

Université de Montréal

Effets de l'auto-induction d'émotions
sur un indice de la synthèse de sérotonine

par

Elisabeth Perreau-Linck

Programme de Sciences neurologiques
Département de Physiologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Sciences neurologiques

Août 2004

© Elisabeth Perreau-Linck, 2004



W

4

U58

2005

V.031

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Effets de l'auto-induction d'émotions
sur un indice de la synthèse de sérotonine**

présenté par:

Elisabeth Perreau-Linck

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Pierre Rainville

président-rapporteur

Mario Beauregard

directeur de recherche

Pascal Belin

membre du jury

RÉSUMÉ / ABSTRACT

Résumé

Le corps de recherche actuel sur le système de neurotransmission à sérotonine tend à montrer le lien étroit entre ce neurotransmetteur et les émotions. Une altération du système sérotoninergique est observée dans divers troubles affectifs, dont la dépression majeure. Un déséquilibre du système provoqué en laboratoire s'accompagne d'une baisse transitoire de l'humeur chez des individus sains ou d'une récurrence transitoire de symptômes dépressifs chez des patients déprimés en rémission. Le développement récent d'une nouvelle sonde radioactive utilisée en tomographie par émissions de positons (TEP), ^{11}C - α -methyl-L-tryptophane (α -MTrp), analogue synthétique du précurseur de la sérotonine, permet depuis peu d'étudier un indice de la synthèse de sérotonine *in vivo* chez l'homme. Ainsi, l'étude rapportée dans ce mémoire a été menée dans le but d'investiguer l'implication de la sérotonine dans la neurobiologie des émotions normales grâce à un paradigme d'activation émotionnelle. Nous avons montré que l'auto-induction de deux émotions primaires distinctes, telles que la tristesse et la joie, avait un effet différentiel sur la neurotransmission de la sérotonine.

Mots clés: tomographie par émissions de positon (TEP), sérotonine, émotions, tristesse, joie.

Abstract

Current research on the serotonin neurotransmitter system tends to show a link between serotonin and emotions. An alteration of the serotonergic system is observed in an array of clinical disorders, including major depression. An imbalance of the system induced in laboratory settings is accompanied by a transient lowering of mood in healthy individuals or by a transient recurrence of depressive symptoms in remitted major depression patients. The recent development of a new radioactive probe used in Positron Emission Tomography (PET), ^{11}C - α -methyl-L-tryptophan (α -MTrp), a synthetic analog of the serotonin precursor, now enables the study of an index of serotonin synthesis *in vivo* in humans. Thus, the study reported in this thesis was conducted with the aim to investigate the implication of serotonin in the neurobiology of normal emotions using an emotional activation paradigm. We have shown that two distinct self-induced primary emotions, such as sadness and happiness, had a differential effect on serotonin neurotransmission.

Key words: Positron emission tomography (PET), serotonin, emotions, sadness, happiness.

TABLE DES MATIÈRES

PAGE TITRE.....	i
IDENTIFICATION DU JURY.....	ii
RÉSUMÉ / ABSTRACT.....	iii
Version française.....	iv
Version anglaise.....	v
TABLE DES MATIÈRES.....	vi
LISTES DES TABLEAUX, FIGURES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Listes des sigles et abréviations.....	xii
DÉDICACE.....	xiii
REMERCIEMENTS.....	xv
INTRODUCTION.....	1
LE SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE.....	3
A. L'anatomie du système sérotoninergique.....	3
1. Le groupe rostral des noyaux du raphé.....	3
1.1. Les noyaux.....	3
1.2. Les systèmes de projections afférentes et efférentes.....	3
2. Le groupe caudal des noyaux du raphé.....	5
2.1. Les noyaux.....	5
2.2. Les systèmes de projections afférentes et efférentes.....	6
B. La physiologie du système à sérotonine.....	7
1. Les mécanismes de synthèse de la sérotonine.....	7
2. Libération, recapture et action de la sérotonine.....	8
3. Le contrôle de la synthèse de la sérotonine.....	9
LE SYSTÈME À SÉROTONINE ET L'HUMEUR.....	9
1. Les transporteurs membranaires à la 5-HT comme cibles des anti-dépresseurs.....	10
2. La disponibilité du tryptophane.....	11
3. La déplétion aigue de tryptophane et l'humeur.....	12

3.1. Les effets de la DAT chez des sujets sains.....	12
3.2. Les effets de la DAT chez des patients déprimés.....	13
L'IMAGERIE CÉRÉBRALE ET LE SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE...	14
1. La méthode de l' α -méthyl-tryptophane.....	15
2. Les études TEP- α -MTrp.....	17
OBJECTIF ET HYPOTHÈSE.....	21
ARTICLE: <i>In-vivo</i> measurements of brain serotonin synthesis capacity during self-induced sadness and happiness in healthy volunteers.....	22
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	62
RÉFÉRENCES.....	69

LISTES DES TABLEAUX, FIGURES, SIGLES ET
ABRÉVIATIONS

Liste des tableaux

Tableau 1.....	51
Tableau 2.....	52
Tableau 3.....	53
Tableau 4.....	54
Tableau 5.....	55
Tableau 6.....	56
Tableau 7.....	57
Tableau 8.....	58
Tableau 9.....	59

Liste des figures

Figure 1.....	60
Figure 2.....	61

Liste des sigles et abréviations

AAC	=	Acide aminé compétiteur
AANL	=	Acide aminé neutre large
ANOVA	=	<i>Analysis of variance</i>
BA	=	<i>Brodman area</i>
BOLD	=	<i>Blood-oxygen level-dependent</i>
¹¹ C- α MT	=	<i>¹¹C-αmethyl-L-tryptophan</i>
DAT	=	Déplétion aigue de tryptophane
DSCr	=	Débit sanguin cérébral régional
ECT	=	<i>Electroconvulsive therapy</i>
FWHM	=	<i>Full width at half maximum</i>
IRMf	=	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISRS	=	Inhibiteur sélective de la recapture de sérotonine
K*	=	Constant de la recapture irréversible de l' α -méthyl-tryptophane
MDD	=	<i>Major depressive disorder</i>
OFC	=	<i>Orbitofrontal cortex</i>
PET	=	<i>Positron emission tomography</i>
POMS	=	<i>Profile of mood state</i>
rCBF	=	<i>Regional cerebral blood flow</i>
rCMGlu	=	<i>Regional glucose metabolism</i>
SD	=	<i>Standard deviation</i>
SPM	=	<i>Statistical parametric mapping</i>
SSC	=	<i>Serotonin synthesis capacity</i>
SSRI	=	<i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i>
TD	=	<i>Tryptophan depletion</i>
TEP	=	Tomographie par émission de positons
Trp	=	Tryptophane / <i>Tryptophan</i>
VAMS	=	<i>Visual analog mood scale</i>
α - MTrp	=	α -méthyl-tryptophane
5-HIAA	=	Acide 5-hydroxyindoleacétique
5-HT	=	Sérotonine / <i>serotonin</i>

DÉDICACE

*Aux Docteurs Paul et Marleine Linck,
mes grands-parents tant aimés,
qui seraient fières du
travail de leur
petite-fille.*

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Dr Mario Beauregard, qui a su m'encadrer et me diriger avec professionnalisme tout au long de ma maîtrise. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné un projet de recherche aussi fascinant.

Je tiens également à remercier le Dr Chawki Benkelfat, qui m'a reçue au sein de son laboratoire dans le département de psychiatrie de l'Université McGill, pour réaliser mon projet de recherche. Mon expérience dans ce laboratoire aura été très enrichissante, merci à tous les étudiants pour leur accueil fantastique. Un grand merci aux Docteurs Marco Leyton et Simon Young, qui m'ont soutenue de façon subtile et généreuse bien que je ne sois pas une de leurs étudiantes. Enfin, last but not least, merci à toi Paul, sans qui j'en serais encore à déchiffrer les premières pages du manuel SPM!

Je désire exprimer ma reconnaissance envers le personnel de l'unité TEP du Centre d'imagerie cérébrale McConnell, Institut Neurologique de Montréal, dont l'efficacité et la bonne humeur ont rendu mon travail très agréable.

J'aimerais aussi remercier le Dr Pierre Rainville, le Dr Pascal Belin et le Dr Mario Beauregard, pour avoir accepté de faire partie du jury d'évaluation de ce mémoire.

Je tiens finalement à remercier mes amis, mes soeurs et ma mère pour leur soutien infailible tout au long de ces deux années. Merci.

INTRODUCTION

Le système sérotoninergique est le plus étendu des systèmes à neurotransmission étudiés dans le cerveau humain. Bien que les corps cellulaires des neurones à sérotonine soient restreints à des amas de cellules dans le tronc cérébral, les projections de ces neurones innervent presque toutes les régions du cerveau. Des milliards de neurones que comprend le système nerveux central, les neurones à sérotonine se comptent par milliers. Toutefois, l'influence de ce système va au-delà de sa faible représentation numérique. Jacobs et Azmitia (1992) estiment, par extrapolation, que chaque projection sérotoninergique vers le cortex serait responsable de 5×10^5 varicosités et qu'une terminaison sur cinq cents serait sérotoninergique dans le cortex du rat. La profusion des projections de ce système lui confère un degré de complexité très élevé, qui transparaît dans les nombreuses implications de la sérotonine dans le cerveau humain. Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons plus spécifiquement au rôle de la sérotonine dans l'humeur. Afin que le lecteur puisse apprécier au mieux l'intérêt que porte la communauté scientifique, et psychiatrique plus particulièrement, à ce neurotransmetteur, je lui propose de le guider à travers l'anatomie et la physiologie du système à sérotonine, puis dans les méandres de la recherche qui s'intéresse aux effets des altérations du système sur l'humeur chez des patients déprimés ou chez des sujets sains. Pour finir nous nous intéresserons à une technique d'imagerie cérébrale qui permet de mesurer un indice de la synthèse de sérotonine in vivo chez l'homme, à savoir l'utilisation du traceur ^{11}C - α -methyl-L-tryptophane en tomographie par émissions de positons.

Le système sérotoninergique

A. L'anatomie du système sérotoninergique

Les corps cellulaires des neurones à sérotonine se localisent dans la région médiane du tronc cérébral et sont les principaux constituants des noyaux du raphé. Ces noyaux contiennent une population hétérogène de neurones, tant sur le plan morphologique que sur le plan neurochimique.

1. Le groupe rostral des noyaux du raphé

1.1. Les noyaux

Le groupe rostral des noyaux du raphé se localise entre le mésencéphale et le pons et représentent 85% des neurones à sérotonine du cerveau. Trois noyaux constituent cet ensemble: le *noyau linéaire caudal*, qui est le plus rostral des noyaux, le *noyau raphé dorsal* qui s'étend du noyau oculomoteur à la mi-hauteur du pons, et le *noyau raphé médian* qui se situe entre la limite caudale de la décussation du pédoncule cérébelleux supérieur et le niveau du noyau moteur trigéminal (Hornung, 2003). Outre des neurones à sérotonine, la région rostrale du noyau raphé dorsal comprend des neurones catécolaminergiques, des neurones contenant de la substance P et des neurones à co-localisation sérotonine-substance P (Baker et al., 1991). La proportion des neurones à sérotonine est plus importante dans la région du noyau raphé médian et peu de neurones contiennent de la substance P (Baker et al., 1991).

