réduite approximativement par étape de 0,1 unité \log_{10} . Après chaque période de repos de 30 s entrecoupant les périodes d'autostimulation, les changements de fréquence étaient présentés par 5 stimulations gratuites (1 Hz). La réponse de l'animal pour chaque fréquence testée permettait d'obtenir une courbe réponse-fréquence. Durant la phase d'entraînement, un total de 6 à 8 courbes réponse-fréquence était obtenu quotidiennement pour chaque rat. Chaque courbe réponse-fréquence prenait approximativement 15 minutes à compléter. De ces courbes, était déduite une estimation de l'efficacité renforçante de la stimulation, définie comme la fréquence nécessaire pour induire un taux de réponse égal à 50% du maximum. Initialement, l'intensité était ajustée afin que le seuil de récompense se situe entre 40 et 50 Hz. Pour tous les rats, les sessions de tests ont commencé une fois que le seuil de récompense était demeuré stable (moins de 0,1 unité \log_{10} de variation entre les

courbes et entre chaque jour d'entraînement) pour un minimum de trois jours consécutifs.

3.5 Tests pharmacologiques

Chaque test commençait par 4 déterminations du seuil de récompense. Le premier seuil était considéré comme essai de réchauffement et n'était pas inclus dans les analyses statistiques. Immédiatement après l'estimation du quatrième seuil, les rats étaient retirés de la chambre d'autostimulation et étaient infusés avec le solvant (saline physiologique 0,9%) ou de l'amphétamine. En tout, il y avait trois groupes de rats : des rats recevant les infusions dans l'Hb ainsi que dans le *core* ou dans le *shell* du Nacc. Les rats avec les canules dans l'Hb ont reçu les concentrations d'amphétamines suivantes : 0, 10 et 20 $\mu\text{g} / 0,25 \mu\text{l}$. Les rats contrôles avec les canules dans le *core* ou le *shell* du Nacc ont reçu les doses suivantes d'amphétamine : 0, 1 et 10 $\mu\text{g} / 0,25 \mu\text{l}$. Une concentration de 1 μg d'amphétamine dans l'Hb n'a pas été testée puisque des tests pilotes avaient montré qu'elle était sans effet. Toutes les concentrations ont été infusées dans un ordre contrebalancé à l'exception de la dernière infusion. À la fin de l'expérience, tous les rats ont reçu une quatrième injection, effectuée dans un volume double (0,5 μl), augmentant les doses à 40 μg pour l'Hb et 20 μg pour le Nacc. Chaque injection s'est faite par l'intermédiaire d'un double- injecteur de calibre 31 ga. La distance entre les extrémités des injecteurs dans le cerveau était de 1,2, 1,6 et 3,0 mm pour respectivement l'Hb, le *shell* et le *core* du Nacc. Les extrémités du double-injecteur à l'extérieur du cerveau étaient reliées à deux tubes de polyéthylène de dimension

PE-50 et chacun de ces tubes était relié à une seringue d'une capacité de 50 μ l (Hamilton). Les tubes et seringues étaient initialement remplis d'eau distillée puis les différentes solutions étaient chargées par aspiration à travers les injecteurs avant de les insérer dans les guides de la canule, demeurant séparées de l'eau distillée par une bulle d'air. La bulle d'air servait également comme indicateur du déplacement des liquides.

L'injection a été faite à l'aide d'une pompe à double support (Harvard Apparatus, Saint-Laurent, Québec, Canada). Avant une injection, des bloqueurs présents dans les guides de la canule étaient retirés afin d'y insérer les injecteurs. Ces bloqueurs, tout comme les injecteurs, dépassaient les guides de la canule par 1 mm. L'animal était alors placé dans un seau où il pouvait se déplacer librement durant l'infusion. Pour les 3 premières injections de 0,25 μ l, l'infusion durait 1 minute et était suivie d'une autre minute pour permettre la diffusion de la drogue. La quatrième injection, celle d'un volume de 0,5 μ l, a été infusée durant 2 minutes suivies d'une minute pour permettre la diffusion de la drogue. Après les infusions, les injecteurs étaient retirés des canules, les bloqueurs étaient remis en place et les rats retournaient dans les chambres d'autostimulation afin d'être testés pour 6 nouvelles courbes fréquence-réponse. À la fin d'un test, l'animal retournait dans sa cage d'hébergement. Chaque test pharmacologique était séparé par 3-4 jours durant lesquels les rats étaient testés dans le but d'assurer que le seuil de récompense était revenu au niveau de base. Si le seuil variait par plus de 0,1 unité \log_{10} entre 40 Hz et 50Hz, l'animal était surveillé. Si le seuil demeurait stable suite à la variation, l'animal poursuivait l'expérience. Cependant, si le changement dans le seuil

poursuivait dans le sens de leur variation, l'animal était sacrifié puisqu'il était jugé que le comportement de l'animal n'était plus stable. Un tel phénomène peut survenir lorsque le chapeau d'acrylique dentaire et l'électrode de stimulation ne sont plus bien ancrés sur le crâne et bougent lorsque des pressions sont appliquées sur ce chapeau. Lorsque la position de l'électrode dans le cerveau change ne serait-ce que minimalement, les éléments neuronaux recrutés ne sont plus les mêmes de session en session et nos mesures ne sont plus fiables.

3.6 Histologie

À la fin de l'expérience, les rats étaient anesthésiés avec de l'uréthane (1,2 g/kg). Pour identifier les sites cérébraux de stimulation, un courant anodal (100 μ A durant 15 s) a été passé entre l'électrode et une cathode pincée sur la queue de l'animal. Les rats étaient perfusés via le coeur avec 60 ml de saline 0,9%, puis 60 ml d'une solution de 10% de formaline contenant 3% de potassium de ferricyanide, 3% de potassium d'hexacyanoferrate et 0,5% d'acide trichloroacétique. Cette solution permettait de réagir avec des dépôts de fer laissés par le passage du courant anodal à la pointe de l'électrode de stimulation dans le but de former des pigments bleus à cet endroit. Les cerveaux ont été retirés du crâne et conservés dans une nouvelle solution de formaline 10 % contenant du sucrose 30 %, durant 3 jours. Les cerveaux ont été congelés dans du méthylbutane à -60°C puis coupés en tranches coronales de 40 μm à l'aide d'un cryostat dont la température était de -17°C . Ces tranches ont été montées sur des lames gélatinisées et ont été colorées avec de la thionine 2%. Les

positions exactes des pointes des canules et des électrodes ont été notées par observation des tranches au microscope.

3.7 Drogues

Du sel de sulfate de dextroamphétamine ($C_{18}H_{26}N_2.H_2O_4S$) a été obtenu de Sigma-Aldrich Co Ltd (Poole, Dorset, UK). L'amphétamine a été dissoute dans de la saline 0,9% stérile ayant préalablement été passée à travers d'un filtre 0,2 μm (Nalgene, Rochester, New-York, USA). Des aliquots de 20 μl d'amphétamine ont ensuite été congelés à $-80^{\circ}C$ et étaient dégelés immédiatement avant chaque session de test. Les concentrations d'amphétamine ont été calculées à partir de la masse du sel. Le kétoprofène était conservé à la température ambiante.

3.8 Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec GraphPad Prism v. 5,0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) et SPSS PASW v. 18 (SPSS Inc, Chicago, IL). Le seuil de récompense et les taux maximaux de réponse ont d'abord été évalués par une ANOVA à deux facteurs pour mesures répétées (SPSS), puis la moyenne de certains temps a été évaluée par une ANOVA à un facteur répété et d'un test *post hoc* Dunnett (Prism). Les données manquantes ont été estimées par régression linéaire (Prism) et la valeur critique pour toutes les analyses statistiques était de $p < 0,05$.

4. RÉSULTATS

4.1 Histologie

L'analyse du seuil de récompense et du taux maximum de réponse a été faite seulement pour les rats dont l'emplacement de la canule bilatérale et de l'électrode de stimulation était correct. Le nombre se scinde de cette façon : Hb, n=8; le *core* du Nacc, n=8; le *shell* du Nacc, n=6. La Figure 6 illustre une reconstruction histologique des emplacements des pointes des injecteurs, alors que les emplacements de la pointe des électrodes de stimulation sont illustrés dans la Figure 7. Comme il peut être remarqué, la majorité des pointes des injecteurs à l'intérieur de l'Hb se trouve dans sa partie latérale, entre 3,14 et 3,6 mm postérieur à bregma. À l'intérieur du *core* du Nacc, les pointes des injecteurs étaient positionnées centralement dans le noyau, entre 1,2 et 2,2 mm antérieur à bregma. À l'intérieur du *shell* du Nacc, les extrémités des injecteurs étaient positionnées dans sa partie médiane, entre 1,0 et 1,7 mm antérieur à bregma. Les pointes des électrodes étaient toutes localisées à l'intérieur du raphé dorsal ou autour de sa portion ventrale, entre 7,3 et 8,3 mm postérieur à bregma.

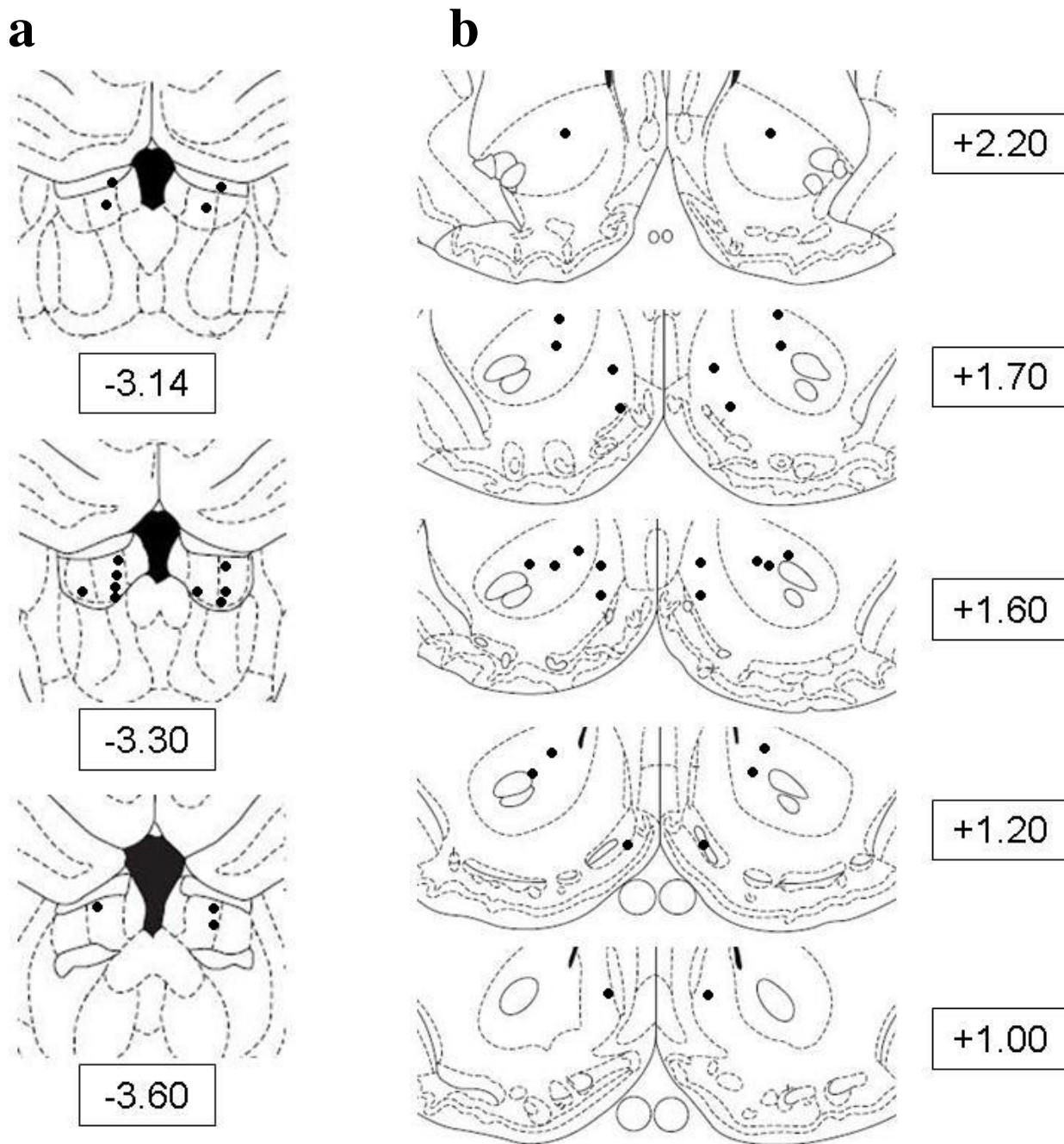


Figure 6 - Série de plans coronaux indiquant les sites d'injection. Les emplacements sont illustrés pour l'Hb (a) et pour le *core* et le *shell* du Nacc (b). La série de plans provient de Paxinos & Watson [113] et les chiffres encadrés indiquent les coordonnées (en mm) antéropostérieures par rapport à bregma.

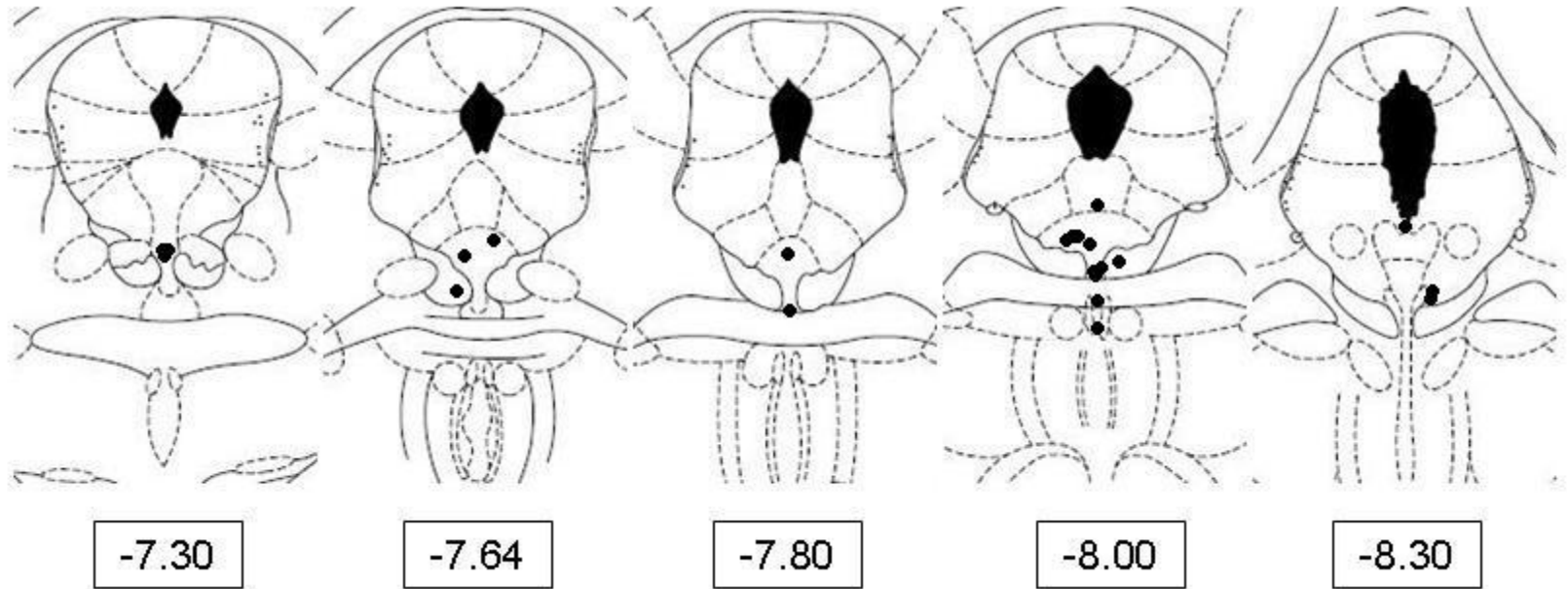


Figure 7 - Série de plans coronaux démontrant les sites de stimulation. La série de plans provient de Paxinos & Watson [113] et les chiffres encadrés indiquent les coordonnées (en mm) antéropostérieures par rapport à bregma.