1.2. Les systèmes de projections afférentes et efférentes

Malgré l'importance reconnue du système sérotoninergique dans un grand nombre de troubles cliniques humains, l'étude anatomique des projections de ce système manque dramatiquement chez l'homme. Dans l'attente du

développement de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale permettant l'étude spécifique des voies d'un système donné, nous allons fonder notre exploration des projections des noyaux médians et dorsaux du raphé sur des études animales. Les neurones constituant le noyau linéaire caudal sont dix fois moins nombreux que dans les deux autres noyaux (Hornung, 2003) et ne se retrouvent pas dans l'étude des projections des noyaux supérieurs du raphé.

Les afférences du noyau médian du raphé chez le rat prennent leurs origines dans les structures limbiques du cerveau antérieur, tel que l'habenula latérale, la stria terminalis, les régions pré optiques latérales et médiales, les noyaux inter pédonculaires, les noyaux dorso-latéraux et ventraux du tegmentum, la substance noire, la substance grise périaqueducale, le septum médian, la bande diagonal de Broca, le cortex cingulaire, le noyau central de l'amygdale, le pallidum ventral, et les noyaux hypothalamiques (Behzadi et al., 1990). Le noyau dorsal du raphé reçoit ses afférences des mêmes régions du cerveau antérieur cité pour le noyau médian du raphé, complété par des projections issues des cortex orbitales et insulaires, du claustrum, du tuber cinereum et du noyau arqué (Peyron et al., 1997). Selon Lee et collègues (2003) le cortex préfrontal médian fournit les principales afférences aux noyaux dorsaux du raphé et ces projections, ainsi que certaines fibres provenant de noyaux hypothalamiques et du tegmentum dorso-latéral, sont de types glutamatergiques.

Les projections du groupe rostral des noyaux du raphé forment principalement deux faisceaux ascendants: l'un se projette à travers la capsule interne dans le cortex cérébral latéral et l'autre fait partie du faisceau médian du cerveau antérieur (medial forebrain bundle). Ce dernier innerve l'hypothalamus, la base du cerveau antérieur et l'amygdale, puis remonte vers le cortex cingulaire pour se terminer dans le cortex cérébral médial et l'hippocampe (Hornung, 2003). Les travaux de Vertes et collaborateurs (1991, 1999) ont montré que les projections issues des noyaux dorsaux se terminent préférentiellement dans le cortex et celles issues des noyaux médians du raphé se terminent majoritairement dans des structures sous-corticales médianes ou

paramédianes. De plus, des études d'immunocytochimie chez le singe ont permis de cartographier la distribution des terminaisons sérotoninergiques, qui montrent les patrons d'innervation suivants: 1) au niveau des structures sous-corticales, les noyaux thalamiques associés aux structures limbiques et sensorielles sont les plus innervés, ainsi que la région ventro-latérale du noyau caudé, et 2) au niveau du télencéphale, les plus importants taux d'innervation se trouvent dans les cortex limbiques (lobe temporal, amygdale, et hippocampe) et sensoriels (fissure calcarine, gyrus temporal supérieur, gyrus post-central, noyau amygdalien et cortex entorhinal), alors que le taux le plus faible se trouve dans la région motrice du lobe frontal, à l'exception du gyrus rectus (Jacobs et Azmitia, 1992). En plus de leurs projections ascendantes, les noyaux supérieurs du raphé envoient les fibres vers les colliculi supérieurs, le cervelet, la moelle épinière et ils s'innervent réciproquement (Hornung, 2003).

2. Le groupe caudal des noyaux du raphé

2.1. Les noyaux

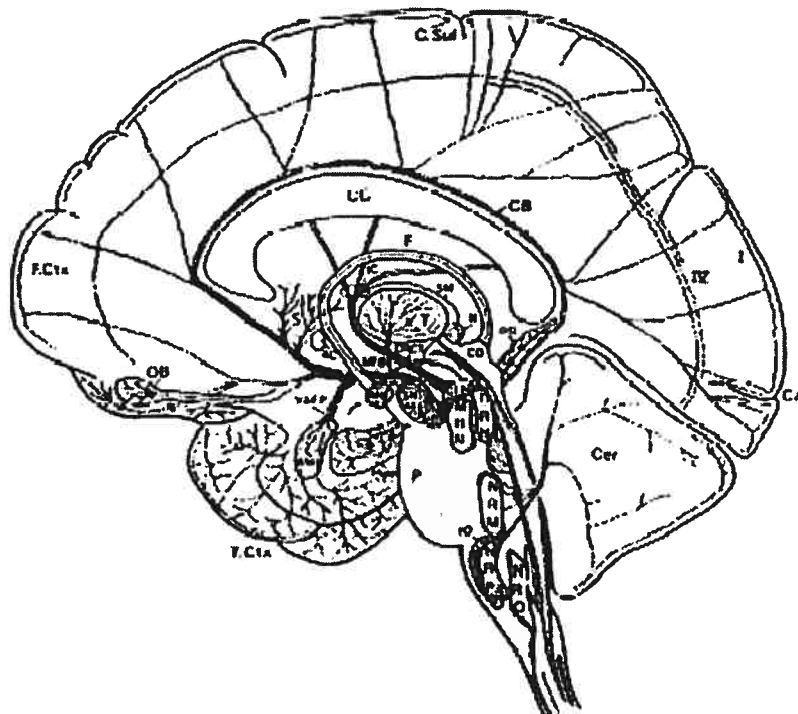
Cet ensemble de neurones représente 15% de la population totale des neurones à sérotonine du cerveau et se situe entre le pons caudal et la moelle épinière. Ce groupe se divise en trois noyaux et un amas de cellules dans la formation réticulée latérale: le *noyau magnus du raphé* qui se situe sur la ligne médiane de la protubérance, au-dessus du lemniscus médian au niveau du noyau de la face, le *noyau raphé obscurus* qui s'étend le long de la moitié dorsale du bulbe rachidien, au bord de la ligne médiane, et le *noyau raphé pallidus* qui se localise entre les pyramides bulbaires et constitue le plus petit noyau du raphé, avec environ 1000 neurones (Hornung, 2003). Des neurones non sérotoninergiques sont présents dans ces noyaux, tel que des neurones à substance P, et il y a présence de co-localisation sérotonine-substance P (Hornung, 2003).

2.2. Les systèmes de projections afférentes et efférentes

Les afférences des noyaux inférieurs du raphé proviennent principalement de la région de l'hypothalamus et la substance grise périaqueducale, et secondairement des régions pré-optiques, de la formation réticulée, de la stria terminalis, du noyau central de l'amygdale, de l'habenula, et des cortex précentraux, insulaires et périrhinaux (Hermann et al., 1997). Elles sont majoritairement de type catécholaminergiques (Hornung, 2003).

Les projections efférentes des noyaux caudaux du raphé se font vers les noyaux moteurs viscéraux et sensitifs et dans la formation réticulée latérale du tronc cérébral. Les fibres descendent dans la moelle épinière via deux faisceaux: un faisceau dorso-latéral issu principalement du noyau magnus et qui se termine sur la corne dorsale de la moelle, et un faisceau ventro-médial issu des noyaux raphé obscurus et pallidus et qui se projette sur la corne ventrale de la moelle (Hornung, 2003).

Illustration des projections du système sérotoninergique



Jacobs et Azmitia, Psychological Reviews, 1992

B. La physiologie du système à sérotonine

La sérotonine (5-HT) est une molécule présente dans différents types de cellules, dont les neurones. Ce composé ne pouvant pas traverser la barrière hémato-encéphalique, il est nécessaire aux neurones de posséder un système de synthèse propre. Cette capacité de synthèse caractérise les neurones sérotoninergiques.

1. Les mécanismes de synthèse de la sérotonine

Le précurseur de la 5-HT est un acide aminé essentiel, le L-tryptophane (Trp). Son apport à l'organisme est assuré par l'alimentation et sa concentration varie selon un rythme circadien (Cooper et al., 2003). L'entrée du Trp dans les neurones à sérotonine se fait grâce à un transport actif réalisé par un transporteur non spécifique aux acides aminés, ce qui induit une compétition entre acides aminés pour l'entrée dans la cellule (Cooper et al., 2003). Ainsi l'intégration du Trp dans les neurones, et donc la synthèse de 5-HT, va être influencée par le régime alimentaire de l'individu et la concentration des autres compétiteurs du transporteur membranaire.

La première étape de formation de la 5-HT est une hydroxylation du Trp en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase. Cette enzyme de synthèse se trouve en faible concentration dans le cerveau et exclusivement dans les neurones à sérotonine. L'activité de la tryptophane hydroxylase requiert de l'oxygène moléculaire, ainsi qu'un cofacteur et une substance stabilisatrice, et elle reste insaturée par des concentrations normales en Trp (Cooper et al., 2003).

Le 5-hydroxytryptophane va rapidement être métabolisé en 5-hydroxytryptamine ou sérotonine, par une enzyme non spécifique, la décarboxylase des acides aminés aromatiques (Cooper et al., 2003). Si la 5-HT n'est pas protégée par des protéines du cytosol, elle sera dégradée par une monoamine oxydase en acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) puis éliminée

dans le liquide céphalo-rachidien (Diksic et al., 1990). La synthèse de 5-HT peut avoir lieu au niveau du corps cellulaire ou des terminaisons synaptiques des neurones sérotoninergiques.

2. Libération, recapture et action de la sérotonine

La 5-HT est principalement stockée dans des vésicules présynaptiques et libérée par un mécanisme de neurotransmission vésiculaire calcium dépendant. Une faible proportion de la 5-HT peut être libérée par les transporteurs membranaires par diffusion d'un gradient sodique (Azmitia et Whitaker- Azmitia, 1995).

Le principal mécanisme de terminaison de l'action de la 5-HT dans la synapse est la recapture de la 5-HT par le neurone (Cooper et al., 2003). Une fois libérée, la 5-HT peut agir soit sur les neurones avoisinants, soit diffuser et agir sur des neurones plus éloignés du site de libération, ou encore agir sur un autorécepteur et engendrer une recapture à travers des transporteurs membranaires.

L'action de la 5-HT sur les cellules cibles dépend du type de récepteurs activés et de leurs mécanismes effecteurs (Aghajanian GK, 1995). Il existe une quinzaine de récepteurs à la sérotonine, organisés en 7 familles dont certaines possèdent des sous- types, comme par exemples la famille des récepteur 5-HT₁ qui comprend 5 types de récepteurs (A, B, C, E, et F) (Lanfumeu & Hamon, 2004). La famille des récepteurs 5-HT₁ est couplée à des protéines G et exerce un effet inhibiteur alors que les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄ et la famille des récepteurs 5-HT₂ sont liés à des canaux potassiques ou cationiques et exercent un effet facilitateur (Aghajanian GK, 1995). L'effet prédominant du système à sérotonine est un effet d'inhibition, attribué en grande partie aux récepteurs 5-HT_{1A} (Jacobs et Azmitia, 1992; Cooper et al., 2003) et son effet excitateur/modulateur se situe principalement dans le tronc cérébral et la moelle épinière (Jacobs et Azmitia, 1992).

3. Le contrôle de la synthèse de la sérotonine

Cooper et collaborateurs (2003) soulèvent le problème du manque d'information concernant la régulation de la synthèse du neurotransmetteur, qui n'est pas affectée par les concentrations des différents métabolites issus de cette synthèse et donc ne semble pas posséder de boucle de rétrocontrôle. Comme nous l'avons vu précédemment, le métabolisme de la 5-HT est tributaire de l'apport aux neurones sérotoninergiques du Trp et de son accès au transporteur membranaire. De plus, l'activité de la tryptophane hydroxylase est dépendante de la présence de co-facteurs et de son substrat, le tryptophane. Ainsi Cooper et collaborateurs (2003) suggèrent deux mécanismes possibles de contrôle: l'un en rapport avec l'accessibilité des divers éléments essentiels à la synthèse de la 5-HT, et l'autre en rapport avec des propriétés plus subtiles de contrôle reliées à l'activité cérébrale, telles que des modifications physiques des enzymes de synthèses en fonction de l'activité du cerveau. Un troisième mécanisme, sans doute plus général mais qui renvoie au second cité par Cooper et ses collègues, pourrait être le couplage « synthèse-sécrétion » nécessaire entre la libération du neurotransmetteur et sa synthèse pour maintenir l'homéostasie du neurotransmetteur (Finlay et Zigmond, 1995).