4.2 Effet de l'amphétamine dans l'habenula

L'effet des différentes doses d'amphétamine sur le seuil de récompense et les taux de réponse en fonction du temps est présenté dans les Figures 8a & 8b. Dans l'Hb, une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs répétés sur l'ensemble des données démontre un manque d'effet statistique de la drogue. En effet, l'analyse ne révèle pas un effet de dose ni de temps sur le seuil (dose : $(F(2, 14) = 3,3, p = 0,07)$; temps : $(F(5,35) = 0,75, p = 0,59)$). Similairement, il n'y a pas d'effet de dose ni de temps sur les taux de réponse (dose: $(F(2,14) = 0,14, p = 0,87)$; temps : $(F(5,35) = 0,56, p = 0,73)$). Cependant, une inspection du graphique illustrant les changements dans le seuil de récompense (Figure 8a) révèle une tendance claire d'une augmentation pour deux doses. Même si l'injection du solvant réduit le seuil par approximativement 5%, le seuil augmente par près de 10% du niveau de base à la suite de l'administration des doses de 10 et de 20 μg d'amphétamine; une augmentation qui n'apparaît que tardivement dans la session. Étant donné que les hausses semblent débiter à 30 minutes (Figure 8a) après l'injection d'amphétamine, une moyenne a été faite pour le seuil obtenu pour chaque dose à 30 et 45 min. Une ANOVA à un facteur répété sur ces moyennes n'a pas démontré un effet de dose ($F(2, 14) = 3,45, p = 0,06$). À l'instar du seuil de récompense, aucune augmentation ou diminution significative dans le taux de réponse n'a été observée ($F(2,14) = 0,18, p = 0,84$; Figure 8b).

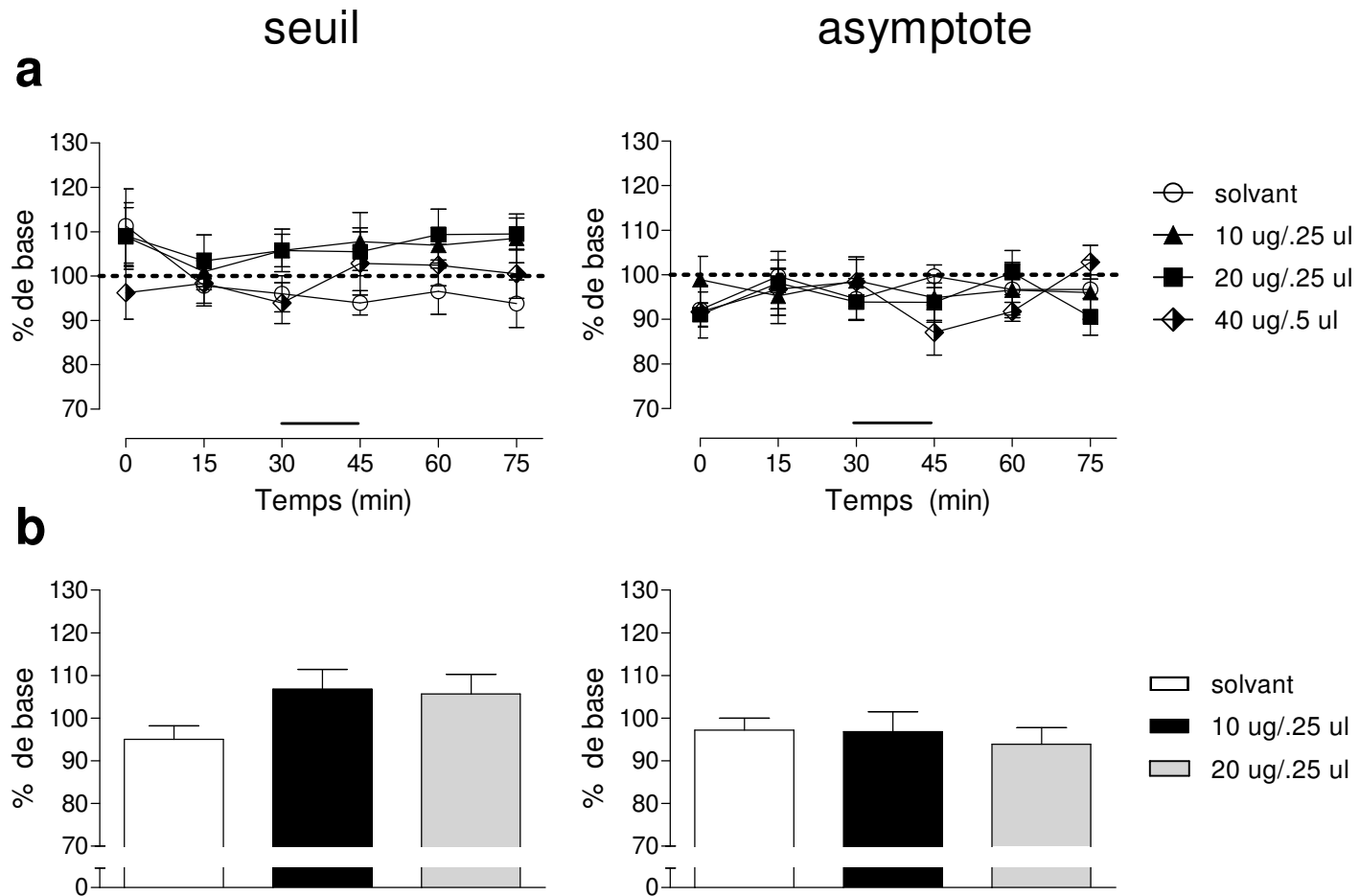


Figure 8 - Effet de l'amphétamine sur le seuil de récompense et sur le taux maximal de réponse chez les rats avec des canules dans l'habenula. (a) Les changements dans le seuil et dans le taux de réponse sont illustrés en fonction du temps après l'infusion. Chaque symbole représente une moyenne de 8 rats \pm l'erreur type et est exprimé comme un pourcentage de la valeur de base. La courbe obtenue suite à l'infusion de 40 $\mu\text{g}/0,5 \mu\text{l}$ représente la moyenne de 5 rats \pm l'erreur type. La barre sur l'abscisse entre 30 et 45 min indique les deux valeurs prises pour les analyses statistiques. (b) Les histogrammes montrent la moyenne du seuil de récompense et du taux de réponse entre 30 et 45 min. Chaque barre représente la moyenne + l'erreur type et est exprimé comme un pourcentage de la valeur de base.

Pour faciliter les comparaisons, les données des infusions d'amphétamine de 40 µg/0,5 µl ont été incluses dans le graphique (Figure 8a). Il s'agit de la dose la plus élevée d'amphétamine infusée dans l'Hb. En raison de difficultés techniques, seulement 5 rats ont reçu cette dose, et par conséquent n'ont pu être inclus dans les ANOVAs précédentes, puisqu'il manquait des données pour trois rats. Néanmoins, une analyse d'ANOVA à deux facteurs répétés sur le seuil obtenu après l'injection de solvant et de la dose de 40 µg d'amphétamine pour ces cinq rats indique un manque d'effet de dose ($F(1,4) = 0,21, p = 0,67$) et de temps ($F(5,20) = 0,76, p = 0,59$). Similairement, une analyse du taux de réponse révèle un manque d'effet de dose ($F(1,4) = 0,53, p = 0,58$) et de temps ($F(5,20) = 0,98, p = 0,45$).

4.3 Effet de l'amphétamine dans le Nacc

Contrairement à l'effet des injections d'amphétamine dans l'Hb, celles dans le Nacc ont permis d'obtenir des réductions dans le seuil de récompense. De plus, dépendamment de la sous-région de l'injection dans le Nacc (*shell* ou *core*), les résultats ont été différents pour des concentrations d'amphétamine identiques. La Figure 9 illustre les changements dans le seuil de récompense et dans le taux maximal de réponse pour les rats dont la bicanule était située dans le *shell* du Nacc. Premièrement, une ANOVA à deux facteurs (dose, temps) répétés sur l'ensemble des données révèle un effet de temps ($F(5,25) = 5,28, p = 0,002$), mais pas de dose ($F(3,15) = 1,76, p = 0,20$) ni d'interaction ($F(15,75) = 1,29, p = 0,23$). Les réductions les plus importantes dans le seuil de récompense ont été produites par les deux plus faibles doses d'amphétamine, soit 1 et 10 µg/0,25 µl, pendant environ 30 minutes respectivement de 0 à 30 min et 15 à 45 min après l'injection. Ils ont

respectivement induit des réductions maximales de 15 et 10 % du seuil de récompense lors de sa deuxième détermination (début : 15 min). Il est intéressant de noter que l'augmentation de la dose à 20 µg/0,5 µl n'a pas réduit davantage le seuil de récompense au-delà de l'effet induit par les doses plus basses. Une ANOVA sur la moyenne du seuil obtenu à 15 et 30 min a révélé un effet de dose ($F(3,15) = 4,02$, $p = 0,03$) et le test *post hoc* a indiqué que la diminution du seuil de près de 15% causée par 1 µg/0,25 µl était significative ($p < 0,05$). Il faut préciser qu'à la suite de l'injection de 20 µg/0,5 µl, il n'a pas été possible de déterminer le seuil de récompense durant les 30 premières minutes pour un seul animal puisqu'il n'a pas cessé d'appuyer, même aux fréquences les plus basses. Précisément, il n'était pas possible de déterminer une courbe réponse-fréquence. À 45 min, quand il a commencé à répondre plus normalement en fonction de la fréquence, son seuil de récompense était déjà tel qu'à la valeur de base. Une ANOVA à deux facteurs (dose, temps) répétés sur l'ensemble des taux de réponse démontre un effet de dose ($F(3,15) = 5,69$, $p = 0,01$) et de temps ($F(5,25) = 4,88$, $p = 0,003$) mais pas d'interaction ($F(5,75) = 1,37$, $p = 0,19$). L'observation du graphique révèle que les deux doses d'amphétamine les plus faibles n'ont pas eu un grand effet sur le taux maximal de réponse alors que celle de 20 µg/0,5 µl a provoqué une augmentation de 30 % (Figure 9a). L'ANOVA sur la moyenne des taux maximaux obtenus à 15 et 30 min après l'injection confirme l'effet de dose ($F(3,15) = 8,36$, $p = 0,002$) et le test de *post hoc* indique que l'effet est dû à la dose de 20 µg/0,5 µl (Dunnett : $p < 0,05$; Figure 9b).

À l'opposé de l'effet dans le *shell*, l'inspection du graphique à la Figure 10a indique que l'infusion dans le *core* des deux doses d'amphétamine les plus faibles n'a pas altéré le seuil de récompense. Néanmoins, on observe que l'augmentation de la dose à 20 µg/0,5 µl réduit le seuil de récompense par approximativement 20 à 25 % et ce, de 15 à 45 min après l'infusion (Figure 10a). Une ANOVA à deux facteurs (temps, dose) répétés démontre un effet de dose ($F(3,21) = 3,32, p = 0,04$) et de temps ($F(5,35) = 4,88, p = 0,002$), mais pas d'interaction ($F(15,105) = 1,43, p = 0,15$). Plus précisément, l'ANOVA à un facteur répété, pour la moyenne du seuil à 15 et 30 min, confirme cette réduction statistiquement ($F(3, 21) = 3,34, p = 0,04$; Dunnett : 20 µg/0,5 µl, $p < 0,05$) (Figure 10b). Au contraire du seuil, la plus haute dose d'amphétamine administrée n'a pas altéré le taux maximal de réponse au-delà de l'augmentation de 15 % produit par l'injection de 10 µg/0,25 µl. Une ANOVA à deux facteurs avec mesures répétées sur l'ensemble des taux de réponse ne démontre pas un effet de dose ($F(3,21) = 2,67, p = 0,07$), mais démontre un effet de temps ($F(5,35) = 10,01, p < 0,0001$) et une interaction ($F(15,105) = 3,46, p < 0,0001$). L'ANOVA à un facteur répété pour la moyenne obtenue à 15 et 30 min post-injection révèle un effet de dose ($F(3, 21) = 4,96, p = 0,01$) et les analyses post hoc démontrent que les augmentations produites par l'administration de 10 µg/0,25 µl et de 20 µg/0,5 µl d'amphétamine sont significatives ($p < 0,05$) (Figure 10b). Malgré que la plus petite dose d'amphétamine, 1 µg/0,25 µl, n'a pas altéré significativement le taux maximal de réponse, l'augmentation qu'elle a produite était similaire en magnitude à celle induite par 10 µg/0,25 µl d'amphétamine lors de la détermination

des deux premières courbes post-injection, mais la durée de son effet a été plus courte.