Le système à sérotonine et l'humeur

L'intérêt pour la sérotonine dans les troubles affectifs date des premières observations faites dans les années 50 et 60 montrant que les agents chimiques qui augmentent la transmission synaptique des neurotransmetteurs monoaminergiques étaient des anti-dépresseurs efficaces. Depuis lors, les études physiologiques et pharmacologiques du système sérotoninergique ont permis d'apporter de nouveaux indices en faveur du rôle de la sérotonine dans un grand nombre de troubles cliniques, et notamment dans les troubles affectifs

tels que la dépression. Cette accumulation de données a mené à la formulation de l'hypothèse sérotoninergique de la dépression majeure (Maes et Meltzer, 1995). Cette hypothèse postule qu'un déficit relatif ou absolu de la neurotransmission de la sérotonine dans les circuits neuronaux sous-tendant l'humeur, serait un facteur de vulnérabilité au développement d'une dépression majeure. Une altération de la neurotransmission sérotoninergique peut résulter d'une dysfonction à un ou plusieurs des niveaux de la transmission, soit: la disponibilité du précurseur de la sérotonine, le Trp; la synthèse, le stockage et la libération de 5-HT; la recapture du neurotransmetteur une fois libéré; ou bien encore d'une dysfonction des récepteurs post-synaptiques. Compte tenu de l'immensité du corps des recherches que peuvent générer tant de possibilités, nous allons exemplifier, dans le cadre de ce mémoire, l'implication de la sérotonine dans la régulation de l'humeur par trois des indices psychopharmacologiques qui lient sérotonine et humeur.

1. Les transporteurs membranaires à la 5-HT comme cibles des anti-dépresseurs

À l'heure actuelle les anti-dépresseurs les plus utilisés ont une action antagoniste sur les transporteurs de la 5-HT (classe appelée les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ISRS). Ces transporteurs sont des protéines situées dans les membranes présynaptiques des neurones sérotoninergiques. La liaison d'une molécule de 5-HT active la recapture de la 5-HT extracellulaire, et ce transport représente le mécanisme principal de la terminaison de l'action du neurotransmetteur. L'action antagoniste des ISRS va induire une inhibition de la recapture de la 5-HT et ainsi prolonger la disponibilité du neurotransmetteur dans l'espace extracellulaire (Barker et Blakely, 1995).

Les principaux effets connus des anti-dépresseurs montrent une rémission des symptômes dépressifs, dont une élévation de l'humeur (Vaswani et al., 2003). Toutefois, les effets thérapeutiques bénéfiques des ISRS ne se

limitent pas au traitement de la dépression, mais se ressentent aussi dans une multitude de troubles cliniques tels que les troubles obsessionnels compulsifs, de paniques, prémenstruels, de boulimies nerveuses, autistiques, et diabétiques (Heninger, 1995). Heninger (1995) se plaît à comparer le système sérotoninergique à un caméléon tellement la diversité des réponses aux ISRS est grande et change en fonction de la pathologie traitée.

2. La disponibilité du tryptophane

La quantité de tryptophane (Trp) totale ou libre et la proportion de Trp par rapport à la somme des acides aminés compétiteurs (AAC) pour des mécanismes de transports vers le compartiment cérébral, fournissent des mesures de la quantité de Trp disponible dans le cerveau et reflètent la disponibilité du précurseur pour la synthèse de sérotonine. Les patients présentant des épisodes de dépression majeure montrent une concentration plasmatique de Trp significativement inférieure à des patients avec une dépression mineure ou des sujets contrôles, et ce même suite à l'absorption d'une dose de Trp orale ou intraveineuse (Maes et Meltzer, 1995). Les auteurs suggèrent que la faible concentration de Trp est reliée à la disponibilité du Trp et non à une augmentation de la concentration des AAC et proposent, à la lumière de travaux sur les voies de synthèse de la kynurénine (acide aminé dérivé du Trp), qu'une des hypothèses possibles pour expliquer cette diminution serait liée à une augmentation du métabolisme du Trp par le foie (Maes et Meltzer, 1995).

Une autre démonstration élégante du rapport entre des symptômes dépressifs et la concentration en Trp, est l'étude de Capuron et collègues (2002). Ils ont mesuré la concentration de Trp et le ratio Trp/AAC chez seize patients cancéreux au cours d'une immunothérapie aux cytokines, traitement connu en oncologie pour induire une dépression secondaire chez les patients traités. Leurs résultats ont montré une corrélation négative entre la concentration de Trp et la sévérité des symptômes dépressifs (Capuron et al., 2002).

Ces observations empiriques du lien entre le Trp et l'humeur ont mené au développement d'un modèle d'étude sur l'effet de la manipulation expérimentale du Trp sur l'humeur, à savoir la déplétion aigue de tryptophane (DAT).

3. La déplétion aigue de tryptophane et l'humeur

La DAT a pour effet de diminuer le taux de synthèse de sérotonine par le biais d'une manipulation de l'apport de Trp au sujet (Riedel et al., 2002, Young et Leyton, 2002). L'ingestion d'un mélange à concentration importante d'acides aminés larges mais dépourvu de Trp, engendre la synthèse de protéines et par conséquent la diminution du Trp plasmatique. De plus, puisque le Trp est en compétition avec les acides aminés neutres larges (AANL) pour le transport à travers la barrière hémato-encéphalique et que le rapport Trp/AANL est faible, la quantité de Trp traversant vers le compartiment cérébral sera largement diminuée (Riedel et al., 2002). Chez l'humain, l'ingestion de 50-100g d'acides aminés dépourvus de Trp réduit en 4 à 6 heures le niveau de Trp plasmatique de 75-90% (Young et al., 1985), et celui de l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA), produit final de la dégradation de la 5-HT, de 34% (Booij et al., 2003).

3.1. Les effets de la DAT chez des sujets sains

Les premiers effets comportementaux de la DAT rapportés dans la littérature furent une baisse transitoire de l'humeur chez de jeunes hommes sains (Young et al., 1985). Toutefois, deux analyses récentes des études faites employant la DAT ont révélé une réplification de ces résultats dans seulement la moitié des études (Booij et al, 2003; Young et Leyton, 2002). Les caractéristiques de la population testée représentent les principaux déterminants de l'effet de la DAT et à l'heure actuelle deux déterminants peuvent être retenus (Young et Leyton, 2002). Le sexe de l'individu testé est un premier facteur de

réponse à la déplétion de tryptophane. Les femmes normales, sans histoire personnelle ou familiale de troubles affectifs, ont tendance à montrer une baisse de l'humeur après ingestion d'un mélange dépourvu de Trp, contrairement à un groupe d'homme équivalent (Ellenbogen et al., 1996). Un autre facteur sensibilisant la réponse à la DAT est le patrimoine génétique de l'individu. Les hommes sains, sans histoire passée de troubles psychiatriques mais avec une histoire familiale multi-générationnelle de troubles affectifs, comparés à un groupe d'hommes avec une histoire personnelle et familiale négative, répondent à la DAT par une baisse de l'humeur (Benkelfat et al., 1994). Ainsi la diminution du taux de Trp a un effet négatif sur l'humeur de sujets sains présentant une prédisposition au développement de troubles affectifs.

3.2. Les effets de la DAT chez des patients déprimés

L'équipe du Dr Delgado a été la première à tester l'effet de la déplétion aiguë de tryptophane chez des sujets dépressifs (Delgado et al., 1990). Vingt et un patients précédemment diagnostiqués avec une dépression selon le DSM-III-R, dont dix-huit femmes, ont participé à une étude de DAT alors qu'ils étaient en rémission sous anti-dépresseurs. Quatorze des sujets ont vécu une rechute transitoire de leurs symptômes dépressifs suite à l'ingestion du mélange dépourvu de Trp, avec un retour progressif à leur état de rémission dans les 24 à 48 heures suivant le traitement.

Les études subséquentes ont montré, au même titre que les études chez les sujets sains, que l'effet de la DAT chez des patients déprimés n'est pas équivalent pour tous. Les patients en rémission récente traités avec succès par des électrochocs (ECT), une privation totale de sommeil, ou une thérapie cognitive ne montrent pas de baisse transitoire de l'humeur suite à une procédure de DAT (Cassidy et al., 1997; Neumeister et al., 1998a; O'Reardon et al., 2004), contrairement aux patients traités avec succès par des anti-dépresseurs, tels que des ISRS, ou par une thérapie par la lumière (Bremner et al., 1997; Neumeister et al., 1998b; O'Reardon et al., 2004). Les auteurs de ces

diverses études s'accordent à dire que les traitements à la suite desquels les patients ne sont pas sensibles à une DAT agissent sur plus d'un système de neurotransmission et que cela semblerait avoir comme effet de compenser pour le débalancement du système à sérotonine. L'effet de la DAT sur des patients traités par un mode d'action que l'on présume agir uniquement sur le système sérotoninergique, renvoie à notre fil conducteur, le lien particulier qui lie la sérotonine et l'humeur.

Bien que la littérature traitant de la dépression soit controversée, complexe, et prolifique, remplie d'exemples, de contre-exemples et de raffinements, il n'en reste pas moins que l'implication de la sérotonine dans l'humeur est indiscutable. Les changements symptomatiques produits par une altération du système sérotoninergique, quels qu'en soient leurs niveaux, renvoient à la nécessité d'un système en équilibre pour assurer son bon fonctionnement. Jusqu'à présent, l'étude du rôle de la sérotonine dans l'humeur s'est faite à partir d'un système dysfonctionnel et 50 ans de recherches dans le domaine n'ont toujours pas abouti à des conclusions formelles. Sans vouloir nier le degré de complexité important du système et le besoin croissant de nouvelles techniques d'investigation afin de raffiner les questions posées, il me semble qu'une nouvelle perspective du système sérotoninergique pourrait engendrer des découvertes clés capables de raffiner les connaissances actuelles, à savoir investiguer le système sérotoninergique lors d'émotions normales chez des individus sains.

L'imagerie cérébrale et le système sérotoninergique

L'imagerie cérébrale a permis d'apprécier le cerveau sous un nouvel angle, d'imager les fluides dont parlaient les anciens grâce à des technologies informatiques. Les outils que nous possédons actuellement nous permettent de

détecter des signaux, qui passés à la moulinette des algorithmes, sont le support d'interprétation sur le fonctionnement du cerveau.

Les études d'imagerie cérébrale peuvent être distinguées en fonction du type de neurotransmetteur étudié, soit en études d'un système de neurotransmission non-spécifique, qui emploient des mesures de débit sanguin cérébral régional ou de consommation régionale de glucose, soit en études spécifiques d'un système de neurotransmission, qui utilisent des sondes propres au système (Soares et Mann, 1997). Le choix du type d'investigation dépend de la spécificité de la question posée, mais aussi de l'avancement des recherches en radiochimie. Jusqu'à présent, la majorité des études sur les corrélats neuroanatomiques des émotions ont employé la première catégorie. Cette approche a permis de tisser des liens entre des structures cérébrales qui montrent des changements concomitants de leur métabolisme lors d'une émotion et de conceptualiser alors des circuits fonctionnels qui sous-tendent les émotions. Le développement récent d'une nouvelle sonde radioactive utilisée en tomographie par émissions de positons (TEP), ^{11}C - α -methyl-L-tryptophane, analogue synthétique du précurseur de la sérotonine, ouvre la voie à l'étude in vivo du système sérotoninergique pendant les émotions.

1. La méthode de l' α -méthyl-tryptophane

La méthode de l' α -méthyl-tryptophane (α -MTrp) se base sur les travaux du Professeur T. L. Sourkes (1971), qui a montré que l' α -MTrp est un substrat de la tryptophane hydroxylase et que le métabolite de cette transformation, considéré comme étant de l' α -méthyl-sérotonine, s'accumule dans le cerveau. Des travaux subséquents ont montré que l' α -MTrp est un analogue du Trp approprié pour la mesure d'un index de la synthèse de 5-HT pour les raisons suivantes: 1) l' α -MTrp, contrairement au Trp, n'est pas incorporé dans la synthèse des protéines, 2) l' α -MTrp est hydroxylé en α -méthyl-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase puis métabolisé en α -méthyl-sérotonine par une décarboxylase des acides aminés aromatiques, 3) l'

α -méthyl-sérotonine n'est pas dégradé par la monoamine oxydase et donc s'accumule dans le cerveau (Diksic et al, 1990). De plus, des méthodes d'autoradiographie chez les rats ont montré que la distribution de l' α - 14 C-MTrp est semblable à la distribution des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé et de leurs projections dans le cerveau (Diksic et al, 1990). Chez l'homme, l'ordre hiérarchique des valeurs régionales du "piégeage" (trapping) de l' α - 11 C-MTrp concorde avec l'ordre hiérarchique des concentrations de 5-HT dans le cerveau (Chugani et al., 1998).

L'étude de l' α - 14 C-MTrp chez le rat (Diksic et al, 1990) puis celles de l' α - 11 C-MTrp chez le chien (Diksic et al., 1991), le singe (Shoaf et Schmall, 1996), et l'humain (Muzik et al., 1997; Nishizawa et al., 1997) ont suggéré que les propriétés cinétiques de l' α -MTrp sont le mieux décrites par un modèle biologique à trois compartiments, analogue à celui décrit pour l'étude du taux de métabolisme de glucose avec le 14 C-2-desoxyglucose comme traceur. Ce modèle comprend un compartiment plasmatique et un compartiment tissulaire, sous-divisé en un compartiment précurseur et un compartiment irréversible. Comme tout modèle biologique, celui-ci est une approximation de la réalité et seuls les compartiments plasmatique et tissulaire, séparés par la barrière hémato-encéphalique, sont anatomiquement identifiables (Diksic, 1990). Chaque compartiment est mathématiquement distinct et ceci permet l'évaluation de la capture irréversible de l' α -MTrp dans les neurones sérotoninergiques (Chugani et al., 1998; Diksic et al., 1990).

L'interprétation de la capture irréversible de l' α -MTrp et de sa synthèse en α -méthyl-5-HT ne fait pas l'unanimité. L'équipe du Dr Diksic, initiatrice du développement de cette méthode d'imagerie à l'Institut Neurologique de Montréal, implémente les équations du modèle de l' α -MTrp avec des valeurs plasmatiques de Trp total et de Trp libre et considère que la variable dépendante du modèle, appelée K^* par cette équipe (ml/g/min), reflète le taux de synthèse de 5-HT dans le cerveau (Diksic et al., 1990; Nishizawa et al., 1998; Diksic M, 2001). Pour leur part, l'équipe du Dr Chugani, à l'Hôpital pour Enfants du Michigan à Détroit, réfute l'utilisation de valeurs plasmatiques de Trp total et de

Trp libre dans la détermination de ce qu'ils appellent alors le complexe K, sur la base de données montrant que des changements importants de concentrations plasmatiques de Trp influencent très peu le transport du Trp vers le cerveau (Chugani et al., 2000). De plus, les travaux de cette équipe indiquent l'existence d'une réserve d' α -MTrp non métabolisée, et de ce fait, ces chercheurs suggèrent que la mesure issue de cette technique reflète un indice de la synthèse de 5-HT ou encore une capacité de synthèse de sérotonine (Chungani et al., 2000).

À la lumière de ce que j'ai pu lire et comprendre du système sérotoninergique et de la méthode TEP de l' α -MTrp, je pencherais pour une interprétation de la mesure issue de cette technique comme étant un indice de la capacité de synthèse de sérotonine. Je me permettrai donc de parler de capacité de synthèse de 5-HT au lieu de la synthèse de 5-HT lorsque je relaterai les travaux du groupe de Montréal.

2. Les études TEP- α -MTrp

L'emploi de la méthode TEP- α -MTrp dans l'étude du système sérotoninergique *in vivo* chez l'homme s'est fait principalement dans l'investigation de populations cliniques. Toutefois, deux études ont été réalisées chez des sujets sains et ce dans le but de démontrer le bien-fondé de l'utilisation de cette méthode pour estimer la capacité de synthèse de 5-HT chez l'individu adulte normal (Chugani et al., 1998; Nishizawa et al., 1997).

Les résultats de ces deux études réalisées dans une population normale sont contradictoires, voire même opposés. La capacité de synthèse de 5-HT semble être uniforme à travers le cerveau des quatorze sujets (7 femmes et 7 hommes) testés par Nishizawa et collègues à l'Institut Neurologique de Montréal et dans cet échantillon, la capacité de synthèse de 5-HT est plus élevée de 52% chez les hommes que chez les femmes (Nishizawa et al., 1997). L'étude de Chugani et collaborateurs (1998) a montré chez des adultes sains (5 femmes et 5 hommes) que la capacité de synthèse de 5-HT, telle que mesurée par la méthode de la TEP- α -MTrp, est la plus élevée dans le putamen, le noyau

caudé, le thalamus, et l'hippocampe. Parmi les régions corticales, la capacité de synthèse de 5-HT, dans un ordre décroissant, est la plus élevée dans le gyrus rectus du lobe frontal inférieur, le gyrus temporal transverse, les gyri cingulaires antérieur et postérieur, les gyri temporales moyen, supérieur et inférieur, le cortex pariétal, et finalement le cortex occipital (Chugani et al., 1998). De plus, les auteurs rapportent des valeurs de la capacité de synthèse de 5-HT 10 à 20 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

Les données de Nishizawa et al. semblent en contradiction avec les travaux précédents de ce groupe, qui avait montré grâce à des méthodes d'autoradiographie chez le rat que la distribution de l' α - ^{14}C -MTrp est semblable à la distribution des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé et de leurs projections dans le cerveau (Diksic et al, 1990). Sachant que les projections des neurones sérotoninergiques ont des densités différentielles en fonction des régions du cerveau (Jacobs et Azmitia, 1992), on pourrait s'attendre à ce que la capacité de synthèse de 5-HT soit aussi différentielle et même proportionnelle à la densité des projections, ce qui semble être le cas dans les travaux de Chugani et al. Selon une revue récente de Chugani et Muzik (2000), des études chez le rat rapportent un contenu en sérotonine supérieur chez les femelles, ainsi qu'une accumulation plus importante de 5-hydroxytryptophane après inhibition de la décarboxylase des acides aminés aromatiques et de sérotonine après inhibition de la monoamine oxydase chez les femelles. Ainsi, les résultats opposés de la capacité de synthèse de 5-HT en fonctions du sexe des individus relatés par les deux études citées précédemment, porteraient à croire que les valeurs citées par Nishizawa et al. (1997) sont erronées. Toutefois, l'interprétation de cette différence est tendancieuse, d'une part parce que les valeurs de la capacité de synthèse de sérotonine ne sont pas calculées de la même façon dans les deux études, et d'autre part parce que la méthodologie des deux études est différente. Les sujets de l'étude de Nishizawa et al. (1997) ont été scanographiés dans un protocole de déplétion aiguë de tryptophane (ici seules les valeurs de la capacité de synthèse de 5-HT avant la déplétion ont été retenues). Dans ce type de protocole, les

sujets sont soumis à un régime alimentaire faible en protéine la veille de l'expérimentation et sont à jeun depuis la veille au soir lorsqu'ils sont scanographiés, contrairement aux participants de l'étude de Chugani et al (1998) qui n'avaient pas de restriction particulière quant à leur alimentation avant la TEP. Dans l'attente d'une réplication chez des individus sains au repos en α -MTrp, les chercheurs devraient contrôler pour le sexe des individus testés.

Les études cliniques en α -MTrp ont porté sur l'épilepsie et les troubles affectifs. Dans le cadre de ce mémoire, nous allons nous intéresser uniquement aux études réalisées dans le domaine de la psychiatrie biologique.

Deux études ont été publiées par l'équipe du Dr Benkelfat, Département de Psychiatrie, Université McGill. La première étude employant la TEP combinée à l' α -MTrp, s'est intéressée à la neurotransmission sérotoninergique chez les sujets impulsifs avec un trouble de la personnalité limite (Leyton et al., 2001). La capture irréversible de l' α -MTrp chez les hommes avec un trouble de personnalité limite était significativement plus faible, en comparaison à un groupe contrôle d'hommes sains et après une correction de Bonferroni pour des comparaisons multiples, dans le cortex frontal médian gauche, bilatéralement dans la partie rostrale du cortex cingulaire antérieur et dans le cortex orbitofrontal, et dans le gyrus fusiforme droit. Les femmes avec un trouble de personnalité limite, quant à elles, ont montré des différences de capture irréversible de l' α -MTrp (K^*) dans des régions cérébrales différentes de celles des hommes avec un trouble de personnalité limite, en comparaison à un groupe contrôle de femmes, à savoir des valeurs significativement inférieures de K^* dans le gyrus temporal supérieur droit et le gyrus cingulaire moyen droit, et des valeurs significativement supérieures de K^* dans le gyrus lingual droit (Leyton et al., 2001). Les auteurs interprètent les différences régionales de K^* entre les deux sexes comme étant liées aux différences phénotypiques de comportements observées dans ces deux populations: dans des études avec un échantillon plus grand, les hommes ont plus tendance que les femmes à présenter des troubles de personnalité antisociale, narcissique, et des troubles d'abus de substance, et

moins tendance à présenter des troubles du comportement alimentaire (Leyton et al., 2001).

Dans une autre étude examinant une population de dix-sept patients (9 femmes et 8 hommes) non médicamenteusement diagnostiqués avec une dépression majeure, la capacité de synthèse de 5-HT s'est avérée significativement réduite bilatéralement dans le cortex cingulaire antérieur chez les femmes, et dans le cortex cingulaire antérieur gauche chez les hommes, en comparaison à des groupes contrôles correspondant au groupe expérimental quant au sexe et à l'âge des patients (Rosa-Neto et al., 2004). De plus, les valeurs de K* étaient inférieures chez les patients déprimés, en tant que groupe, dans le cortex temporal médian gauche. Les auteurs ont conclu que les valeurs réduites de capacité de synthèse de 5-HT dans des régions limbiques et paralimbiques du cerveau, contribueraient probablement aux modifications biochimiques associées à la dépression majeure.

Les auteurs de ces deux études s'accordent à dire que les résultats obtenus avec la méthode TEP- α -MTrp, bien qu'en accord avec les études d'imagerie cérébrale précédentes dans ses mêmes populations, sont encore exploratoires et à interpréter avec prudence dû au développement récent de cette technique. Néanmoins, cette méthode semble être une candidate idéale pour l'étude *in vivo* chez l'homme de la neurotransmission sérotoninergique.