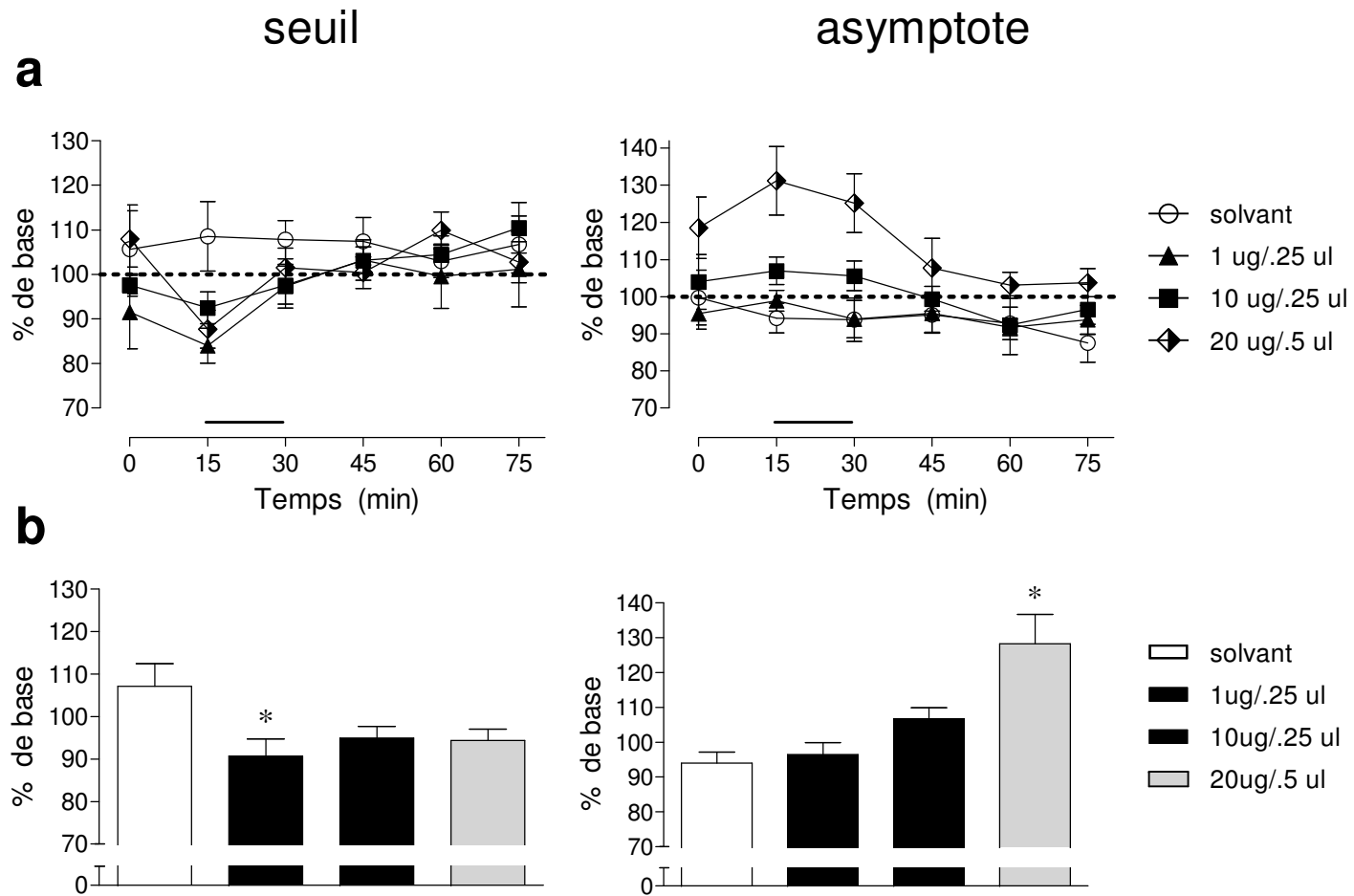


Figure 9 - Effet de l'amphétamine sur le seuil de récompense et sur le taux maximal de réponse chez les rats avec des canules dans la *shell* du Nacc. (a) Les changements dans le seuil et dans le taux de réponse sont illustrés en fonction du temps après l'infusion. Chaque symbole représente une moyenne de 6 rats \pm l'erreur type et est exprimé comme un pourcentage de la valeur de base. La barre sur l'abscisse entre 15 et 30 min indique les deux valeurs utilisées pour analyses statistiques. (b) Les histogrammes montrent la moyenne du seuil de récompense et du taux de réponse entre 30 et 45 min. Chaque barre représente la moyenne \pm l'erreur type et est exprimé comme un pourcentage de la valeur de base. * $p < 0,05$ vs solvant, test de Dunnett *post hoc*.

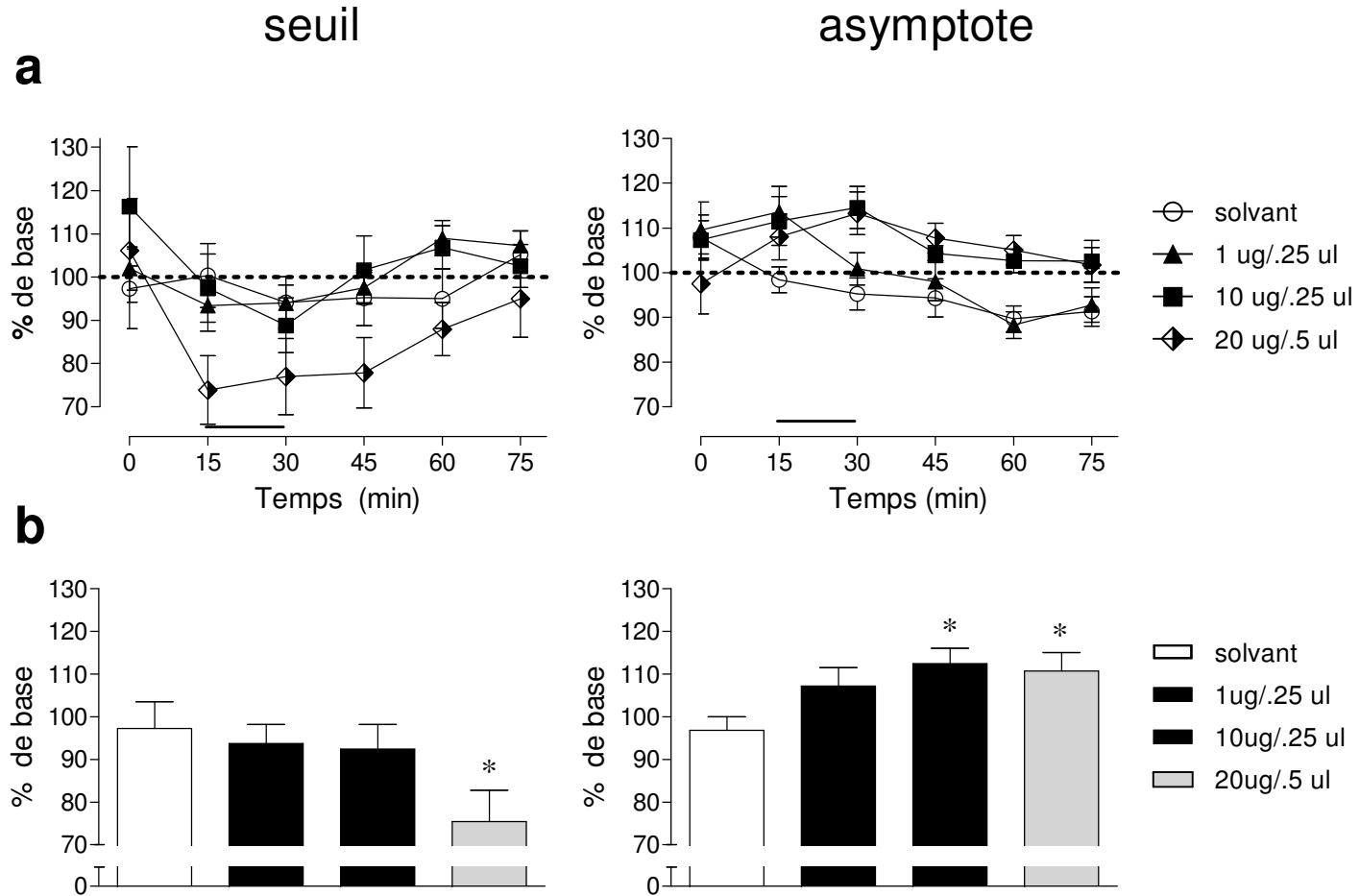


Figure 10 - Effet de l'amphétamine sur le seuil de récompense et sur le taux maximal de réponse chez les rats avec des canules dans le *core* du Nacc. Chaque symbole (a) et barre de l'histogramme (b) représentent une moyenne de 8 rats \pm l'erreur type. Tous les autres aspects des graphiques demeurent les mêmes qu'à la Figure 9. * $p < 0,05$ vs solvant, test de Dunnett *post hoc*.

5. DISCUSSION

Le but de cette expérience a été d'étudier le rôle de la neurotransmission DAergique mésohabéculaire dans l'effet de récompense induit par l'ASIC. Pour y parvenir, nous avons implanté des bicanules au niveau de l'Hb et avons indirectement stimulé la neurotransmission DAergique dans cette structure cérébrale avec l'administration locale d'amphétamine, une drogue qui stimule la relâche de la DA et qui prévient sa recapture [164]. L'administration d'amphétamine dans l'Hb n'a altéré ni la récompense ni la performance induite par l'ASIC alors que son administration dans le Nacc, à titre de contrôle, a induit une augmentation de la récompense et de la performance, ce qui a été démontré plusieurs fois dans la littérature [85, 87-89].

Différentes doses dans différents volumes ont été injectées dans l'Hb. Les doses les plus faibles ont été diluées dans 0,25 µl pour s'assurer que les injections diffusent spécifiquement dans l'Hb, et non, par exemple, vers les ventricules latéraux situés dorsalement à l'Hb. Une fois les tests finis, et devant l'absence apparente d'effet avec ces petits volumes et doses d'amphétamine, nous avons décidé de doubler le volume de la dose la plus haute (40 µg/0,5 µl) à la fin du test. Plus précisément, dans l'Hb, nous avons vu que l'effet de récompense tend à diminuer tardivement (30-75 min) par environ 5 à 10 % pour les doses de 10 µg/0,25 µl et 20 µg/0,25 µl d'amphétamine. Au niveau de la récompense, il n'y a pas eu de changements statistiquement significatifs. À la suite des infusions, le comportement des animaux n'était pas très différent pour toutes les doses d'amphétamine injectées;

leur niveau d'excitation était normal lors de leur retour dans la cage d'autostimulation, et ils répondaient de manière habituelle, c'est-à-dire lorsque la stimulation était disponible, ce qui s'oppose au comportement de certains animaux ayant reçu des injections d'amphétamine au niveau du Nacc, comme nous verrons plus bas.

Nous avons néanmoins constaté que, durant l'infusion, certains animaux manifestaient des secousses de la tête et du corps (wet-dog shakes). Nous sommes devenus attentifs à ce comportement que lorsque les premiers animaux recevant des injections dans l'Hb avaient déjà été testés, et donc son absence ou présence n'ont pu être constatées que chez 4 animaux recevant les injections dans l'Hb. Par ailleurs, les secousses n'ont été induites que pour les animaux recevant des injections dans l'Hb. Pour 2 animaux, les secousses ont été induites lors d'injection d'amphétamine à faible dose (10 ug / 0,25 ul) alors pour un seul animal, les secousses ont été induites par toutes les doses qui lui ont été injectées incluant celle de saline. Il n'est donc pas clair si ce comportement est induit pharmacologiquement ou mécaniquement. Néanmoins, il s'agit d'un comportement dont l'étiologie est, entre autres, associée à la sérotonine. En effet, ces secousses sont induites par l'injection intraventriculaire de sérotonine (5-HT) [165], de l'injection systémique de son précurseur, l'hydroxytryptophane [166-168] et d'agonistes se liant à la classe des récepteurs 5-HT₂ tels le 2,5-dimethoxy-4-iodoamphétamine [169-174], la quipazine [175] et le LSD [166, 167]. À l'inverse, les secousses sont inhibées par l'injection d'antagonistes ciblant la même classe de récepteur tels le méthysergide [167, 176] et la cyproheptadine [167] et la kétansérine [171]. En lien avec les secousses observées

qui pourraient être induites par les injections d'amphétamine, il a été montré que l'injection de DA dans l'Hb, provoque des changements dans la neurotransmission sérotoninergique [177]. Plus précisément, Reisine et al. [177] ont montré qu'à la suite de l'administration de DA dans l'Hb chez des animaux anesthésiés, le niveau de sérotonine dans la substance noire diminue alors que celui dans le caudé-putamen demeure stable. Il est à noter que la lésion spécifique des projections sérotoninergiques dans le caudé-putamen, mais pas celles de la substance noire, permet de réduire les secousses induites par l'amphétamine [178]. En tenant compte des données de ces études de lésions et des travaux de Reisine et al. [177], il se pourrait que les secousses soient contrôlées plus précisément par la différence dans la relâche sérotoninergique, entre le caudé-putamen et la substance noire, elle-même sous le contrôle de la relâche DAergique dans l'Hb [177] qui peut être induite par des injections locales d'amphétamine comme nous avons fait.

Outre les travaux effectués par Reisine et al. [177], les drogues modulant l'activité DAergique ont rarement été infusées au niveau de l'Hb. Vers la fin des années 1980, Thorton et collègues ont injecté des agonistes spécifiques aux récepteurs DAergiques dans l'Hb. Ces derniers ont remarqué que l'injection dans l'Hb d'un agoniste aux récepteurs D1, le SKF 38393, provoque une augmentation de la locomotion, alors que celle d'un agoniste aux récepteurs D2, le quinpirole, diminue la locomotion [179]. Selon certaines hypothèses, l'hyperlocomotion pourrait être un prédicteur de l'effet renforçant d'une drogue [180]. En effet, ces deux comportements partagent une base neurobiologique similaire, plus précisément la neurotransmission DAergique au niveau du Nacc. En effet, la locomotion [181-

187] tout comme l'effet de récompense dans l'ASIC [85-89] peuvent être augmentée par l'injection dans le Nacc d'agonistes directs ou indirects aux récepteurs D1 et D2. Bien que ces deux comportements puissent partager une étiologie similaire, nos résultats ainsi que ceux de Thornton et al. [179] suggèrent que les circuits neuronaux DAergiques permettant ces comportements ne sont pas parfaitement identiques. Une différence dans la neurobiologie sous-tendant ces deux comportements a été également montrée par autre une expérience de notre laboratoire [188] où l'administration systémique d'amphétamine permet d'induire des augmentations plus prononcées de locomotion, mais pas de l'effet de récompense, chez des animaux dont l'Hb a été lésée. À la différence de la neurotransmission DAergique dans le Nacc, celle dans l'Hb pourrait contribuer à la locomotion, mais pas l'effet de récompense. De plus, puisque nous n'avons pas observé d'effets sur la performance de l'animal, il se peut que la neurobiologie permettant les augmentations dans celle-ci ne soit pas la même que celle permettant l'effet hyperactif sur la locomotion. Bien que Thornton et al. [179] avaient remarqué des effets opposés sur la locomotion selon le type de récepteurs DAergiques ciblés, nous ne croyons pas que l'activation conjointe des deux types de récepteurs s'opposent et annulent leur manifestation comportementale. En effet, nous avons, dans un projet pilote, injecté un antagoniste D2, l'étiopride, dans l'Hb sans qu'il n'y ait un impact sur l'effet de récompense ou la performance durant l'ASIC.

Il est connu que les injections d'amphétamine dans le Nacc augmentent l'effet renforçant de la stimulation électrique [85, 87-89]. Donc, nous avons utilisé nos injections intra-Nacc comme un contrôle positif. À cet égard, nous avons utilisé

différents groupes d'animaux pour étudier en détail l'effet des infusions intra-*shell* et intra-*core* d'amphétamine. De plus, puisque nous avons testé sur une période prolongée après les injections, nous avons pu obtenir un décours temporel détaillé de l'effet de l'amphétamine; ce qui n'avait pas été fait dans les études antérieures publiées. Nos données demeurent en accord avec les travaux précédents; c'est-à-dire que les autres ont montré que les infusions dans le *shell* ou le *core* des augmentations de la récompense entre 15 et 25 % et nous avons observé un même effet de manière générale. Cependant, nous avons également noté d'intéressantes différences entre les deux sous-régions du Nacc.

En effet, il existe des différences au niveau des doses permettant des augmentations dans la récompense, la magnitude et la durée de ces augmentations, selon le site de l'injection dans le Nacc. Au niveau du *shell*, nous avons observé que la plus petite dose permettant une augmentation significative de la récompense est de 1 µg/0,25 µl d'amphétamine alors qu'au niveau du *core*, 20 µg/0,5 µl d'amphétamine doivent être injectés pour observer une augmentation de la récompense. Cependant, l'injection de doses plus fortes dans le *shell* ne permet pas des augmentations plus prononcées de la récompense. Ces résultats suggèrent que le *shell* est une région plus sensible à l'effet de l'amphétamine sur la récompense que le *core*. La cause de cette sensibilité est possiblement la concentration plus faible en transporteurs de la DA (DAT) dans le *shell* par rapport au *core* [189, 190]. Ainsi, à petites doses, l'amphétamine pourrait saturer totalement les DATs dans le *shell*, mais que partiellement ceux dans le *core*. Dans cette situation, au niveau du *core*, les DATs libres de l'amphétamine pourraient augmenter leur taux de clairance de la DA

pour compenser son élévation extracellulaire, empêchant des hausses dans la récompense.