Objectif et hypothèse

Jusqu'à présent, l'étude de l'implication de la sérotonine dans l'humeur s'est faite à partir d'un système dysfonctionnel, trouvé dans des populations cliniques, ou d'un système artificiellement altéré, tel que induit par une déplétion aigue de tryptophane. Les conséquences comportementales de ces altérations sont une diminution de l'humeur lorsque le système produit moins de sérotonine. Nous nous sommes intéressés au pendant de ce phénomène, à savoir l'effet d'un changement aigü de l'état émotionnel sur la neurotransmission de sérotonine. Pour ce faire, nous avons scanographié, en utilisant la méthode de la TEP- α -MTrp, sept acteurs professionnels lors de l'auto-induction de deux émotions, la joie et la tristesse. Compte tenu des données contradictoires concernant l'effet du sexe sur les mesures en TEP- α -MTrp, nous avons choisi de tester uniquement des hommes. Nous avons prédit *a priori* que nous observerions des variations différentes de la capacité de synthèse de la sérotonine lors des deux émotions investiguées en comparaison à un état émotionnel neutre.

ARTICLE

Titre:

***In-vivo* measurements of brain serotonin synthesis capacity during self-induced sadness and happiness in healthy volunteers**

Liste des auteurs:

Elisabeth Perreau-Linck[§]

Mario Beauregard* [§]

Paul Gravel [¥]

Vincent Paquette *

Jean-Paul Soucy ^γ

Mirko Diksic ^γ

Chawki Benkelfat [¥]

[§] Centre de recherche, Institut Universitaire de gériatrie de Montréal

* Département de psychologie, Université de Montréal

[¥] Département de psychiatrie, Université McGill

^γ Centre d'imagerie cérébrale McConnell, Institut Neurologique de Montréal,
Université McGill

Abstract

Much of the evidence indicating brain serotonin (5-HT) neurotransmission involvement in emotion regulation arises from the study of clinical populations. The objective of the present experiment was to investigate aspects of serotonin neurotransmission, using Positron Emission Tomography (PET), during voluntary self-induced sadness and happiness in healthy volunteers. Seven trained professional actors were scanned, on separate days, under three conditions, sadness, happiness and a neutral emotional state, using ^{11}C - α methyl-L-tryptophan (^{11}C - α MT) as a tracer, a 5-HT precursor analog. This method has been shown to provide a valid estimate of serotonin synthesis capacity (SSC), through the measurement of the unidirectional trapping of ^{11}C - α MT in serotonergic neurons. After each scan, subjects rated on a scale from 0 (not at all) to 10 (extremely), the intensity of the target emotion, the effort to induce and to maintain the emotion, and indicated the percentage achievement of the task. All subjects experienced emotions of high intensity and reliably performed the task. Image analysis (SPM99) of SSC contrasted emotional conditions to the neutral condition and revealed significant regional differences ($p < 0.01$, uncorrected). Brain regions showing a decrease in SSC were widespread during happiness, extending from the putamen to cortical areas, yet were restricted to cortical regions during sadness. Brain regions revealing increased SSC were localized within the globus pallidus, the brainstem, and cortical areas during happiness, and within the thalamus and cortical areas during sadness. These preliminary observations suggest that different patterns of brain SSC may be associated with distinct self-induced emotions.

Introduction

Evidence suggesting an important role of serotonin (5-HT) neurotransmission in mood regulation stems from the symptomatic changes observed following treatments that modify the serotonergic system (Heninger, 1995). Treatments such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) increase 5-HT transmission by inhibiting uptake of serotonin by the neurons and act as effective anti-depressant drugs (Vaswani et al., 2003). Beneficial effects of SSRIs are found across clinical disorders in which 5-HT neurotransmission is shown to be dysfunctional, relative to healthy individuals (Barker and Bradley, 1995). Major depressive disorder (Neto-Rosa et al., 2004) and borderline personality disorder patients (Leyton et al., 2001) show a reduced 5-HT transmission in brain regions implicated in mood regulation, namely the anterior cingulate cortex and the medial prefrontal cortex.

The influence of 5-HT levels on mood has further been demonstrated in laboratory settings where 5-HT precursor tryptophan (Trp) levels are controlled by dietary manipulations (Young and Leyton, 2002). In the Tryptophan Depletion (TD) technique, ingestion of an amino acid mixture free of Trp reduces the levels of brain Trp, which in turn lowers 5-HT synthesis and is accompanied by a transient lowering of mood in healthy subjects with a vulnerability to develop affective disorders (Benkelfat, 1994; Ellenbogen et al., 1996). Furthermore, TD results in a transient relapse of depressive symptoms in remitted major depression patients treated with SSRIs or light therapy but not in major depressive disorder (MDD) patients treated with electroconvulsive or cognitive therapy, treatments thought to be mediated by more than one neurotransmitter system (Cassidy et al., 1997; Neumeister et al., 1998; O'Reardon et al., 2004).

Most of the research on the implication of serotonin in mood has focused on dysfunctional systems found in clinical populations while the contribution of a healthy serotonin system to the neurobiology of emotions has never been studied. The recent development of selective radioactive probes for

components of the serotonin system now enables functional neuroimaging studies of emotions at a biochemical level.

The monoamine neurotransmitter serotonin is exclusively synthesized in serotonergic neurons from the essential amino acid L-tryptophan (Trp) in a 2-step enzymatic process. Trp is first metabolized by a rate-limiting enzyme, the tryptophan hydroxylase, into 5-hydroxytryptophan, and secondly by a non-specific enzyme, the aromatic amino acid decarboxylase, to form 5-hydroxytryptamine, or serotonin (Cooper et al., 2003). If not protected by cytosolic proteins, 5-HT is further degraded by a monoamine oxidase into 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) (Diksic et al, 1990).

The goal of the study was to measure 5-HT metabolism during sadness, happiness, and a neutral emotional state. To do so, we scanned 7 male professional actors under three conditions (self-induction of sadness, happiness and a neutral emotional state) with a new positron emission tomography (PET) method using ^{11}C - α methyl-L-tryptophan (^{11}C - α MT) (Diksic et al, 1990). ^{11}C - α MT is a radioactive labeled synthetic analog of Trp which shares the same properties as Trp, with the exception of the final degradation into 5-HIAA. The irreversible trapping of ^{11}C - α MT (K^* ; ml/g/min) in serotonin neurons provides an index of regional 5-HT synthesis capacity (Diksic et al, 1990).

Methods

Subjects

Eight male French-Canadian professional actors were screened to participate in the study. One subject was excluded due to a recent treatment with glucocorticosteroid, a serotonergic neurotoxic drug. The age of the recruited subjects ranged from 27 to 40 years-old (mean \pm SD; 35 ± 5), they had 15 years of education or more and had been practicing as professional actors for an average of 10.3 years (range=1.5-15). All subjects were physically healthy,

as per a physical examination and standard laboratory tests and were medication-free for two weeks or more before the study. None met DSM-IV criteria for current Mood Disorder and/or Substance Abuse or Dependence. The study was approved by the Montreal Neurological Institute Research Ethics Committee and after explanation of the study, all subjects gave written informed consent.

Behavioral procedures

Subjects were trained to induce and maintain sadness, happiness, and a neutral emotional state for 60 minutes, the data acquisition time. For the two experimental conditions participants were instructed to re-experience and re-enact very intense emotional events of their lives and for the neutral condition, a life-event which was associated to no significant emotion. The training consisted of sessions during which the subjects were lying on their back, eyes closed, in a similar position as in the scanning condition. During the training session, they were blind to time and had to maintain the self-induced emotion until given indication to stop. Subjects unable to maintain the emotion for 60 minutes were asked to train at home until they could maintain the state for the required time. To our knowledge, no study has ever looked at self-induced emotions on such a long period of time and in order to encourage them to maintain the target states, it was left to the subject's discretion what images and/or memories to use. A sham scan was performed prior to the imaging study in order to familiarize the subject with the scanning conditions. The order of the scan types was counterbalanced across subjects and the time of scanning was kept constant across scans for each subject.

During the three scanning conditions, heart rate (HR) and electrodermal responses (EDR) were acquired with a F1000 system (Focused Technology, Ridgecrest, CA) in six blocs of 10 minutes across the 60 minutes scan acquisition.

The achievement of the target states was controlled by subjective measures. Prior and after completion of each scan, subjects rated their mood with 1) Lader's Mood Scale using a visual analog scale (VAMS) comprising 17 pairs of opposite words describing mood (e.g. happy-sad), and with 2) the Profile of Mood State (POMS) comprising 72 words describing components of mood profile and which had to be rated from 0-3 ('not at all' to 'a lot'). After each scan, subjects reported on a visual analog scale from 'not at all' to 'extremely', the effort to induce and maintain the target state, the felt intensity of six primary emotions during the target state (happy, sad, fear, anger, disgust and surprise), the success in accomplishment of the task (%) as well as their self-induction strategies.

Image acquisition

^{11}C - αMT was prepared as described by Mzengeza et al. (1995). All PET studies were performed between 11:00 AM and 3:00 PM and the time of scanning was consistent across sessions for each subject. Prior to data acquisition, transmission scans for attenuation correction were achieved using a $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ source. Sixty-minute dynamic scans were acquired with an ECAT HR+ scanner, intrinsic resolution of $5\times 5\times 5\text{mm}$ full-width at half-maximum (FWHM) (CTI/Siemens, Knoxville, TN), following intravenous administration of 7-9.8 mCi of ^{11}C - αMT over 2 minutes. Eleven venous blood samples were drawn throughout each scan to compute the ^{11}C - αMT input function and to measure free and total plasma Trp levels. Three-dimensional dynamic images were blurred using a 7.81mm FWHM Hanning filter in the trans-axial direction. All participants underwent high-resolution magnetic resonance imaging using a 1.5-T superconducting magnet system (Philips Gyroscan; Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands). Images were collected using 3-dimensional volume acquisition, T1 weighted (3-dimensional fast-field echo scan: repetition time, 18 milliseconds; echo time, 10 milliseconds; and flip

angle, 30°), over the whole brain. Magnetic resonance imaging data were stored as a 256x256x160 mm matrix with 1-mm³ isotropic voxels.

Calculation of ¹¹C-αMT trapping

Input functions were estimated with the venous-sinus-normalized venous plasma radioactivity curve (Nishizawa et al., 1998). To calculate K*, distribution volumes (milliliters per gram) were fitted as a function of exposure time (minutes) (Patlak et al., 1983). The unidirectional trapping of the tracer was then determined by using data points obtained from 20 to 60 minutes, during which apparent steady state is achieved (Nishizawa et al., 1998). Functional images of K* were then calculated voxel-by-voxel (Okazawa et Diksic, 1998). An automated procedure was used to coregister the individual PET and MRI images and the PET images were then transferred into stereotaxic space (MNI-305) (Okasawa and Diksic, 1998).

Statistical Parametric Mapping analysis

The K* images were analyzed using Statistical Parametric Mapping 99 software (Wellcome Functional Imaging Laboratory, London, UK). Prior to statistical analysis, K* were smoothed with a 14mm FWHM Gaussian filter in order to improve the signal to noise ratio and to reduce the effect of inter-individual variability in cortical gyral anatomy. Proportional scaling was applied to remove the effect of global differences on regional values among subjects. A multi-subject model was chosen and paired t-test were applied voxel-by-voxel to determine regional differences between conditions. An uncorrected probability threshold of p<0.01 was used and only clusters of a spatial extend of at least 75 contiguous SPM voxels were kept for image analysis. Correction for multiple comparisons was applied by keeping peak cluster values with a minimum t score of 4 (corresponding to p<0.01 for df=12).

In order to investigate the effect of mood on 5-HT synthesis capacity, the goal of the study was to measure 5-HT synthesis capacity during sadness, happiness, and a neutral emotional state. We performed contrasts (or subtractions) between the emotional conditions (i.e., happiness / sadness) and the neutral emotional state. Increases in serotonin synthesis capacity were revealed by subtracting happy minus neutral and sad minus neutral. Conversely, decreases in serotonin synthesis capacity were obtained by subtracting neutral minus happy and neutral minus sad.

Results

Physiological measures

Heart rate (HR): A two factor within-subject repeated measures ANOVA performed on HR data revealed a significant [Condition x Time] interaction ($F(10,60)=2.77$, $p=0.007$). Post-hoc analysis using the Scheffe's method for adjusting for multiple comparisons showed that the average HR for the sadness condition was higher (mean beats per minute \pm SD; 76.20 ± 7.46) than that of the neutral condition (mean beats per minute \pm SD; 64.60 ± 5.78) during the 1st recording bloc ($p < 0,05$). Throughout the rest of the blocs, average HR in the happiness and the neutral conditions remained stable (mean beats per minute \pm SD; happy: 68.79 ± 9.8 ; neutral: 63.99 ± 5.23), whereas average HR measured in the sadness condition decreased across bloc 2 to reach a similar level as in the happiness condition in bloc 3 and then stabilized to the same level (Table 1).

[Insert Table 1 about here]

Electrodermal response (EDR): A two factor within-subject repeated measures ANOVA performed on EDR data revealed a significant [Condition x Time] interaction ($F(12,72)=2.23$, $p=0.0184$). The simple main effect of

Condition was significant for the happiness condition ($F(6,97)=3,00$, $p=0,0098$). The simple main effect of Time was significant for bloc 5 ($F(2,24)=3,43$, $p=0,0488$) and bloc 6 ($F(2,24)=4,13$, $p=0,0288$). Post-hoc analysis using the Scheffe's method to correct for multiple comparisons revealed that EDR responses during blocs 5 and 6 were significantly higher during the happiness condition, relative to the neutral condition ($p < 0,015$) (Table 2).

[Insert Table 2 about here]

Behavioral data

All the subjects reliably induced and maintained the target emotional state throughout the entire scan acquisition and there was no significant difference between conditions in the reported % of achievement of the task (mean \pm SD; 88.5 ± 8.5). The felt intensity of the target emotion during each scan was in a similar range (range 6.5 to 9.4; mean 7.9). The effort to induce (mean \pm SD; 2.9 ± 1.6) and to maintain (mean \pm SD; 5.1 ± 1.9) the target state were equivalent across conditions (Table 2). Furthermore, the scan characteristics (mCi injected and time of scanning) were the same across conditions (mean \pm SD; $8.1 \text{ mCi} \pm 0.55$).

[Insert Table 2 about here]

A two factor within-subject repeated measures ANOVA performed on the Emotion ratings in the questionnaire showed a significant [Emotion x Condition] interaction ($F(10, 6)=45.79$, $p<0.0001$). The simple main effect of Condition was significant for four primary emotions (sadness, happiness, surprise, and fear) ($F(2, 72)= 3.13$, $p < 0.05$). Post-hoc analysis revealed that the subjects felt significantly sadder during the sad condition ($p < 0.0001$). As for the Happy emotion, the subjects were found to be significantly happier during

the joy condition and less happy during the sad condition ($p < 0.0001$). Subjects' ratings indicated that they were significantly more surprised during the joy condition ($p < 0.0001$) and felt more fear during the sad condition ($p = 0.0115$) (Table 3).

[Insert Table 3 about here]

A two factor within-subject repeated measures ANOVA performed on the POMS data showed a significant [Condition x Scale] interaction ($F(10,6) = 2.54, p = 0.0125$). The simple main effect of Condition was significant for two subscales of the POMS (scale 2 and 4) ($F(2, 34) = 3.28, p < 0.05$). Post-hoc analysis using the Dunnett test revealed a significant difference between the neutral (considered as a control condition) and the joy condition for scale 4 only (agreeable-hostile), where the subjects as a group felt significantly more agreeable after the Joy condition ($p < 0.025$) (Table 4).

[Insert Table 4 about here]

A two factor within-subject repeated measures ANOVA performed on the VAMS data revealed a significant [Condition x Scale] interaction ($F(32, 6) = 1.88, p = 0.0052$). The simple main effect of Condition was significant for two subscales of the VAMS (scale 1 and 14) ($F(2, 200) = 3.01, p < 0.05$). Post-hoc analysis using the Dunnett test revealed a significant difference between the neutral and the joy condition only for scale 1 (alert-sleepy), where the subjects as a group felt significantly more alert after the joy condition ($p < 0.025$) (Table 5).

[Insert Table 5 about here]

PET data

Serotonin synthesis capacity during sadness: The contrast sad minus neutral revealed significant regional differences associated with an *increase* in ^{11}C - αMT uptake during sadness relative to a neutral emotional state in the right orbitofrontal cortex (Brodmann Area [BA] 11), left primary somatosensory cortex (BA 3), left inferior parietal cortex (BA 40), right occipital cortex (BA18/19), right middle temporal cortex (BA 21), and left thalamus (Fig. 1, Table 6).

[Insert Figure 1 about here]

[Insert Table 6 about here]

The contrast neutral minus sad revealed significant regional differences associated with a *decrease* in ^{11}C - αMT uptake during sadness relative to a neutral emotional state in the right ventrolateral prefrontal cortex (BA 47), right primary motor cortex (BA 4), right superior parietal cortex (BA 7), right inferior parietal cortex (BA 40), and right superior temporal cortex (BA 22; Fig. 1, Table 6).

Serotonin synthesis capacity during happiness: The contrast happy minus neutral revealed significant regional differences associated with an *increase* in ^{11}C - αMT uptake during happiness relative to a neutral emotional state in the right primary motor cortex (BA 4), left primary somatosensory cortex (BA 3), left globus pallidus, and brainstem (Fig. 2, Table 7).

[Insert Figure 2 about here]

[Insert Table 7 about here]

The contrast neutral minus happy revealed significant regional differences associated with a *decrease* in ^{11}C - αMT uptake during happiness relative to a neutral emotional state in the right orbitofrontal cortex (BA 11), right orbito/medial prefrontal cortex (BA 10/11), left ventrolateral prefrontal cortex (BA 47), right anterior cingulate cortex (BA 24/32), right primary motor cortex (BA 4), right primary somatosensory cortex (BA 2), right superior parietal cortex (BA 7), right inferior temporal cortex (BA 20), right putamen, and right cerebellum (Fig. 2, Table 7).

Complementary PET analysis

In order to investigate the possible underlying differences in ^{11}C - αMT uptake between self-induced sadness and happiness, we performed a direct contrast between the two conditions. This contrast design could only reveal regional *increases* in ^{11}C - αMT uptake. Sadness was associated with an increase in ^{11}C - αMT uptake in the left precuneus cortex (BA 7), right primary motor cortex (BA 4), and right superior temporal cortex (BA 22). As for happiness, an increase in ^{11}C - αMT uptake was measured in the right orbitofrontal cortex (BA 11), right medial prefrontal cortex (BA 10), right insula, right superior temporal cortex (BA 22), left primary motor cortex (BA 4), right premotor cortex (BA 6), right primary somatosensory cortex (BA 1/ 2), left inferior parietal cortex (BA 40), left inferior temporal cortex (BA20), and right globus pallidus.

[Insert Table 7 about here]

Discussion

This study is the first *in vivo* investigation of 5-HT activity in humans, using an emotional activation paradigm and the PET-¹¹C- α MT approach. These results suggest that 1) healthy individuals are capable of acutely modifying the neurochemical dynamics of their brains by consciously and voluntarily changing their mood and 2) distinct self-induced emotions (e.g., happiness and sadness) were associated with different patterns of serotonin synthesis capacity (SSC).

Comparison of SSC patterns during sadness and happiness: Brain regions revealing increased SSC, relative to that found during a self-induced neutral emotional state, were localized within the globus pallidus, the brainstem, and cortical areas during happiness, and within the thalamus and cortical areas during sadness. Brain regions showing a decrease in SSC, relative to that found during a self-induced neutral emotional state, were widespread during happiness, extending from the putamen to cortical areas, yet were restricted to cortical regions during sadness.

Interestingly, regions in the vicinity of the same cortical regions showed the same effect during self-induced emotions. A decrease in SSC was found in both sadness and happiness in the ventrolateral prefrontal cortex (right BA 47 in sadness and left BA 47 in happiness), right motor cortex (BA 4), right superior parietal cortex (BA 7), and right temporal cortex BA 22 during sadness and BA 20 during happiness, while an increase in SSC was found in both sadness and happiness in the left primary somatosensory cortex (BA 3). These results could be indicative of a general involvement of the 5-HT system in those regions during emotions.

More intriguing were opposite 5-HT synthesis capacities found in similar regions during the same self-induced emotion. Namely, during sadness the inferior parietal cortex (BA 40) cortex showed an increase in 5-HT synthesis capacity in the left hemisphere but a decrease in the right hemi-brain

and during happiness the primary motor cortex revealed an increase in SSC in the left BA 3 but a decrease in the right BA 2. Self-induced sadness revealed an increase in the right orbitofrontal cortex (BA 11) while self-induced happiness showed a decrease in 5-HT synthesis capacity in the same region. Within the same emotion, the opposite effects in SSC were found across cerebral hemispheres, which might suggest some reciprocal interaction between the homologous structures in each hemisphere during emotions. The opposite effect found in the vicinity of the same region across emotions is further discussed below. At a descriptive level, one could argue that during self-induced normal happiness and sadness, a remarkable decrease in an index of 5-HT neurotransmission is widespread across cortical regions in the right hemisphere.

Comparison of our results with neuroimaging studies of mood disorders: Neuroimaging studies of major depressive disorders (MDD) using transmitter non-specific imaging techniques, sensitive to regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral glucose metabolism (rCMRglu), or blood oxygen level dependant (BOLD), have been used to compare the resting brain activity of depressed patients to that of control subjects. These studies have yielded disperse results. However, there seems to be a growing consensus that frontal and cingulate regions are implicated in MDD (Drevets, 2000; Ebert and Ebmeier, 1996; Soares and Mann, 1997). Using imaging data and structural equation modeling, Seminowicz and colleagues (2004) developed a depression model encompassing the lateral prefrontal cortex, anterior thalamus, anterior cingulate, subgenual cingulate, orbitofrontal cortex, hippocampus, and medial frontal cortex.

An alternative method to study the functional neuroanatomy of major depression has been to measure regional cerebral blood flow in depressed patients transiently experiencing sadness induced by viewing emotionally laden film clips (Beauregard et al., 1998). The transient state of sadness was associated with a significant increase in rCBF in the medial and inferior prefrontal cortices, middle temporal cortex, cerebellum, and caudate. In

addition, the comparison between patients and controls during the transient sad state showed that passive viewing of the emotionally laden film clips produced a significantly higher increase in rCBF in left prefrontal cortex and the right anterior cingulate cortex in depressed patients.