Une autre interprétation de ces résultats est que l'infusion dans le *core* du volume le plus grand, 20 µg/0,5 µl, se soit diffusé vers le *shell*, où l'effet de l'amphétamine sur la récompense serait déclenché. À cet égard, certaines données venant de paradigmes de récompense autres que l'ASIC, suggèrent que le *shell* plutôt que le *core* permet d'induire l'effet renforçant de l'amphétamine [191-193]. La différence entre le *shell* ou le *core* dans la récompense induite par l'amphétamine a été peu évaluée avec l'ASIC puisqu'avant notre étude, les infusions se sont souvent faites que dans une seule des deux sous-régions du Nacc ou n'utilisaient pas les mêmes doses pour chaque sous-région, rendant la comparaison entre sites difficile. Cette hypothèse provient principalement d'études d'auto-administration intracrânienne d'amphétamine où les animaux répondent plus fréquemment pour l'amphétamine que le véhicule, lorsqu'injectée dans la partie médiane du *shell* [194] et dans la partie médiane du *core* à proximité du *shell* [195, 196]. Plus récemment, des études détaillées comparant les régions médiant l'effet renforçant de l'amphétamine montrent que la partie médiane du *shell* est importante pour l'effet de renforcement induit par cette drogue dans l'auto-administration intracrânienne, mais le *core* ne semble pas jouer un grand rôle dans cette fonction [192]. Cette répartition entre les sous-régions du Nacc impliquées dans la récompense en AAIC a également été faite avec d'autres psychostimulants telles la cocaïne [197, 198], la nomifensine [197] et la méthylènedioxyamphétamine (MDMA) [199].

Cependant, une analyse plus détaillée de nos résultats souligne certaines évidences qui nous laissent croire que le *core* puisse provoquer les augmentations dans la récompense liée à l'amphétamine. En effet, les augmentations maximales de la récompense sont plus importantes lorsque les injections sont faites au niveau du *core* par rapport au *shell*. De plus, les augmentations de la récompense sont plus longues lorsqu'elles sont provoquées par les injections d'amphétamine dans le *core* (durée : 60 min; de 15 à 75 min pour 20 µg / 0,5 µl) comparativement à celles induites par les injections dans le *shell* (30 min; de 0 à 30 min pour 1 µg / 0,25 µl). Devant ces résultats, il est peu probable que l'effet prolongé des injections dans le *core* soit dû à la diffusion vers le *shell*, puisque dans cette dernière sous-région, peu importe la dose ou le volume injectés, la durée des augmentations de la récompense n'est que de 30 minutes. Ceci suggère fortement que les augmentations de la récompense induites par l'injection d'amphétamine dans le *core* sont dues à l'action de cette drogue dans cette sous-région et non à sa diffusion vers le *shell*. En ce qui concerne la période plus courte de l'effet sur la récompense de l'amphétamine dans le *shell* par rapport au *core*, il a été montré que le taux de clairance de la DA dans le *shell* est plus rapide que dans le *core* après l'injection de la cocaïne [200] et ce, malgré une densité plus faible en DAT [189, 190]. Il n'est pas exclu que les terminaisons norépinéphrinerigiques, plus nombreuses dans le *shell* que dans le *core* [201], puissent contribuer à la rapidité de la clairance DAergique dans le *shell*.

Par ailleurs, les injections d'amphétamine dans le *shell* et le *core* se distinguent par des transformations différentes de la courbe réponse-fréquence. Chez plusieurs rats avec des canules dans le *shell*, l'injection de différentes doses

d'amphétamine a permis un léger déplacement de la courbe vers la gauche. Cependant, l'injection de 20 $\mu\text{g}/0,5 \mu\text{l}$ d'amphétamine, en plus de déplacer légèrement la courbe vers la gauche, a également changé la façon de répondre de certains animaux de sorte qu'ils persistaient à appuyer de manière stéréotypée, pour les fréquences les plus basses, et souvent lorsque la stimulation n'était plus disponible. Ces changements n'ont pas été observés aussi fréquemment à la suite des injections d'amphétamine dans le *core*. Globalement, ces changements sont survenus pour la moitié des animaux testés ($n=3$) et ont provoqué un aplatissement de la pente dans les courbes réponse-fréquence. À la figure 11, on peut voir un exemple de courbes comportementales d'un animal suivant l'injection de l'amphétamine dans le *shell* à 20 $\mu\text{g}/0,5 \mu\text{l}$. Le lecteur peut voir que l'animal répond normalement dans le haut de la courbe, puis répond de manière irrégulière dans le bas de la courbe : il cesse la réponse, puis la reprend pour l'arrêter à nouveau malgré que les fréquences testées soient progressivement plus faibles. Ces résultats suggèrent que l'injection d'amphétamine au niveau du *shell*, en plus d'induire des augmentations dans la récompense, peut induire des comportements impulsifs et pouvant ressembler à de la stéréotypie. Il faut également noter que ces comportements impulsifs étaient quasi absents après les injections d'amphétamine aux doses les plus faibles alors que les hausses dans la récompense sont d'une magnitude relativement constante à travers les doses.

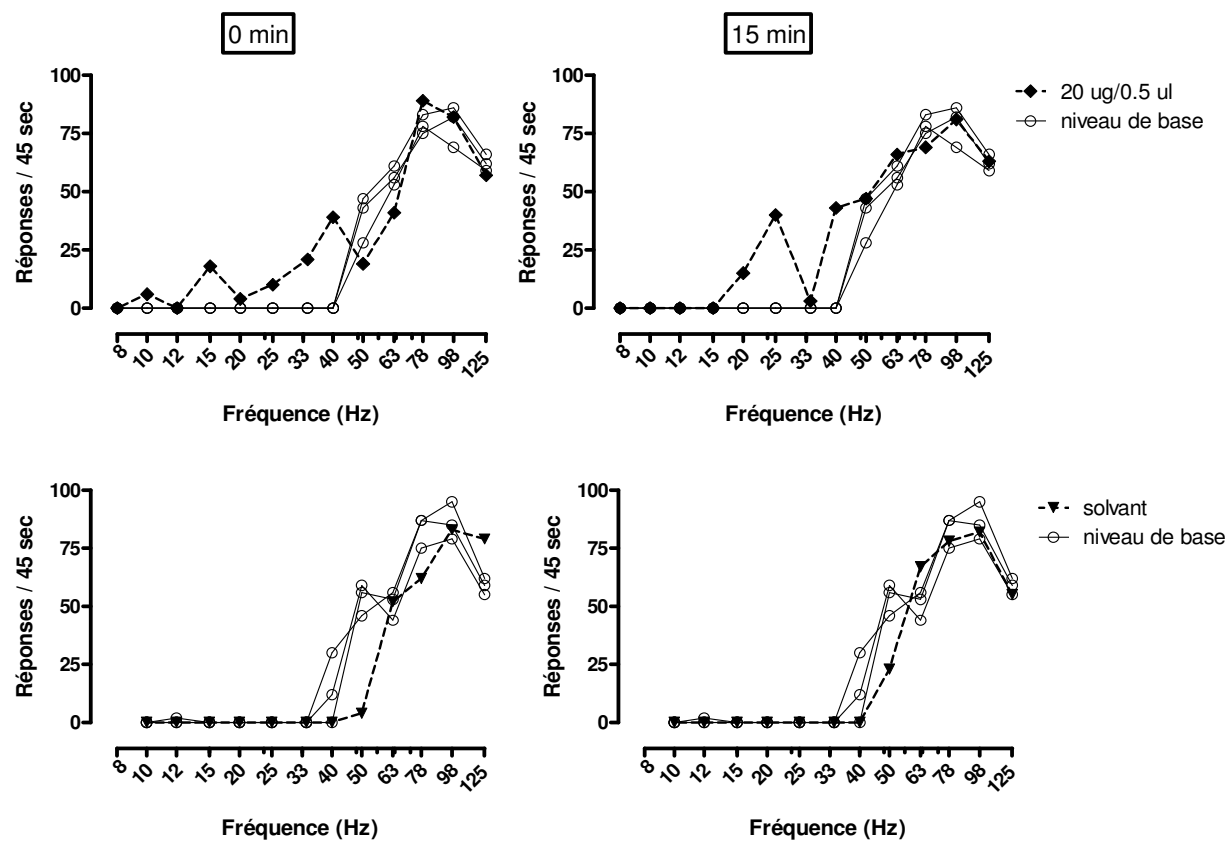


Figure 11 - Transformation de la courbe comportementale après les injections dans le *shell*. Les graphiques montrent la courbe produite par l'injection d'amphétamine (haut) et du solvant (bas) lors des 15 premières minutes de test. Chaque graphique contient également les 3 courbes déterminant le niveau de base. Pour cet animal, l'amphétamine injectée au niveau du *shell* provoque une transformation non-scalaire caractérisée par l'aplanissement de la pente de la courbe.

Puisque ces comportements surviennent qu'avec la dose diluée dans un volume de 0,5 μ l, on pourrait croire qu'ils ont été provoqués par la diffusion de l'amphétamine vers le caudé-putamen. En effet, les comportements stéréotypés et répétitifs ont régulièrement été associés à la neurotransmission DAergique assurée par les projections nigrostriatales terminant dans le caudé-putamen [202-205]. Cependant, nous n'avons pas observé de corrélation entre la présence de ces comportements répétitifs et la position exacte des canules dans le *shell*; certaines étaient dans la partie dorsale du *shell*, d'autres dans la partie ventrale. D'ailleurs, si ces comportements étaient associés au refoulement de la drogue dans le putamen, les injections dans le *core* auraient été en meilleures positions pour provoquer ces comportements non-spécifiques puisque les injections dans le *core* étaient plus dorsales que celle dans le *shell*, et donc, plus près du putamen. Néanmoins, très peu de comportements impulsifs ont été notés chez les animaux ayant reçu l'amphétamine dans le *core*, ce qui suggère que ce comportement est spécifique à l'action de l'amphétamine dans le *shell*. Effectivement, la stimulation électrique du *shell* induit des comportements impulsifs [206, 207] alors qu'une lésion du *shell* inhibe les comportements impulsifs induits par l'amphétamine suggérant que la neurotransmission DAergique dans le *shell* est impliquée dans ce comportement [208]. Sesia et al. [207] ont également noté que, conjointement à l'induction des comportements impulsifs par la stimulation électrique dans le *shell*, il y a une élévation de la DA extracellulaire dans le Nacc, appuyant l'idée que la neurotransmission DAergique puisse en être responsable.

Comme mentionné précédemment, contrairement à l'injection de l'amphétamine dans le *shell*, celle dans le *core*, à une dose de 20 µg/0,5 µl, ne provoque pas l'aplanissement global de la pente de la courbe comportementale. Plutôt, la transformation est caractérisée par un déplacement latéral de la courbe comportementale (figure 12) pour la moitié des animaux testés (n=4). Il faut noter que chez les autres animaux (n=4), l'administration d'amphétamine dans le Nacc n'a pas déplacé les courbes. Ranaldi et Beninger [88] avaient remarqué que l'amphétamine induisait des hausses plus importantes dans la récompense lorsqu'elle était injectée caudalement dans le *core* alors que la magnitude des augmentations dans la récompense diminuait plus l'injection était faite rostralement. Nous n'avons pas fait cette observation, possiblement à cause de notre échantillon moindre. À l'opposé, certains de nos animaux avec des canules situées dans la partie postérieure du *core* n'ont subi aucune altération dans la récompense alors que les plus grandes augmentations dans la récompense que nous avons observées ont été provoquées chez nos animaux dont les canules étaient situées dans la partie antérieure du *core*.

Certaines différences existent également dans les hausses de performance entre le *shell* et le *core*. Le *core* semble plus sensible aux effets hyperactifs de l'amphétamine puisque les hausses dans la performance apparaissent suite à l'injection de 10 µg/0,25 µl alors que dans le *shell*, elles surviennent seulement avec l'injection de 20 µg/0,5 µl. On pourrait croire que les hausses enregistrées à partir des injections dans le *shell* puissent être dues à une diffusion de la drogue vers le *core*, mais certaines caractéristiques suggèrent que ce n'est pas le cas. En effet, les

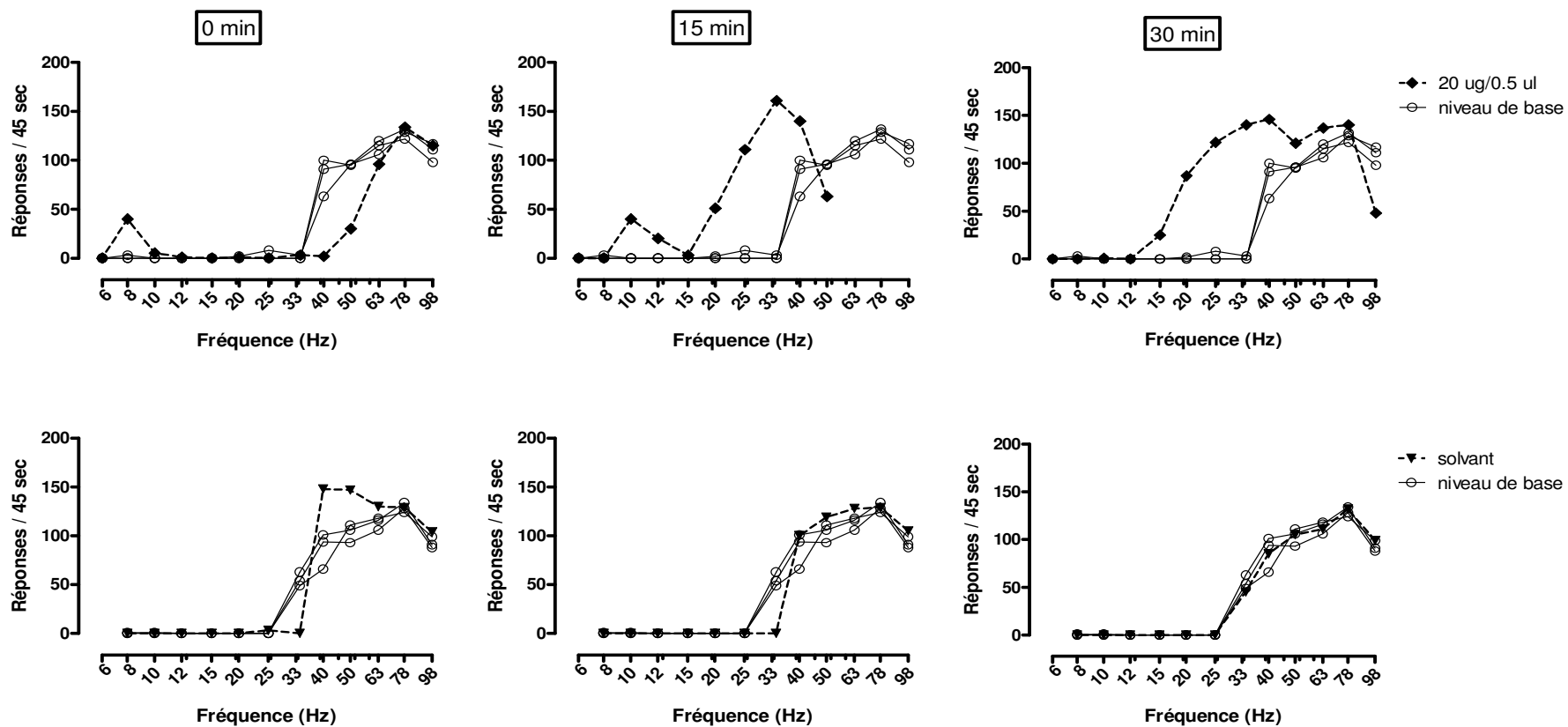


Figure 12 - Transformation de la courbe comportementale après les injections dans le *core*. Les graphiques montrent la courbe produite par l'injection d'amphétamine (haut) et du solvant (bas) lors des 30 premières minutes de test. Chaque graphique contient également les 3 courbes déterminant le niveau de base. Pour cet animal, l'amphétamine injectée au niveau du *core* provoque déplacement latéral de la courbe vers la gauche.

injections de 20 µg/0,5 µl dans le *shell* provoquent des hausses plus élevées dans la performance que dans le *core*. Il faut noter que les élévations dans la performance sont d'une durée presque équivalente à celle des augmentations de la DA extracellulaire lorsque l'amphétamine est injectée intra-*shell* ou intra-*core*, soit 60 minutes [209].