Recently, attempts have been made to study neural correlates of MDD using Positron emission tomography (PET) of regional glucose metabolism during serotonergic challenges. Kegeles and colleagues reported two series of experiments (1996, 2003) using a dl-fenfluramine challenge to investigate effects of raising intrasynaptic 5-HT levels in medication-free depressed patients. In the first study, the authors reported a blunted response to the challenge in depressive patients, relative to controls who revealed an increase in glucose metabolism in the left prefrontal and temporoparietal cortex and a decrease in metabolism in the right prefrontal cortex (Mann et al., 1996). In the second study, under challenge, both the depressed and the healthy controls suppressed metabolism in ventromedial prefrontal cortex (BA 32) and patients displayed an acute mood improvement (Kegeles et al., 2003). The second type of serotonergic challenge employed the tryptophan depletion (TD) technique (Neumeister et al., 2004). TD induced a transient relapse of MDD symptoms in the 27 medication-free patients and was associated with an increase in regional glucose metabolism in the orbitofrontal cortex, medial thalamus, anterior and posterior cingulate cortex, and ventral striatum (Neumeister et al., 2004).

The above mentioned studies seem to suggest an inverse relationship between 5-HT neurotransmission and glucose utilization. An increase in 5-HT neurotransmission throughout the brain due to the releasing agent fenfluramine, was associated with an elevation of mood in the patients studied by Kegeles et al. but a reduction of glucose metabolism in the anterior cingulate region. Conversely, a decrease in 5-HT synthesis induced by TD was associated with depressive symptoms but an increase in glucose metabolism in the anterior cingulate region. Our finding of a decreased SSC in the anterior cingulate region during self-induced happiness seems to show an opposite effect, whereby an increase in mood would be accompanied by a decrease in 5-HT

metabolism. Further studies of glucose utilization during different mood states could help to untangle the relation between 5-HT, mood and glucose.

Still, using the same imaging technique as in the present paper, Rosa-Neto and al.(2004) reported that medication-free MDD patients scanned in a resting state, showed a significant bilateral decrease in the anterior cingulate cortex, relative to control subjects. This apparent discrepancy between results obtained with the PET- α -[11C]MTrp method could be explained by the fact that the patients were scanned in a resting state and not under either a serotonergic challenge or an induced positive state. Furthermore, they could be related to an adaptation in MDD patients of anterior cingulate 5-HT neurotransmission due to the state of illness.

Comparison of our results with neuroimaging studies of self-induced emotions in healthy individuals: Pioneering work by Pardo and colleagues a decade ago set the start to the investigation of the neuroanatomical correlates of emotions. Using PET, they showed that self-induced sadness was associated with an increase in rCBF in the inferior and orbitofrontal cortices (Pardo et al, 1993). Since then accumulating evidence has suggested the implication of a fronto-limbic circuit underlying emotions, encompassing limbic and paralimbic structures. Transient self-induced sadness has been associated with significant changes in rCBF, relative to a control condition, in all or a combination of these structures across studies: the frontal cortex (medial prefrontal, orbital, ventrolateral, and pre-central regions), anterior (subgenual and pregenula regions) and posterior cingulate cortex, parietal cortex (pre-central and posterior), insula, thalamus, caudate, putamen, pons, cerebellum, temporal cortex (anterior pole, superior, and middle), and occipital cortex (Damasio et al, 2000; Georges et al, 1995, 1996; Lane et al, 1997; Liotti et al, 2000; Pelletier et al, 2003). As for transient self-induced happiness, it has been associated at least once with all the above mentioned structures except for the thalamus (Damasio et al, 2000; Georges et al, 1995, 1996; Lane et al, 1997; Pelletier et al, 2003). In the present study we found regional 5-HT synthesis capacity differences during

self-induced happiness and sadness in similar cortical regions and only in two of the observed subcortical regions, namely the thalamus and the brainstem.

Results in two previously mentioned PET studies were reported by direction of change in rCBF during self-induced sadness and happiness. Irrespective of the emotion, both studies showed that during self-induced emotions, decreases in rCBF were found predominantly in the right hemisphere and more specifically, sadness was associated with a decrease in the prefrontal cortex (BA 9) and posterior parietal regions (BA 40/7) (Liotti et al., 2000). Happiness on the other hand was associated with a decrease in rCBF in the middle temporal cortex and superior frontal cortex (Georges et al, 1995). Our results show similar decreases in 5-HT metabolism during self-induced emotions, both in the hemisphere and cortical regions, which could suggest that a decrease in rCBF is representative of decreased 5-HT activity. Furthermore, in healthy subjects at rest, a dl-fenfluramine challenge was associated with decreases in glucose metabolism principally in the right hemisphere (Mann et al, 1996). This further suggest that 5-HT neurotransmission might be related to decreases of activity in the right hemisphere in healthy individuals.

Comparing conditions in which subjects self-induced emotions with the neutral emotional state, we found an increase in SSC in the orbitofrontal cortex during sadness and a decrease of serotonin metabolism in the same region during happiness. Using the same paradigm (i.e., self-induced emotions in male professional actors) but measuring BOLD, Pelletier and colleagues (2003) showed that the BOLD signal was increased in the orbitofrontal cortex (OFC) during both self-induced sadness and happiness, relative to the control condition. In addition, post-hoc analysis of peak location of the regional differences revealed that sub-regions in the OFC were associated with each emotion (Pelletier et al., 2003). Hence, the increase in metabolism seen in both conditions could relate to increases in 5-HT metabolism during sadness and to the combination of processes implying more than the serotonergic system and leading to a decrease in the transmitter activity.

Limitations of the present study: We wish to acknowledge certain limitations inherent to this study. First, the experimental paradigm chosen is open to much critique in the sense that it is considered impossible to control for what subjects are really doing in a self-induction paradigm. Subjective measures of felt emotions or task achievement for example, are subject to biases from the participants to answer in the desired way. To try to overcome this first limitation, we recorded objective measures such as heart rate and electrodermal responses, which both revealed an significant interaction between conditions and time, suggestive of different emotional states across conditions. Second, the characteristics of the studied population could be criticized in that we chose to investigate the effect of self-induced emotions in individuals professionally trained to modulate their emotions and inner states for the purpose of enacting a character. No published study has ever looked at self-induced emotions on such a long period of time and we thought of taking up the challenge of such a sustained self-induced state with individuals in a position to maintain emotions of high intensity throughout the entire scan duration. Furthermore, the subjects were thoroughly instructed to re-experience and re-enact authentic emotions and had to use autobiographical images and/or memories to sustain the self-induced emotions. Third, in order to encourage the maintain of the target states, it was left to the subject's discretion what images and/or memories to use. This lack of constrain could represent a confounding variable in the observed patterns of serotonin neurotransmission. Forth, while some reservations have been expressed in regards to the significance of the PET- ^{11}C - αMT method (Shoaf et al., 2000), they have been addressed elsewhere (Chugani et al., 2000; Nishizawa et al, 1998; Okazawa et al., 2000). Work from our group further showed that rest measurements of the trapping constant for ^{11}C - αMT seems stable in healthy males over an average time period of one month (Rosa-Neto et al., submitted). The present experiment comes to reinforce our view that the PET- ^{11}C - αMT method is a valid method to study an index of 5-HT presynaptic neurotransmission. Highly significant differences were found between conditions when the only difference herein was the felt emotion.

Conclusion: The present findings revealed a modulatory effect of self-induced emotions on 5-HT metabolism. Sadness and happiness were associated with different patterns of 5-HT neurotransmission, showing overlap. Irrespective of the self-induced emotion, a widespread cortical network in the right hemi-brain showed a decrease in 5-HT metabolism, encompassing prefrontal, somatosensory-motor, parietal and temporal regions. Increases of 5-HT synthesis capacity in sub-cortical regions were specific to the emotions: the brainstem and globus pallidus were associated with happiness and the thalamus with sadness. The brain regions showing regional difference in SSC during self-induced sadness and happiness are consistent with those found to be implicated in mood disorders and known to underlie the subjective experience of these emotions in healthy individuals. Our results provide the first insight of the implication of serotonin in the neurobiology of normal sadness and happiness.

Reference List

Barker, E. & Blakely, R. (1995). Norepinephrine and serotonin transporters: Molecular targets of antidepressant drugs. In F. Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (4 ed., pp. 321-334). New York: Raven Press.

Beauregard, M., Leroux, J.-M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgoin, P. et al. (1998). The Functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *NeuroReport*, 9, 3253-3258.

Benkelfat, C., Ellenbogen, M. A., Dean, P., Palmour, R. M., & Young, S. N. (1994). Mood-Lowering Effect of Tryptophan Depletion - Enhanced Susceptibility in Young Men at Genetic Risk for Major Affective-Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 687-697.

Cassidy, F., Murry, E., Weiner, R. D., & Carroll, B. J. (1997). Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1151-1152.

Chugani, D. C. & Muzik, O. (2000). α [C-11]methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenine pathway metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 20, 2-9.

Cooper, J., Bloom, F., & Roth, R. (2003). Serotonin (5-Hydroxytryptamine), Histamine, Adenosine. In J. Cooper, F. Bloom, & R. Roth (Eds.), *The biochemical basis of neuropharmacology* (pp. 271-320). New York: Oxford University Press.

Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J et al. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3, 1049-1056.

Diksic, M., Nagahiro, S., Sourkes, T. L., & Yamamoto, Y. L. (1990). A New Method to Measure Brain-Serotonin Synthesis In vivo .1. Theory and Basic Data for A Biological Model. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *10*, 1-12.

Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, *48*, 813-829.

Ebert, D. & Ebmeier, K. P. (1996). The Role of the Anterior Cingulate Gyrus in Depression: From Functional Anatomy to Neurochemistry. *Biological Psychiatry*, *39*, 1044-1050.

Ellenbogen, M. A., Young, S. N., Dean, P., Palmour, R. M., & Benkelfat, C. (1996). Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: Sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology*, *15*, 465-474.

Georges, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Herscovitch, P., & Post, R. M. (1996). Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biological Psychiatry*, *40*, 859-871.

Georges, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P., & Post, R. M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy woman. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 341-351.

Heninger, G. (1995). Indoleamines: The role of serotonin in clinical disorders. In F.Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation in progress* (4 ed., pp. 471-482). New York: Raven Press.

Kegeles, L. S., Malone, K. M., Slifstein, M., Ellis, S. P., Xanthopoulos, E., Keilp, J. G. et al. (2003). Response of Cortical Metabolic Deficits to Serotonergic Challenge in Familial Mood Disorders. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 76-82.

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, & Davidson RJ (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 926-933.

Leyton, M., Okazawa, H., Diksic, M., Paris, J., Rosa, P., Mzengeza, S. et al. (2001). Brain regional alpha-[C-11]Methyl-(L)-Tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 775-782.

Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, & Fox PT (2000). Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biological Psychiatry*, *48*, 30-42.

Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., Nichols, T., & Mintun, M. (1996). Positron emission tomographic imaging of serotonin activation effects on prefrontal cortex in healthy volunteers. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *16*, 418-426.

Mzengeza, S., Venkatachalam, T., & Diksic, M. (1995). Asymmetric radiosynthesis of alpha-[11C]methyl-L-tryptophan for PET studies. *Nuclear Medicine and Biology*, *22*, 303-307.

Neumeister, A., Turner, E. H., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Barnett, R. L., Rauh, M. et al. (1998). Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 524-530.

Neumeister, A., Nugent, A. C., Waldeck, T., Geraci, M., Schwarz, M., Bonne, O. et al. (2004). Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 765-773.

Nishizawa, S., Leyton, M., Okazawa, H., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (1998). Validation of a less-invasive method for measurement of

serotonin synthesis rate with alpha-[C-11]methyl-tryptophan. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 1121-1129.

Okazawa, H. & Diksic, M. (1998). Image generation of serotonin synthesis rates using alpha-methyltryptophan and PET. *Journal of computer assisted tomography*, 22, 777-785.

Okazawa, H., Leyton, M., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (2000). Statistical mapping analysis of serotonin synthesis images generated in healthy volunteers using positron-emission tomography and alpha-[11C]methyl-L-tryptophan. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25, 359-370.