Nos données montrent donc que l'amphétamine provoque des hausses de la performance dans le *core* tout comme dans le *shell* et supportent les données montrant que les effets sur la performance de cette drogue sont induits par ces deux sous-régions. Cependant, par rapport à la récompense, nos résultats et ceux de Ranaldi & Beninger [88] appuient le rôle du *core* dans les augmentations de récompense induites par l'amphétamine et s'opposent à l'idée suggérée par l'étude d'AAIC d'Ikemoto et al. [192] que l'effet renforçant de l'amphétamine se produit principalement dans le *shell*. Une explication à la différence de ces interprétations est qu'il puisse exister des sensibilités différentes entre l'ASIC et l'AAIC à l'effet de l'amphétamine intra-accumbale selon les effets neurochimiques que provoquent respectivement ces deux paradigmes. Par exemple, l'activité DAergique dans le *shell* pourrait être obligatoire à l'expression comportementale de la récompense associée à la neurotransmission DAergique dans le *core*. Cette hypothèse rejoint la suggestion de Ito et al. [210] que l'activité DAergique du *core* peut être sous l'influence de celle dans le *shell*. Cette idée est appuyée anatomiquement par une évidence, venant d'injections de traceurs rétrogrades et antérogrades, de l'existence d'un arrangement organisé dans le striatum : les projections DAergiques du *shell* peuvent contrôler par ses connexions vers l'ATV les projections DAergiques terminant dans le *core* [211].

Donc, il se pourrait qu'une relâche DAergique minimale dans le *shell* soit nécessaire pour que la neurotransmission DAergique dans le *core* puisse avoir un impact sur la récompense. Ainsi, puisque l'ASIC provoque l'élévation de la concentration extracellulaire DAergique dans le Nacc en général [212, 213] et dans le *shell* en particulier, [214] la modulation de l'effet de récompense pourrait être induite par l'administration de drogues modifiant l'activité DAergique au niveau du *core*, telle l'amphétamine. Cependant, selon cette hypothèse, ce ne serait pas le cas durant l'autoadministration de drogues d'abus dans le *core* puisqu'il n'y aurait pas cette relâche minimale de DA dans le *shell*.

Nous avons supposé que la DA habenulaire pourrait être importante pour l'effet de récompense en partie à partir d'une corrélation entre des évidences montrant que l'ASIC et les drogues modulant la récompense par leur impact sur l'activité DAergique altèrent les besoins métaboliques et l'activité cellulaire dans l'Hb. Il a été noté que l'Hb et le Nacc sont des structures cérébrales impliquées de manière consistante dans les changements métaboliques associés à l'ASIC [215], inférés par l'utilisation de 2-DG ou par l'expression accrue de la protéine Fos, ce qui laisse croire qu'elles sont associées à la récompense. L'utilisation de 2-DG se fait principalement au niveau de la synapse que ce soit les éléments pré- ou post-synaptique [162, 163] alors que la protéine Fos s'accumule dans le corps cellulaire où elle agit comme facteur de transcription [148].

En ce qui concerne l'Hb, il a été montré que l'ASIC y réduit l'utilisation de 2-DG [155, 156], mais augmente l'accumulation de Fos [149-151]. Les mêmes

tendances quant à l'utilisation de 2-DG [157, 158, 160, 161] ou de Fos [152-154, 216] sont observées lors de l'administration d'agonistes directs ou indirects aux récepteurs DAergiques, ces derniers étant connus pour augmenter la récompense induite par l'ASIC. Les effets sur les besoins métaboliques et l'activité cellulaire remarqués dans l'Hb semblent en partie provoqués par les projections mésohabénulaires puisque les lésions des projections DAergiques ascendantes dans le FMT n'empêchent pas complètement les baisses de l'utilisation de 2-DG dans l'Hb à la suite de l'injection de L-DOPA [217] ou de l'accumulation de Fos dans l'Hb à la suite de l'injection d'amphétamine [152]. Il est difficile de comparer les données venant de l'utilisation de 2-DG et de Fos. Des observations de Wirtshafter & Krebs [153], il est clair que l'activation des récepteurs D1 et D2 contribue à augmenter l'activité cellulaire dans l'Hb. Une étude d'électrophysiologie récente démontre que, de manière générale, l'activité neuronale augmente dans l'Hb après l'injection d'apomorphine, un agoniste aux récepteurs D1 et D2 [218]. Par conséquent, il est possible que les baisses du métabolisme enregistrées dans les études utilisant le 2-DG soient de nature pré-synaptique. En effet, l'injection d'amphétamine ou d'agonistes aux récepteurs D2 provoque une diminution dans le taux de décharge des projections DAergiques [219-222] ce qui impliquerait une diminution des besoins énergétiques dans les terminaisons nerveuses DAergiques terminant dans l'Hb. À l'inverse, les antagonistes aux récepteurs D2 [223-225] et aux récepteurs D1 [226] provoquent une hausse dans le taux de décharge des projections DAergiques qui pourrait résulter en l'élévation du métabolisme des terminaisons nerveuses DAergiques dans l'Hb. Bien que notre étude n'a pu

démontrer une implication de la DA mésohabéculaire dans le phénomène de récompense induit par l'ASIC, l'accumulation d'évidences métaboliques impliquant l'Hb suggère qu'elle est néanmoins impliquée dans les comportements dirigés. Par exemple, il y a une forte expression de Fos lorsque les animaux s'autostimulent dans le FMT, mais elle devient moindre pour d'autres animaux qui reçoivent la stimulation passivement alors que le niveau d'expression de Fos est le même dans le Nacc pour les deux conditions [149]. Ceci suggère que l'activation de neurones dans l'Hb est peut-être plus étroitement impliquée dans la réalisation du comportement opérant plutôt que la récompense *per se*. Alternativement, si la DA mésohabéculaire a un effet sur la récompense, il pourrait s'agir d'un effet indirect modulant l'activité des projections DAergiques terminant dans le Nacc. Certaines extrapolations permettent de croire que cela pourrait expliquer la tendance que l'amphétamine a de réduire l'effet de récompense lorsqu'injectée dans l'Hb (voir Figure 8a). En effet, il a été dit que l'application de DA dans l'Hb réduit les niveaux de 5-HT dans la substance noire, mais pas dans le caudé-putamen [177] et ce, par l'entremise d'un intermédiaire GABAergique, possiblement des interneurons, au niveau du raphé dorsal [227, 228]. Appuyant ces évidences, il a été démontré que la lésion par radiofréquence de l'Hb atténue la réponse inhibitrice de la cocaïne sur l'activité des neurones sérotoninergiques [229]. Il n'existe pas d'évidences directes démontrant l'effet de la relâche sérotoninergique au niveau de la substance noire et du caudé-putamen sur les taux de décharges des projections DAergiques nigrostriales. Cependant, certaines données laissent croire qu'il y aurait une inhibition sur ces projections. En effet, la stimulation électrique du raphé dorsal inhibe une majeure

partie des neurones DAergiques dans la substance noire [230]. D'autre part, une mutation éliminant l'expression des récepteurs 5-HT(2C) produit une hausse dans l'activité des neurones DAergiques de la substance noire pars compacta et une hausse de la DA extracellulaire dans le caudé-putamen démontrant que l'activité sérotoninergique sur ces récepteurs est nécessaire pour atténuer l'excitabilité des projections DAergiques dans la substance noire [231]. De plus, l'administration d'un antagoniste aux récepteurs 5-HT(2B/2C) augmente le taux de décharge en rafale des projections DAergiques issues de la substance noire pars compacta [232]. Reisine et al. [177] n'ont pas observé l'effet de l'administration de DA dans l'Hb sur le contenu en 5-HT dans l'ATV et le Nacc, mais les projections DAergiques mésolimbiques répondent sensiblement de la même façon que les projections DAergiques nigrostriatales à la sérotonine et aux antagonistes à ses récepteurs [233]. Considérant que la DA mésohabénulaire puisse moduler de la même façon la relâche de la sérotonine dans le système DAergique mésolimbique qu'elle le fait dans le système DAergique nigrostriatal, la tendance qu'a l'amphétamine à réduire la récompense dans l'Hb pourrait être expliquée.

En effet, si l'amphétamine injectée dans l'Hb provoque, en induisant un efflux de DA dans celle-ci, la réduction des taux de sérotonine dans l'ATV tout en gardant stables ceux dans le Nacc, il y aurait inhibition des projections DAergiques mésolimbiques. À cet égard, il a été montré que l'injection d'un agoniste aux récepteurs 5-HT(2C) dans l'ATV ou le Nacc respectivement inhibe ou augmente les élévations de la DA accumbale provoquées par l'injection de cocaïne [234]. Donc, un effet inhibiteur sur la neurotransmission DAergique induit par la relâche

sérotonine dans le Nacc supplanterait l'effet exciteur, induit par une quantité moindre de sérotonine dans l'ATV. Appuyant les énoncés précédents, il a récemment été démontré que l'injection dans le *shell* ou le *core* d'un agoniste aux récepteurs 5-HT(2C) atténue les augmentations dans la récompense induite par la cocaïne dans l'ASIC [235]. Ces données suggèrent qu'advenant que la DA mésohabénulaire puisse également contrôler les contenus sérotoninergiques dans le Nacc et l'ATV à la manière de ceux dans le caudé-putamen et la substance noire, il serait plus facile de voir son rôle modulateur sur la récompense induite par l'ASIC en injectant systématiquement une drogue augmentant l'effet de récompense.

Alors que les évidences métaboliques étaient consistantes quant à l'implication de l'Hb dans l'ASIC et l'effet des drogues DAergiques, étrangement, il n'y a pas de modification notable dans l'utilisation du 2-DG au niveau du Nacc lors de l'ASIC [155, 156] ou à la suite de l'injection d'amphétamine [157]. Cela laisse croire qu'il n'y a pas de changements dans le métabolisme du Nacc ou qu'alternativement, il y a une proportion équivalente de baisses et de hausses métaboliques à l'intérieur d'une distribution anatomique suffisamment hétérogène pour que les autoradiographies ne permettent pas de les distinguer. Les évidences métaboliques provenant de l'induction de Fos supportent cette dernière hypothèse. L'injection du SCH 23390, un antagoniste aux récepteurs D1, empêche l'accumulation de Fos induite par une stimulation permettant l'ASIC, alors que celle du spiperone, un antagoniste aux récepteurs D2, provoque une synthèse accrue de Fos comparativement à la stimulation seule [151]. Les résultats obtenus par ces antagonistes suggèrent que la DA endogène aurait, par l'activation des récepteurs

D1, un effet excitateur dans le Nacc ainsi qu'un effet inhibiteur, par l'activation des récepteurs D2, dans la même structure. Cela s'oppose à l'Hb où les deux types de récepteurs permettent l'activation accrue de Fos. Bien que nous n'ayons pas testé cette possibilité, il se peut que l'interaction entre les deux récepteurs DAergiques soit différente dans l'Hb comparativement au Nacc. Les différences au niveau de l'expression de Fos entre le *shell* et le *core* varient selon le stimulus administré : l'ASIC provoque une plus grande accumulation de Fos dans le *core* comparativement au *shell* [236], mais il a également été noté que la stimulation passive à des paramètres permettant l'ASIC provoque le contraire [151]. Quant à une administration aiguë d'amphétamine, il y a plus d'accumulation de Fos dans le *core* que le *shell* [237] alors que d'autres études n'ont pas noté de différence dans les niveaux de Fos entre les deux sous-régions du Nacc à la suite de l'auto administration de cocaïne [238] ou de l'injection d'amphétamine [239]. Donc, les données actuelles sur l'activité cellulaire dans le Nacc ne nous aident pas à comprendre clairement la contribution du *shell* et du *core* à l'ASIC.

Cette étude a donc permis d'observer le rôle de la DA habénulaire dans l'effet de récompense induit par l'ASIC. Pour ce faire, des canules, par lesquelles a été injectée de l'amphétamine, ont été insérées bilatéralement dans l'Hb. Pour mesurer les changements dans la récompense, nous avons utilisé le paradigme du déplacement latéral de la courbe [16, 17]. Des canules ont également été insérées dans le *shell* et le *core* du Nacc afin d'établir un contrôle positif de l'effet local de l'amphétamine sur la récompense. Les injections d'amphétamine dans l'Hb n'ont pas permis de moduler la récompense alors que conformément aux publications

précédentes, celles dans le *shell* et le *core* ont globalement produit des augmentations de la récompense. Nous avons donc réalisé la première étude montrant que l'amphétamine intra-habenulaire ne contribue pas à la récompense. Par la même occasion, il s'agit de la première étude montrant spécifiquement la contribution du *shell* et du *core* à l'ASIC.

6. RÉFÉRENCE

1. Gallistel, C.R., P. Shizgal, and J.S. Yeomans, *A portrait of the substrate for self-stimulation*. Psychol Rev, 1981. **88**(3): p. 228-73.
2. Fritsch, G. and E. Hitzig, *Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns)*. Epilepsy Behav, 2009. **15**(2): p. 123-30.
3. Ferrier, D., *The Goulstonian Lectures on the Localisation of Cerebral Disease*. Br Med J, 1878. **1**(904): p. 591-5.
4. Penfield, W. and T. Rasmussen, *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function*. 1950, New York,: Macmillan. xv, 248 p.
5. Hess, W.R. and K. Akert, *Experimental data on role of hypothalamus in mechanism of emotional behavior*. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1955. **73**(2): p. 127-9.
6. Delgado, J.M., W.W. Roberts, and N.E. Miller, *Learning motivated by electrical stimulation of the brain*. Am J Physiol, 1954. **179**(3): p. 587-93.
7. Olds, J. and P. Milner, *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain*. J Comp Physiol Psychol, 1954. **47**(6): p. 419-27.
8. Olds, J., *Neurophysiology of drive*. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc, 1956. **6**: p. 15-20.
9. Milner, P.M., *The discovery of self-stimulation and other stories*. Neurosci Biobehav Rev, 1989. **13**(2-3): p. 61-7.
10. Phillips, A.G., *Enhancement and inhibition of olfactory bulb self-stimulation by odours*. Physiol Behav, 1970. **5**(10): p. 1127-31.
11. Carter, D.A. and A.G. Phillips, *Intracranial self-stimulation at sites in the dorsal medulla oblongata*. Brain Res, 1975. **94**(1): p. 155-60.
12. Corbett, D., E. Fox, and P.M. Milner, *Fiber pathways associated with cerebellar self-stimulation in the rat: a retrograde and anterograde tracing study*. Behav Brain Res, 1982. **6**(2): p. 167-84.
13. Thompson, R.F., ed. Biographical Memoirs. Vol. 77. 1999, National Academy of Sciences of the United States of America. 362.
14. Olds, J., *Satiation effects in self-stimulation of the brain*. J Comp Physiol Psychol, 1958. **51**(6): p. 675-8.
15. Valenstein, E.S. and B. Beer, *Continuous Opportunity for Reinforcing Brain Stimulation*. J Exp Anal Behav, 1964. **7**: p. 183-4.
16. Edmonds, D.E. and C.R. Gallistel, *Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function*. J Comp Physiol Psychol, 1974. **87**(5): p. 876-83.
17. Miliaressis, E., et al., *The curve-shift paradigm in self-stimulation*. Physiol Behav, 1986. **37**(1): p. 85-91.
18. Routtenberg, A. and J. Lindy, *Effects of the availability of rewarding septal and hypothalamic stimulation on bar pressing for food under conditions of deprivation*. J Comp Physiol Psychol, 1965. **60**(2): p. 158-61.
19. Carlisle, H.J. and E. Snyder, *The interaction of hypothalamic self-stimulation and temperature regulation*. Experientia, 1970. **26**(10): p. 1092-3.

20. Miliaressis, T.E., J. St-Laurent, and B. Cardo, *Competition between lateral hypothalamus and ventromedial tegmentum in electrical self-stimulation in the rat*. *Can J Psychol*, 1974. **28**(2): p. 165-75.
21. Waraczynski, M., J.R. Stellar, and C.R. Gallistel, *Reward saturation in medial forebrain bundle self-stimulation*. *Physiol Behav*, 1987. **41**(6): p. 585-93.
22. Miliaressis, E. and J. Malette, *Summation and saturation properties in the rewarding effect of brain stimulation*. *Physiol Behav*, 1987. **41**(6): p. 595-604.
23. Reynolds, R.W., *The relationship between stimulation voltage and rate of hypothalamic self-stimulation in the rat*. *J Comp Physiol Psychol*, 1958. **51**(2): p. 193-8.
24. Hodos, W. and E.S. Valenstein, *An evaluation of response rate as a measure of rewarding intracranial stimulation*. *J Comp Physiol Psychol*, 1962. **55**: p. 80-4.
25. Edmonds, D.E., J.R. Stellar, and C.R. Gallistel, *Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: II. Temporal summation in the reward system*. *J Comp Physiol Psychol*, 1974. **87**(5): p. 860-9.
26. Miliaressis, E., P.P. Rompre, and A. Durivage, *Psychophysical method for mapping behavioral substrates using a moveable electrode*. *Brain Res Bull*, 1982. **8**(6): p. 693-701.
27. Miliaressis, E. and P.P. Rompre, *Effects of concomitant motor reactions on the measurement of rewarding efficacy of brain stimulation*. *Behav Neurosci*, 1987. **101**(6): p. 827-31.
28. Coulombe, D. and E. Miliaressis, *Fitting intracranial self-stimulation data with growth models*. *Behav Neurosci*, 1987. **101**(2): p. 209-14.
29. Dahlstrom, A. and K. Fuxe, *Localization of monoamines in the lower brain stem*. *Experientia*, 1964. **20**(7): p. 398-9.
30. Olds, M.E. and J. Olds, *Approach-avoidance analysis of rat diencephalon*. *J Comp Neurol*, 1963. **120**: p. 259-95.
31. Stein, L., *Self-Stimulation of the Brain and the Central Stimulant Action of Amphetamine*. *Fed Proc*, 1964. **23**: p. 836-50.
32. Crow, T.J., *Enhancement of cocaine of intra-cranial self-stimulation in the rat*. *Life Sci*, 1970. **9**(7): p. 375-81.
33. Keibarian, J.W. and D.B. Calne, *Multiple receptors for dopamine*. *Nature*, 1979. **277**(5692): p. 93-6.
34. Sunahara, R.K., et al., *Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1*. *Nature*, 1991. **350**(6319): p. 614-9.
35. Sokoloff, P., et al., *Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics*. *Nature*, 1990. **347**(6289): p. 146-51.
36. Van Tol, H.H., et al., *Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine*. *Nature*, 1991. **350**(6319): p. 610-4.

37. Bielajew, C. and P. Shizgal, *Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle*. J Neurosci, 1986. **6**(4): p. 919-29.
38. Moisan, J. and P.P. Rompre, *Electrophysiological evidence that a subset of midbrain dopamine neurons integrate the reward signal induced by electrical stimulation of the posterior mesencephalon*. Brain Res, 1998. **786**(1-2): p. 143-52.
39. Gallistel, C.R., *The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation*. Behav Brain Res, 1986. **22**(2): p. 97-105.
40. Miliaressis, E., J. Malette, and D. Coulombe, *The effects of pimozide on the reinforcing efficacy of central grey stimulation in the rat*. Behav Brain Res, 1986. **21**(2): p. 95-100.
41. Miliaressis, E., C. Emond, and Z. Merali, *Re-evaluation of the role of dopamine in intracranial self-stimulation using in vivo microdialysis*. Behav Brain Res, 1991. **46**(1): p. 43-8.
42. Stellar, J.R., A.E. Kelley, and D. Corbett, *Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: evidence for both reward and motor deficits*. Pharmacol Biochem Behav, 1983. **18**(3): p. 433-42.
43. Gallistel, C.R. and D. Karras, *Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function*. Pharmacol Biochem Behav, 1984. **20**(1): p. 73-7.
44. Lynch, M.R. and R.A. Wise, *Relative effectiveness of pimozide, haloperidol and trifluoperazine on self-stimulation rate-intensity functions*. Pharmacol Biochem Behav, 1985. **23**(5): p. 777-80.
45. Gallistel, C.R. and G. Freyd, *Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation*. Pharmacol Biochem Behav, 1987. **26**(4): p. 731-41.
46. Rompre, P.P. and R.A. Wise, *Behavioral evidence for midbrain dopamine depolarization inactivation*. Brain Res, 1989. **477**(1-2): p. 152-6.
47. Boye, S.M. and P.P. Rompre, *Effect of pimozide on self-stimulation threshold under a continuous and fixed-interval schedule of reinforcement*. Behav Brain Res, 1996. **78**(2): p. 243-5.
48. Bourguignon, A., et al., [*Extrapyramidal movement disorders during chlorpromazine and reserpine therapy; clinical and electromyographic studies*]. Encephale, 1956. **45**(4): p. 1093-8.
49. Gallistel, C.R., et al., *Does pimozide block the reinforcing effect of brain stimulation?* Pharmacol Biochem Behav, 1982. **17**(4): p. 769-81.
50. Lynch, M.R. and R.J. Carey, *Chronic low-dose haloperidol effects on self-stimulation rate-intensity functions*. Psychopharmacology (Berl), 1990. **102**(1): p. 122-9.
51. Kling-Petersen, T. and K. Svensson, *Effects of the preferential dopamine autoreceptor antagonist (+)-AJ76 in the intracranial self-stimulation paradigm*. Pharmacol Biochem Behav, 1992. **43**(2): p. 495-501.
52. Kling-Petersen, T., E. Ljung, and K. Svensson, *The preferential dopamine autoreceptor antagonist (+)-UH232 antagonizes the positive reinforcing*

- effects of cocaine and d-amphetamine in the ICSS paradigm.* Pharmacol Biochem Behav, 1994. **49**(2): p. 345-51.
53. Frank, R.A., et al., *Mixed D2/5-HT2A antagonism of amphetamine-induced facilitation of brain stimulation reward.* Pharmacol Biochem Behav, 1995. **52**(4): p. 799-804.
 54. Boye, S.M. and P.P. Rompre, *Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine.* J Neurosci, 2000. **20**(3): p. 1229-39.
 55. Flagstad, P., J. Arnt, and C.K. Olsen, *Classical as well as novel antipsychotic drugs increase self-stimulation threshold in the rat--similar mechanism of action?* Eur J Pharmacol, 2006. **544**(1-3): p. 69-76.
 56. Nakajima, S. and N.B. O'Regan, *The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat.* Pharmacol Biochem Behav, 1991. **39**(2): p. 465-8.
 57. Panagis, G. and C. Spyraiki, *Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation.* Psychopharmacology (Berl), 1996. **123**(3): p. 280-8.
 58. Rompre, P.P. and P. Bauco, *GBR 12909 reverses the SCH 23390 inhibition of rewarding effects of brain stimulation.* Eur J Pharmacol, 1990. **182**(1): p. 181-4.
 59. Nakajima, S., X. Liu, and C.L. Lau, *Synergistic interaction of D1 and D2 dopamine receptors in the modulation of the reinforcing effect of brain stimulation.* Behav Neurosci, 1993. **107**(1): p. 161-5.
 60. Sundstrom, J.M., et al., *Effects of isolation-rearing on intracranial self-stimulation reward of the lateral hypothalamus: baseline assessment and drug challenges.* Life Sci, 2002. **70**(23): p. 2799-810.
 61. Wise, R.A. and E. Munn, *Effects of repeated amphetamine injections on lateral hypothalamic brain stimulation reward and subsequent locomotion.* Behav Brain Res, 1993. **55**(2): p. 195-201.
 62. Maldonado-Irizarry, C.S., J.R. Stellar, and A.E. Kelley, *Effects of cocaine and GBR-12909 on brain stimulation reward.* Pharmacol Biochem Behav, 1994. **48**(4): p. 915-20.
 63. Bauco, P. and R.A. Wise, *Synergistic effects of cocaine with lateral hypothalamic brain stimulation reward: lack of tolerance or sensitization.* J Pharmacol Exp Ther, 1997. **283**(3): p. 1160-7.
 64. Gilliss, B., et al., *Cocaine and SKF-82958 potentiate brain stimulation reward in Swiss-Webster mice.* Psychopharmacology (Berl), 2002. **163**(2): p. 238-48.
 65. Eiler, W.J., 2nd, et al., *Amphetamine lowers brain stimulation reward (BSR) threshold in alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) rats: regulation by D-sub-1 and D-sub-2 receptors in the nucleus accumbens.* Exp Clin Psychopharmacol, 2006. **14**(3): p. 361-76.
 66. Eiler, W.J., 2nd, et al., *Responding for brain stimulation reward in the bed nucleus of the stria terminalis in alcohol-preferring rats following alcohol and amphetamine pretreatments.* Synapse, 2007. **61**(11): p. 912-24.

67. Xi, Z.X., et al., *Levo-tetrahydropalmatine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats*. *Neuropharmacology*, 2007. **53**(6): p. 771-82.
68. Sonnenschein, B. and K.B. Franklin, *The rewarding efficacy of brain stimulation and its modulation by dopaminergic drugs in young adult and old BN F344F1 rats*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008. **90**(4): p. 735-41.
69. Bauco, P., Y. Wang, and R.A. Wise, *Lack of sensitization or tolerance to the facilitating effect of ventral tegmental area morphine on lateral hypothalamic brain stimulation reward*. *Brain Res*, 1993. **617**(2): p. 303-8.
70. Carlezon, W.A., Jr. and R.A. Wise, *Morphine-induced potentiation of brain stimulation reward is enhanced by MK-801*. *Brain Res*, 1993. **620**(2): p. 339-42.
71. Panagis, G., A. Kastellakis, and C. Spyraiki, *Involvement of the ventral tegmental area opiate receptors in self-stimulation elicited from the ventral pallidum*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998. **139**(3): p. 222-9.
72. O'Neill, K.S. and M.S. Todtenkopf, *Using a rate-frequency curve method to assess the rewarding properties of morphine in the intracranial self-stimulation paradigm in rats*. *J Neurosci Methods*, 2010. **189**(1): p. 75-9.
73. Bauco, P. and R.A. Wise, *Potentiation of lateral hypothalamic and midline mesencephalic brain stimulation reinforcement by nicotine: examination of repeated treatment*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994. **271**(1): p. 294-301.
74. Ivanova, S. and A.J. Greenshaw, *Nicotine-induced decreases in VTA electrical self-stimulation thresholds: blockade by haloperidol and mecamylamine but not scopolamine or ondansetron*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997. **134**(2): p. 187-92.
75. Bozarth, M.A., C.M. Pudiak, and R. KuoLee, *Effect of chronic nicotine on brain stimulation reward. I. Effect of daily injections*. *Behav Brain Res*, 1998. **96**(1-2): p. 185-8.
76. Panagis, G., et al., *Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000. **149**(4): p. 388-96.
77. Pak, A.C., et al., *The selective dopamine D3 receptor antagonist SB-277011A reduces nicotine-enhanced brain reward and nicotine-paired environmental cue functions*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006. **9**(5): p. 585-602.
78. Spiller, K., et al., *Varenicline attenuates nicotine-enhanced brain-stimulation reward by activation of alpha4beta2 nicotinic receptors in rats*. *Neuropharmacology*, 2009. **57**(1): p. 60-6.
79. Fish, E.W., et al., *Alcohol, cocaine, and brain stimulation-reward in C57Bl6/J and DBA2/J mice*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010. **34**(1): p. 81-9.
80. Lindvall, O. and A. Bjorklund, *The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method*. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1974. **412**: p. 1-48.
81. Stellar, J.R. and D. Corbett, *Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward*. *Brain Res*, 1989. **477**(1-2): p. 126-43.

82. Kurumiya, S. and S. Nakajima, *Dopamine D1 receptors in the nucleus accumbens: involvement in the reinforcing effect of tegmental stimulation*. Brain Res, 1988. **448**(1): p. 1-6.
83. Nakajima, S. and R.L. Patterson, *The involvement of dopamine D2 receptors, but not D3 or D4 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat*. Brain Res, 1997. **760**(1-2): p. 74-9.
84. Ranaldi, R. and R.J. Beninger, *The effects of systemic and intracerebral injections of D1 and D2 agonists on brain stimulation reward*. Brain Res, 1994. **651**(1-2): p. 283-92.
85. Carr, K.D., et al., *Reward-potentiating effects of D-1 dopamine receptor agonist and AMPAR GluR1 antagonist in nucleus accumbens shell and their modulation by food restriction*. Psychopharmacology (Berl), 2009. **202**(4): p. 731-43.
86. Carr, K.D., et al., *AMPA receptor subunit GluR1 downstream of D-1 dopamine receptor stimulation in nucleus accumbens shell mediates increased drug reward magnitude in food-restricted rats*. Neuroscience, 2010. **165**(4): p. 1074-86.
87. Colle, L.M. and R.A. Wise, *Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward*. Brain Res, 1988. **459**(2): p. 361-8.
88. Ranaldi, R. and R.J. Beninger, *Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS*. Brain Res, 1994. **642**(1-2): p. 251-8.
89. Hayes, D.J., R. Clements, and A.J. Greenshaw, *Effects of systemic and intra-nucleus accumbens 5-HT_{2C} receptor compounds on ventral tegmental area self-stimulation thresholds in rats*. Psychopharmacology (Berl), 2009. **203**(3): p. 579-88.
90. Carlezon, W.A., Jr. and R.A. Wise, *Microinjections of phencyclidine (PCP) and related drugs into nucleus accumbens shell potentiate medial forebrain bundle brain stimulation reward*. Psychopharmacology (Berl), 1996. **128**(4): p. 413-20.
91. Waraczynski, M., J. Salemme, and B. Farral, *Brain stimulation reward is affected by D2 dopamine receptor manipulations in the extended amygdala but not the nucleus accumbens*. Behav Brain Res, 2010. **208**(2): p. 626-35.
92. Carlsson, A., B. Falck, and N.A. Hillarp, *Cellular localization of brain monoamines*. Acta Physiol Scand Suppl, 1962. **56**(196): p. 1-28.
93. Veening, J.G., F.M. Cornelissen, and P.A. Lieven, *The topical organization of the afferents to the caudatoputamen of the rat. A horseradish peroxidase study*. Neuroscience, 1980. **5**(7): p. 1253-68.
94. Fallon, J.H., *Collateralization of monoamine neurons: mesotelencephalic dopamine projections to caudate, septum, and frontal cortex*. J Neurosci, 1981. **1**(12): p. 1361-8.
95. Ungerstedt, U., *Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain*. Acta Physiol Scand Suppl, 1971. **367**: p. 1-48.

96. Fallon, J.H. and R.Y. Moore, *Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum*. J Comp Neurol, 1978. **180**(3): p. 545-80.
97. Lindvall, O. and U. Stenevi, *Dopamine and noradrenaline neurons projecting to the septal area in the rat*. Cell Tissue Res, 1978. **190**(3): p. 383-407.
98. Phillipson, O.T. and C.J. Pycock, *Dopamine neurones of the ventral tegmentum project to both medial and lateral habenula. Some implications for habenular function*. Exp Brain Res, 1982. **45**(1-2): p. 89-94.
99. Herkenham, M. and W.J. Nauta, *Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem*. J Comp Neurol, 1977. **173**(1): p. 123-46.
100. Fibiger, H.C., *The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain*. Brain Res, 1982. **257**(3): p. 327-88.
101. Contestabile, A. and F. Fonnum, *Cholinergic and GABAergic forebrain projections to the habenula and nucleus interpeduncularis: surgical and kainic acid lesions*. Brain Res, 1983. **275**(2): p. 287-97.
102. Houser, C.R., et al., *Organization and morphological characteristics of cholinergic neurons: an immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase*. Brain Res, 1983. **266**(1): p. 97-119.
103. Sperlagh, B., et al., *The triangular septal nucleus as the major source of ATP release in the rat habenula: a combined neurochemical and morphological study*. Neuroscience, 1998. **86**(4): p. 1195-207.
104. Robertson, S.J. and F.A. Edwards, *ATP and glutamate are released from separate neurones in the rat medial habenula nucleus: frequency dependence and adenosine-mediated inhibition of release*. J Physiol, 1998. **508** (Pt 3)(Pt 3): p. 691-701.
105. Qin, C. and M. Luo, *Neurochemical phenotypes of the afferent and efferent projections of the mouse medial habenula*. Neuroscience, 2009. **161**(3): p. 827-37.
106. Powell, E.W. and R.B. Leman, *Connections of the nucleus accumbens*. Brain Res, 1976. **105**(3): p. 389-403.
107. Bjorklund, A., C. Owman, and K.A. West, *Peripheral sympathetic innervation and serotonin cells in the habenular region of the rat brain*. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 1972. **127**(4): p. 570-9.
108. Conrad, L.C., C.M. Leonard, and D.W. Pfaff, *Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study*. J Comp Neurol, 1974. **156**(2): p. 179-205.
109. Kawaja, M.D., B.A. Flumerfelt, and A.W. Hryciashyn, *Synaptic organization of septal projections in the rat medial habenula: a wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase and immunohistochemical study*. Synapse, 1990. **6**(1): p. 45-54.
110. Akagi, K. and E.W. Powell, *Differential projections of habenular nuclei*. J Comp Neurol, 1968. **132**(2): p. 263-74.

111. Pasquier, D.A., et al., *Horseradish peroxidase tracing of the lateral habenular-midbrain raphe nuclei connections in the rat*. Brain Res Bull, 1976. **1**(5): p. 443-51.
112. Cuello, A.C., et al., *Substance P containing and cholinergic projections from the habenula*. Brain Res, 1978. **149**(2): p. 413-29.
113. Paxinos, G. and C. Watson, *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 1998, Academic Press. p. 256.
114. Fillion, M. and C. Harnois, *A comparison of projections of entopeduncular neurons to the thalamus, the midbrain and the habenula in the cat*. J Comp Neurol, 1978. **181**(4): p. 763-80.
115. Parent, A., S. Gravel, and R. Boucher, *The origin of forebrain afferents to the habenula in rat, cat and monkey*. Brain Res Bull, 1981. **6**(1): p. 23-38.
116. Vincent, S.R., H. Kimura, and E.G. McGeer, *A histochemical study of GABA-transaminase in the efferents of the pallidum*. Brain Res, 1982. **241**(1): p. 162-5.
117. Araki, M., P.L. McGeer, and E.G. McGeer, *Retrograde HRP tracing combined with a pharmacohistochemical method for GABA transaminase for the identification of presumptive GABAergic projections to the habenula*. Brain Res, 1984. **304**(2): p. 271-7.
118. Moriizumi, T. and T. Hattori, *Choline acetyltransferase-immunoreactive neurons in the rat entopeduncular nucleus*. Neuroscience, 1992. **46**(3): p. 721-8.
119. Groenewegen, H.J., H.W. Berendse, and S.N. Haber, *Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents*. Neuroscience, 1993. **57**(1): p. 113-42.
120. Goto, M., et al., *Projections from the subfornical region of the lateral hypothalamic area*. J Comp Neurol, 2005. **493**(3): p. 412-38.
121. Kowski, A.B., et al., *Differential projections from subfields in the lateral preoptic area to the lateral habenular complex of the rat*. J Comp Neurol, 2008. **507**(4): p. 1465-78.
122. Greatrex, R.M. and O.T. Phillipson, *Demonstration of synaptic input from prefrontal cortex to the habenula in the rat*. Brain Res, 1982. **238**(1): p. 192-7.
123. Moore, R.Y., A.E. Halaris, and B.E. Jones, *Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections*. J Comp Neurol, 1978. **180**(3): p. 417-38.
124. Gruber, C., et al., *Dopaminergic projections from the VTA substantially contribute to the mesohabenular pathway in the rat*. Neurosci Lett, 2007. **427**(3): p. 165-70.
125. Skagerberg, G., O. Lindvall, and A. Bjorklund, *Origin, course and termination of the mesohabenular dopamine pathway in the rat*. Brain Res, 1984. **307**(1-2): p. 99-108.
126. Geisler, S., K.H. Andres, and R.W. Veh, *Morphologic and cytochemical criteria for the identification and delineation of individual subnuclei within the lateral habenular complex of the rat*. J Comp Neurol, 2003. **458**(1): p. 78-97.

127. Herkenham, M. and W.J. Nauta, *Efferent connections of the habenular nuclei in the rat*. J Comp Neurol, 1979. **187**(1): p. 19-47.
128. Phillipson, O.T. and A.C. Griffiths, *The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat*. Neuroscience, 1985. **16**(2): p. 275-96.
129. Yamadori, T., *Efferent fibers of the habenula and stria medullaris thalami in rats*. Exp Neurol, 1969. **25**(4): p. 541-58.
130. Kim, U., *Topographic commissural and descending projections of the habenula in the rat*. J Comp Neurol, 2009. **513**(2): p. 173-87.
131. Phillipson, O.T., *Afferent projections to the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus: a horseradish peroxidase study in the rat*. J Comp Neurol, 1979. **187**(1): p. 117-43.
132. Bunney, B.S. and G.K. Aghajanian, *The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique*. Brain Res, 1976. **117**(3): p. 423-35.
133. Geisler, S. and D.S. Zahm, *Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substratum for integrative functions*. J Comp Neurol, 2005. **490**(3): p. 270-94.
134. Kaufling, J., et al., *Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat*. J Comp Neurol, 2009. **513**(6): p. 597-621.
135. Omelchenko, N., R. Bell, and S.R. Sesack, *Lateral habenula projections to dopamine and GABA neurons in the rat ventral tegmental area*. Eur J Neurosci, 2009. **30**(7): p. 1239-50.
136. Brinschwitz, K., et al., *Glutamatergic axons from the lateral habenula mainly terminate on GABAergic neurons of the ventral midbrain*. Neuroscience, 2010. **168**(2): p. 463-76.
137. Balcita-Pedicino, J.J., et al., *The inhibitory influence of the lateral habenula on midbrain dopamine cells: ultrastructural evidence for indirect mediation via the rostromedial mesopontine tegmental nucleus*. J Comp Neurol, 2011. **519**(6): p. 1143-64.
138. Aghajanian, G.K. and R.Y. Wang, *Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique*. Brain Res, 1977. **122**(2): p. 229-42.
139. Neckers, L.M., et al., *Substance P afferents from the habenula innervate the dorsal raphe nucleus*. Exp Brain Res, 1979. **37**(3): p. 619-23.
140. Sutherland, R.J. and S. Nakajima, *Self-stimulation of the habenular complex in the rat*. J Comp Physiol Psychol, 1981. **95**(5): p. 781-91.
141. Blander, A. and R.A. Wise, *Anatomical mapping of brain stimulation reward sites in the anterior hypothalamic area: special attention to the stria medullaris*. Brain Res, 1989. **483**(1): p. 12-6.
142. Vachon, M.P. and E. Miliareisis, *Dorsal diencephalic self-stimulation: a movable electrode mapping study*. Behav Neurosci, 1992. **106**(6): p. 981-91.
143. Vachon, M.P. and E. Miliareisis, *Post-stimulation excitability of diencephalic self-stimulation neurons*. Behav Brain Res, 1994. **60**(2): p. 177-82.

144. Morissette, M.C. and S.M. Boye, *Electrolytic lesions of the habenula attenuate brain stimulation reward*. Behav Brain Res, 2008. **187**(1): p. 17-26.
145. Glick, S.D., et al., *18-Methoxycoronaridine acts in the medial habenula and/or interpeduncular nucleus to decrease morphine self-administration in rats*. Eur J Pharmacol, 2006. **537**(1-3): p. 94-8.
146. Glick, S.D., E.M. Sell, and I.M. Maisonneuve, *Brain regions mediating alpha3beta4 nicotinic antagonist effects of 18-MC on methamphetamine and sucrose self-administration*. Eur J Pharmacol, 2008. **599**(1-3): p. 91-5.
147. Friedman, A., et al., *Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior*. Neuropharmacology, 2010. **59**(6): p. 452-9.
148. Muller, R., et al., *Induction of c-fos gene and protein by growth factors precedes activation of c-myc*. Nature, 1984. **312**(5996): p. 716-20.
149. Hunt, G.E. and I.S. McGregor, *Rewarding brain stimulation induces only sparse Fos-like immunoreactivity in dopaminergic neurons*. Neuroscience, 1998. **83**(2): p. 501-15.
150. Arvanitogiannis, A., et al., *Fos expression following self-stimulation of the medial prefrontal cortex*. Behav Brain Res, 2000. **107**(1-2): p. 123-32.
151. Hunt, G.E. and I.S. McGregor, *Contrasting effects of dopamine antagonists and frequency reduction on Fos expression induced by lateral hypothalamic stimulation*. Behav Brain Res, 2002. **132**(2): p. 187-201.
152. Wirtshafter, D., K.E. Asin, and M.R. Pitzer, *Dopamine agonists and stress produce different patterns of Fos-like immunoreactivity in the lateral habenula*. Brain Res, 1994. **633**(1-2): p. 21-6.
153. Wirtshafter, D. and J.C. Krebs, *Interactive effects of stimulation of D1 and D2 dopamine receptors on Fos expression in the lateral habenula*. Brain Res, 1997. **750**(1-2): p. 245-50.
154. Bedard, A.M., et al., *Continuous, but not intermittent, antipsychotic drug delivery intensifies the pursuit of reward cues*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(6): p. 1248-59.
155. Gomita, Y. and C.R. Gallistel, *Effects of reinforcement-blocking doses of pimozide on neural systems driven by rewarding stimulation of the MFB: a 14C-2-deoxyglucose analysis*. Pharmacol Biochem Behav, 1982. **17**(4): p. 841-5.
156. Gallistel, C.R., et al., *Forebrain origins and terminations of the medial forebrain bundle metabolically activated by rewarding stimulation or by reward-blocking doses of pimozide*. J Neurosci, 1985. **5**(5): p. 1246-61.
157. Wechsler, L.R., H.E. Savaki, and L. Sokoloff, *Effects of d- and l-amphetamine on local cerebral glucose utilization in the conscious rat*. J Neurochem, 1979. **32**(1): p. 15-22.
158. Trugman, J.M. and C.L. James, *D1 dopamine agonist and antagonist effects on regional cerebral glucose utilization in rats with intact dopaminergic innervation*. Brain Res, 1993. **607**(1-2): p. 270-4.

159. McCulloch, J., H.E. Savaki, and L. Sokoloff, *Influence of dopaminergic systems on the lateral habenular nucleus of the rat*. Brain Res, 1980. **194**(1): p. 117-24.
160. Carpenter, T.L., T.L. Pazdernik, and B. Levant, *Differences in quinpirole-induced local cerebral glucose utilization between naive and sensitized rats*. Brain Res, 2003. **964**(2): p. 295-301.
161. Trugman, J.M., C.L. James, and G.F. Wooten, *D1/D2 dopamine receptor stimulation by L-dopa. A [14C]-2-deoxyglucose autoradiographic study*. Brain, 1991. **114** (Pt 3)(Pt 3): p. 1429-40.
162. Nudo, R.J. and R.B. Masterton, *Stimulation-induced [14C]2-deoxyglucose labeling of synaptic activity in the central auditory system*. J Comp Neurol, 1986. **245**(4): p. 553-65.
163. Kadakara, M., et al., *Effects of antidromic stimulation of the ventral root on glucose utilization in the ventral horn of the spinal cord in the rat*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(15): p. 5492-5.
164. Heikkila, R.E., et al., *Amphetamine: evaluation of d- and l-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norepinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex*. J Pharmacol Exp Ther, 1975. **194**(1): p. 47-56.
165. Drust, E.G., R.S. Sloviter, and J.D. Connor, *Effect of morphine on 'wet-dog' shakes caused by cerebroventricular injection of serotonin*. Pharmacology, 1979. **18**(6): p. 299-305.
166. Bedard, P. and C. Pycoc, *The 'wet dog shake' behaviour in the rat and 5-hydroxytryptamine [proceedings]*. Br J Pharmacol, 1977. **59**(3): p. 450P-451P.
167. Bedard, P. and C.J. Pycoc, *"Wet-dog" shake behaviour in the rat: a possible quantitative model of central 5-hydroxytryptamine activity*. Neuropharmacology, 1977. **16**(10): p. 663-70.
168. Dawbarn, D., S.K. Long, and C.J. Pycoc, *Increased central 5-hydroxytryptamine receptor mechanisms in rats after chronic neuroleptic treatment*. Br J Pharmacol, 1981. **73**(1): p. 149-56.
169. Kugaya, A., et al., *Effect of interferon-alpha on DOI-induced wet-dog shakes in rats*. J Neural Transm, 1996. **103**(8-9): p. 947-55.
170. Kitamura, Y., et al., *Effects of imipramine and lithium on wet-dog shakes mediated by the 5-HT2A receptor in ACTH-treated rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2002. **72**(1-2): p. 397-402.
171. Gorzalka, B.B., M.N. Hill, and J.C. Sun, *Functional role of the endocannabinoid system and AMPA/kainate receptors in 5-HT2A receptor-mediated wet dog shakes*. Eur J Pharmacol, 2005. **516**(1): p. 28-33.
172. Kawakami, Y., et al., *Effects of monoamine reuptake inhibitors on wet-dog shakes mediated by 5-HT2A receptors in ACTH-treated rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2005. **81**(1): p. 65-70.
173. Kitamura, Y., et al., *The 5-HT1A receptor full agonist, 8-OH-DPAT inhibits ACTH-induced 5-HT2A receptor hyperfunction in rats: involvement of 5-HT1A receptors in the DOI-induced wet-dog shakes in ACTH-treated rats*. Biol Pharm Bull, 2007. **30**(1): p. 117-20.

174. Kitamura, Y., et al., *Increased DOI-induced wet-dog shakes in adrenocorticotrophic hormone-treated rats are not affected by chronic imipramine treatment: possible involvement of enhanced 5-HT(2A)-receptor expression in the frontal cortex.* J Pharmacol Sci, 2008. **106**(1): p. 100-6.
175. Backus, L.I., T. Sharp, and D.G. Grahame-Smith, *Behavioural evidence for a functional interaction between central 5-HT2 and 5-HT1A receptors.* Br J Pharmacol, 1990. **100**(4): p. 793-9.
176. el-Kadi, A.O. and S.I. Sharif, *The role of 5-HT in the expression of morphine withdrawal in mice.* Life Sci, 1995. **57**(5): p. 511-6.
177. Reisine, T.D., et al., *Evidence for a dopaminergic innervation of the cat lateral habenula: its role in controlling serotonin transmission in the basal ganglia.* Brain Res, 1984. **308**(2): p. 281-8.
178. Dickinson, S.L., C.D. Andrews, and G. Curzon, *The effects of lesions produced by 5,7-dihydroxytryptamine on 5-hydroxytryptamine-mediated behaviour induced by amphetamine in large doses in the rat.* Neuropharmacology, 1984. **23**(4): p. 423-9.
179. Thornton, E.W., J.A. Evans, and A. Wickens, *Changes in motor activities induced by microinjections of the selective dopamine agonists LY 171555, quinpirole hydrochloride, and SK&F 38393 into the habenula nucleus.* Pharmacol Biochem Behav, 1987. **26**(3): p. 643-6.
180. Wise, R.A. and M.A. Bozarth, *A psychomotor stimulant theory of addiction.* Psychol Rev, 1987. **94**(4): p. 469-92.
181. Kelley, A.E., A.M. Gauthier, and C.G. Lang, *Amphetamine microinjections into distinct striatal subregions cause dissociable effects on motor and ingestive behavior.* Behav Brain Res, 1989. **35**(1): p. 27-39.
182. Fletcher, P.J., et al., *Injections of D-amphetamine into the ventral pallidum increase locomotor activity and responding for conditioned reward: a comparison with injections into the nucleus accumbens.* Brain Res, 1998. **805**(1-2): p. 29-40.
183. Schildein, S., et al., *Intraaccumbens injections of substance P, morphine and amphetamine: effects on conditioned place preference and behavioral activity.* Brain Res, 1998. **790**(1-2): p. 185-94.
184. Gong, W., et al., *Dopamine D1/D2 agonists injected into nucleus accumbens and ventral pallidum differentially affect locomotor activity depending on site.* Neuroscience, 1999. **93**(4): p. 1349-58.
185. Ikemoto, S., *Ventral striatal anatomy of locomotor activity induced by cocaine, D-amphetamine, dopamine and D1/D2 agonists.* Neuroscience, 2002. **113**(4): p. 939-55.
186. Ikemoto, S. and B.M. Witkin, *Locomotor inhibition induced by procaine injections into the nucleus accumbens core, but not the medial ventral striatum: implication for cocaine-induced locomotion.* Synapse, 2003. **47**(2): p. 117-22.
187. Rouillon, C., J.H. Abaini, and H.N. David, *Prefrontal cortex and basolateral amygdala modulation of dopamine-mediated locomotion in the nucleus accumbens core.* Exp Neurol, 2008. **212**(1): p. 213-7.

188. Gifuni, A.J. and S.M. Boye, *Contribution of the lateral habenula to the locomotor-stimulant and reward-enhancing properties of amphetamine*. submitted, 2011.
189. Pilotte, N.S., et al., *Cocaine withdrawal reduces dopamine transporter binding in the shell of the nucleus accumbens*. *Synapse*, 1996. **22**(1): p. 87-92.
190. Nirenberg, M.J., et al., *The dopamine transporter: comparative ultrastructure of dopaminergic axons in limbic and motor compartments of the nucleus accumbens*. *J Neurosci*, 1997. **17**(18): p. 6899-907.
191. Sellings, L.H. and P.B. Clarke, *Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core*. *J Neurosci*, 2003. **23**(15): p. 6295-303.
192. Ikemoto, S., M. Qin, and Z.H. Liu, *The functional divide for primary reinforcement of D-amphetamine lies between the medial and lateral ventral striatum: is the division of the accumbens core, shell, and olfactory tubercle valid?* *J Neurosci*, 2005. **25**(20): p. 5061-5.
193. Sellings, L.H. and P.B. Clarke, *6-Hydroxydopamine lesions of nucleus accumbens core abolish amphetamine-induced conditioned activity*. *Synapse*, 2006. **59**(6): p. 374-7.
194. Hoebel, B.G., et al., *Self-injection of amphetamine directly into the brain*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1983. **81**(2): p. 158-63.
195. Phillips, G.D., T.W. Robbins, and B.J. Everitt, *Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994. **114**(3): p. 477-85.
196. Phillips, G.D., et al., *Isolation rearing impairs the reinforcing efficacy of intravenous cocaine or intra-accumbens d-amphetamine: impaired response to intra-accumbens D1 and D2/D3 dopamine receptor antagonists*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994. **115**(3): p. 419-29.
197. Carlezon, W.A., Jr., D.P. Devine, and R.A. Wise, *Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995. **122**(2): p. 194-7.
198. Rodd-Henricks, Z.A., et al., *Cocaine is self-administered into the shell but not the core of the nucleus accumbens of Wistar rats*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. **303**(3): p. 1216-26.
199. Shin, R., et al., *Intracranial self-administration of MDMA into the ventral striatum of the rat: differential roles of the nucleus accumbens shell, core, and olfactory tubercle*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008. **198**(2): p. 261-70.
200. David, D.J., et al., *In vivo electrochemical studies of dopamine clearance in subregions of rat nucleus accumbens: differential properties of the core and shell*. *Exp Neurol*, 1998. **153**(2): p. 277-86.
201. Berridge, C.W., et al., *Distribution of dopamine beta-hydroxylase-like immunoreactive fibers within the shell subregion of the nucleus accumbens*. *Synapse*, 1997. **27**(3): p. 230-41.

202. Towell, A., P. Willner, and R. Muscat, *A novel procedure for dissociating the anatomical bases of the behavioral effects of amphetamine*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1987. **28**(3): p. 423-6.
203. Bordi, F. and E. Meller, *Enhanced behavioral stereotypies elicited by intrastriatal injection D1 and D2 dopamine agonists in intact rats*. *Brain Res*, 1989. **504**(2): p. 276-83.
204. Delfs, J.M. and A.E. Kelley, *The role of D1 and D2 dopamine receptors in oral stereotypy induced by dopaminergic stimulation of the ventrolateral striatum*. *Neuroscience*, 1990. **39**(1): p. 59-67.
205. Charntikov, S., et al., *Importance of D1 and D2 receptors in the dorsal caudate-putamen for the locomotor activity and stereotyped behaviors of preweanling rats*. *Neuroscience*, 2011. **183**: p. 121-33.
206. Sesia, T., et al., *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens core and shell: opposite effects on impulsive action*. *Exp Neurol*, 2008. **214**(1): p. 135-9.
207. Sesia, T., et al., *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell increases impulsive behavior and tissue levels of dopamine and serotonin*. *Exp Neurol*, 2010. **225**(2): p. 302-9.
208. Murphy, E.R., et al., *Contrasting effects of selective lesions of nucleus accumbens core or shell on inhibitory control and amphetamine-induced impulsive behaviour*. *Eur J Neurosci*, 2008. **28**(2): p. 353-63.
209. Loweth, J.A., et al., *The PKC inhibitor Ro31-8220 blocks acute amphetamine-induced dopamine overflow in the nucleus accumbens*. *Neurosci Lett*, 2009. **455**(2): p. 88-92.
210. Ito, R., T.W. Robbins, and B.J. Everitt, *Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell*. *Nat Neurosci*, 2004. **7**(4): p. 389-97.
211. Haber, S.N., J.L. Fudge, and N.R. McFarland, *Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum*. *J Neurosci*, 2000. **20**(6): p. 2369-82.
212. Hernandez, G., et al., *Predictable and unpredictable rewards produce similar changes in dopamine tone*. *Behav Neurosci*, 2007. **121**(5): p. 887-95.
213. Hernandez, G. and P. Shizgal, *Dynamic changes in dopamine tone during self-stimulation of the ventral tegmental area in rats*. *Behav Brain Res*, 2009. **198**(1): p. 91-7.
214. Beyene, M., R.M. Carelli, and R.M. Wightman, *Cue-evoked dopamine release in the nucleus accumbens shell tracks reinforcer magnitude during intracranial self-stimulation*. *Neuroscience*, 2010. **169**(4): p. 1682-8.
215. Konkle, A.T. and C. Bielajew, *Tracing the neuroanatomical profiles of reward pathways with markers of neuronal activation*. *Rev Neurosci*, 2004. **15**(6): p. 383-414.
216. Engber, T.M., et al., *Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil*. *Neurosci Lett*, 1998. **241**(2-3): p. 95-8.

217. Engber, T.M., et al., *Excitatory amino acid receptor antagonists modify regional cerebral metabolic responses to levodopa in 6-hydroxydopamine-lesioned rats*. Neuroscience, 1994. **59**(2): p. 389-99.
218. Kowski, A.B., R.W. Veh, and T. Weiss, *Dopaminergic activation excites rat lateral habenular neurons in vivo*. Neuroscience, 2009. **161**(4): p. 1154-65.
219. Bunney, B.S., G.K. Aghajanian, and R.H. Roth, *Comparison of effects of L-dopa, amphetamine and apomorphine on firing rate of rat dopaminergic neurones*. Nat New Biol, 1973. **245**(143): p. 123-5.
220. Goldstein, J.M., et al., *D-2 dopamine antagonist-like effects of SCH 23390 on A9 and A10 dopamine neurons*. Life Sci, 1987. **40**(11): p. 1039-44.
221. Kelland, M.D., A.S. Freeman, and L.A. Chiodo, *SKF 38393 alters the rate-dependent D2-mediated inhibition of nigrostriatal but not mesoaccumbens dopamine neurons*. Synapse, 1988. **2**(4): p. 416-23.
222. Kelland, M.D., et al., *Effects of (+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine on midbrain dopamine neurons: an electrophysiological study*. J Pharmacol Exp Ther, 1990. **255**(1): p. 276-84.
223. Bunney, B.S., et al., *Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity*. J Pharmacol Exp Ther, 1973. **185**(3): p. 560-71.
224. Kita, J.M., et al., *Paradoxical modulation of short-term facilitation of dopamine release by dopamine autoreceptors*. J Neurochem, 2007. **102**(4): p. 1115-24.
225. Ding, Z.M., et al., *Differential effects of dopamine D2 and GABA(A) receptor antagonists on dopamine neurons between the anterior and posterior ventral tegmental area of female Wistar rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2009. **92**(3): p. 404-12.
226. Onali, P., et al., *SCH 23390, a selective D1 dopamine receptor blocker, enhances the firing rate of nigral dopaminergic neurons but fails to activate striatal tyrosine hydroxylase*. Brain Res, 1985. **340**(1): p. 1-7.
227. Reisine, T.D., et al., *Involvement of lateral habenula-dorsal raphe neurons in the differential regulation of striatal and nigral serotonergic transmission cats*. J Neurosci, 1982. **2**(8): p. 1062-71.
228. Kalen, P., et al., *Regulation of striatal serotonin release by the lateral habenula-dorsal raphe pathway in the rat as demonstrated by in vivo microdialysis: role of excitatory amino acids and GABA*. Brain Res, 1989. **492**(1-2): p. 187-202.
229. Paris, J.M. and K.A. Cunningham, *Habenula lesions decrease the responsiveness of dorsal raphe serotonin neurons to cocaine*. Pharmacol Biochem Behav, 1994. **49**(3): p. 555-60.
230. Gervais, J. and C. Rouillard, *Dorsal raphe stimulation differentially modulates dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and substantia nigra*. Synapse, 2000. **35**(4): p. 281-91.
231. Abdallah, L., et al., *Impact of serotonin 2C receptor null mutation on physiology and behavior associated with nigrostriatal dopamine pathway function*. J Neurosci, 2009. **29**(25): p. 8156-65.

232. Blackburn, T.P., K. Suzuki, and C.R. Ashby, Jr., *The acute and chronic administration of the 5-HT(2B/2C) receptor antagonist SB-200646A significantly alters the activity of spontaneously active midbrain dopamine neurons in the rat: An in vivo extracellular single cell study*. Synapse, 2006. **59**(8): p. 502-12.
233. Di Giovanni, G., et al., *Selective blockade of serotonin-2C/2B receptors enhances mesolimbic and mesostriatal dopaminergic function: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study*. Neuroscience, 1999. **91**(2): p. 587-97.
234. Navailles, S., et al., *Differential regulation of the mesoaccumbens dopamine circuit by serotonin_{2C} receptors in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study with cocaine*. Neuropsychopharmacology, 2008. **33**(2): p. 237-46.
235. Katsidoni, V., K. Apazoglou, and G. Panagis, *Role of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors on brain stimulation reward and the reward-facilitating effect of cocaine*. Psychopharmacology (Berl), 2011. **213**(2-3): p. 337-54.
236. Marcangione, C. and P.P. Rompre, *Topographical Fos induction within the ventral midbrain and projection sites following self-stimulation of the posterior mesencephalon*. Neuroscience, 2008. **154**(4): p. 1227-41.
237. Carr, K.D., et al., *Effects of the D(3) dopamine receptor antagonist, U99194A, on brain stimulation and d-amphetamine reward, motor activity, and c-fos expression in ad libitum fed and food-restricted rats*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **163**(1): p. 76-84.
238. Zahm, D.S., et al., *Fos after single and repeated self-administration of cocaine and saline in the rat: emphasis on the Basal forebrain and recalibration of expression*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(2): p. 445-63.
239. Robertson, G.S. and M. Jian, *D1 and D2 dopamine receptors differentially increase Fos-like immunoreactivity in accumbal projections to the ventral pallidum and midbrain*. Neuroscience, 1995. **64**(4): p. 1019-34.