O'Reardon, J. P., Chopra, M. P., Bergan, A., Gallop, R., DeRubeis, R. J., & Crits-Christoph, P. (2004). Response to tryptophan depletion in major depression treated with either cognitive therapy or selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Biological Psychiatry*, 55, 957-959.

Pardo, J. V., Pardo, P. J., & Raichle, M. E. (1993). Neural correlates of self-induced dysphoria. *American Journal of Psychiatry*, 150, 713-719.

Patlak CS, Blasberg RG, & Fenstermacher JD (1983). Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 3, 1-7.

Pelletier M, Bouthillier A, Levesque J, Carrier S, Breault C, Paquette V et al. (2003). Separate neural circuits for primary emotions? Brain activity during self-induced sadness and happiness in professional actors. *NeuroReport*, 14, 1111-1116.

Rosa-Neto, P., Diksic, M., Okazawa, H., Leyton, M., Ghadirian, N., Mzengeza, S. et al. (2004). Measurement of brain regional alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 556-563.

Rosa-Neto, P., Diksic, M., Leyton, M., Mzengeza, S., & Benkelfat, C. (2004) (submitted). Intra subject variability for $^{11}\text{C-}\alpha\text{MT}$ brain trapping in healthy male volunteers.

Seminowicz, D. A., Mayberg, H. S., McIntosh, A. R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z. et al. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *NeuroImage*, 22, 409-418.

Shoaf SE, Carson RE, Hommer D, Williams WA, Higley JD, Schmall B et al. (2000). The suitability of [11C]-alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for serotonin synthesis: studies with dual administration of [11C] and [14C] labelled tracer. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 20, 244-252.

Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 393-432.

Vaswani, M., Linda, F. K., & Ramesh, S. (2003). Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 85-102.

Young, S. N. & Leyton, M. (2002). The role of serotonin in human mood and social interaction - Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71, 857-865.

Table titles

Table 1. Mean heart rate in beats per minute per blocs across conditions

Table 2. Mean electrodermal response in % difference from reference per blocs across conditions

Table 3. Induction characteristics per condition

Table 4. Subjective ratings of six primary emotions per condition

Table 5. Subjective ratings on the POMS per condition

Table 6. Subjective ratings on the VAMS per condition

Table 7. Brain regional differences in serotonin synthesis capacity during sadness

Table 8. Brain regional differences in serotonin synthesis capacity during happiness

Table 9. Brain regional differences in serotonin synthesis capacity between sadness and happiness

Table captions

Table 5. Values correspond to the difference between the ratings collected prior and after the scans.

Table 6. As in Table 5.

Table 7. Loci of differences are identified by region name, Brodmann Area, and coordinates in the brain atlas of Talairach and Tournoux (1988). The t-statistics presented are uncorrected. Only clusters showing a spatial extend of at least 75 contiguous voxels are reported.

Table 8. As in Table 7.

Table 9. As in Table 7.

Figure titles

Figure 1. Significant loci of difference in serotonin synthesis capacity during sadness

Figure 2. Significant loci of difference in serotonin synthesis capacity during happiness

Figure captions

Figure 1. Statistical parametric maps representing voxels showing a significant differences between sadness and a neutral emotional state ($p < 0.05$, corrected).

Figure 2. Statistical parametric maps representing voxels showing a significant differences between happiness and a neutral emotional state ($p < 0.05$, corrected).

Table 1. Mean heart rate in beats per minute per blocs across conditions

Condition	Heart Rate (beats per minute)					
	mean (<i>SD</i>)					
	bloc 1	bloc 2	bloc 3	bloc 4	bloc 5	bloc 6
sadness	76.20 (7.45)	73.45 (6.04)	70.92 (7.37)	70.35 (7.52)	68.81 (7.66)	69.02 (7.47)
happiness	69.13 (11.56)	68.13 (10.52)	69.74 (11.76)	68.69 (9.03)	69.46 (10.75)	68.64 (9.80)
neutral	64.60 (5.78)	63.94 (5.98)	63.87 (6.68)	64.47 (4.89)	63.91 (4.93)	63.18 (5.23)

Table 2. Mean electrodermal response in % difference from reference per blocs across conditions

Condition	Electrodermal response (% difference from reference)						
	baseline	bloc 1	bloc 2	bloc 3	bloc 4	bloc 5	bloc 6
sadness	5.99 (5.36)	8.34 (6.16)	7.71 (6.23)	6.67 (5.04)	6.23 (3.72)	6.65 (4.26)	6.92 (4.57)
happiness	4.59 (1.97)	8.14 (1.63)	7.34 (2.58)	8.04 (4.25)	8.03 (4.22)	8.49 (5.22)	9.30 (6.73)
neutral	5.55 (3.23)	4.34 (2.25)	3.89 (1.69)	3.71 (1.46)	3.72 (1.51)	3.86 (1.77)	4.19 (1.59)

Table 3. Induction characteristics per condition

	Self-induced emotions		
	Mean (<i>Range</i>)		
	Sadness	Happiness	Neutral
Intensity of the felt emotion or no-emotional state	7.66 (6.8-8.7)	7.86 (7.2-8.8)	8.34 (7.1-9.4)
Effort to induce the emotion	3.47 (2.1-5)	3.23 (0-6.4)	1.85 (0-3.8)
Effort to maintain the emotion	5.87 (5-8)	5.50 (2.4-7.8)	3.87 (1.5-6.9)
% achievement of the task	84.29 (70-100)	88.57 (80-100)	92.87 (85-100)

Table 4. Subjective ratings of six primary emotions per condition

	Self-induced emotions		
	Mean (<i>range</i>)		
	Sadness	Happiness	Neutral
Sadness	8.10 (6.8-10)	0.86 (0-1.6)	0.13 (0-0.6)
Happiness	0.55 (0-1.8)	8.13 (7.5-8.8)	2.35 (0.15-6.1)
Anger	1.81 (0-3)	0.70 (0-2.7)	1.19 (0-2.4)
Disgust	1.11(0-4.7)	0.60 (0-2.7)	0.21 (0-1.5)
Surprise	0.59 (0-1.9)	3.29 (0.9-5)	1.21(0-2.3)
Fear	1.83 (0-5)	0.41 (0-2.3)	0.40 (0-1)

Table 5. Subjective ratings on the POMS per condition

	Self-induced emotions		
	Mean (range)		
	Sadness	Happiness	Neutral
Scale 1: composed- anxious	-1.57(-11 - 8)	-5.71(-19 - 0)	-0.71(-19 - 8)
Scale 2: elated- depressed	8.43(-7 - 16)	-10.57(-20 - (-4))	-0.57(-4 - 2)
Scale 3: energetic- tired	6.71(-5 - 22)	-3.71(-16 - 2)	5.14(-2 - 19)
Scale 4: agreeable- hostile	10.14(0 - 47)	-11(-26 - 12)	5(-10 - 21)
Scale 5: confident- unsure	7.29(-6 - 17)	-3.57(-14 - 7)	3.43(-4 - 19)
Scale 6: clearheaded- confused	8(-4 - 23)	0.86(-10 - 7)	0.86(-3 - 4)

Values correspond to the difference between the ratings collected prior and after the scans.

Table 6. Subjective ratings on the VAMS per condition

	Self-induced emotions		
	Mean (range)		
	Sadness	Happiness	Neutral
Scale 1: alert- sleepy	-0.84(-5.7 - 1.8)	2.31(-0.30 - 4.9)	-0.73(-4.8 - 3.2)
Scale 2: calm- excited	1.80(-3 - 5.3)	-1.16(-4.8 - 3.3)	0(-2.8 - 2.7)
Scale 3: strong- feeble	-0.41(-3.1 - 1.4)	1.04(-2.1 - 3.4)	0.04(-1.7 - 1.9)
Scale 4: muzzy-clear-headed	0.59(-4.1 - 5.1)	-1.74(-4.1 - 2.6)	0.37(-2.9 - 2.6)
Scale 5: weel-coordinated- clumsy	0.21(-3.4 - 3.1)	1.37(-2.5 - 3.7)	-0.80(-5.9 - 2.7)
Scale 6: lethargic- energetic	0.56(-1.9 - 5.4)	-1.86(-3.2 - 1.9)	0.69(-2.1 - 4.4)
Scale 7: contented- discontented	0.36(-2.2 - 4.1)	1.47(-1.4 - 5.8)	-0.23(-3.9 - 4.3)
Scale 8: troubled- tranquil	-0.99(-3.7 - 1)	0.43(-1.8 - 4.8)	-0.81(-3.4 - 2.7)
Scale 9: mentally slow- quick-witted	0.23(-1.7 - 3.1)	-2.27(-4.3 - 0.6)	0(-3.9 - 2.8)
Scale 10: tense- relaxed	-1.67(-5.2 - 2.1)	-1.63(-5.7 - 2.6)	-0.57(-1.9 - 1.8)
Scale 11: attentive- dreamy	-0.30(-3.9 - 2.2)	0.14(-4.3 - 5)	-0.40(-3.3 - 0.9)
Scale 12: incompetent- proficient	0.80(-2.1 - 5.2)	-0.44(-3.2 - 2.4)	0.47(-1.6 - 2.5)
Scale 13: happy-sad	-1.29(-7.2 - 2.7)	1.71(-0.60 - 5.5)	0.54(-1.7 - 1.7)
Scale 14: antagonistic- amicable	1.84(-2.1 - 6.4)	-1.21(-4.4 - 0.3)	0.36(-1.2 - 2.6)
Scale 15: interesed- board	-1.59(-4.7 - 4)	0.93(-0.3 - 3)	-0.74(-4.5 - 2.6)
Scale 16: withdrawn- gregarious	1.09(-3.3 - 6.7)	-1.80(-3.9 - 0.6)	-0.56(-2.5 - 2.1)
Scale 17: hungry- full	3.34(0.4 - 6.5)	3.54(-0.3 - 6.8)	2.60(-1.7 - 4.2)

Values correspond to the difference between the ratings collected prior and after the scans.

Table 7. Brain regional differences in serotonin synthesis capacity during sadness

Talairach coord. (mm)					
Region	Brodmann area	x	y	z	t- statistic
Sad minus Neutral					
R orbitofrontal cortex	11	8	40	-12	4.39
R primary somatosensory cortex	3	-26	-28	66	4.25
L inferior parietal cortex	40	-48	-37	46	5.01
R occipital cortex	18/19	42	-70	0	4.87
R middle temporal cortex	21	61	-32	-14	5.01
R middle temporal cortex	21	67	-25	-4	4.63
L thalamus		-18	-27	-4	4.65
Neutral minus Sad					
R ventrolateral prefrontal cortex	47	44	29	4	5.02
R primary motor cortex	4	48	-5	13	4.59
R superior parietal cortex	7	34	-58	42	4.60
R inferior parietal cortex	40	40	-48	43	4.61
R superior temporal cortex	22	55	-48	15	5.17
R superior temporal cortex	22	50	-2	2	4.04

Loci of differences are identified by region name, Brodmann Area, and coordinates in the brain atlas of Talairach and Tournoux (1988). The t-statistics presented are uncorrected. Only clusters showing a spatial extent of at least 75 contiguous voxels are reported.

Table 8. Brain regional differences in serotonin synthesis capacity during happiness

Region	Brodmann area	Talairach coord. (mm)			t- statistic
		x	y	z	
Happy minus Neutral					
R primary motor cortex	4	28	-22	67	5.53
L primary somatosensory cortex	3	-26	-28	66	5.95
L globus pallidus		-16	-4	-3	4.29
brainstem		-8	-32	-10	4.29
Neutral minus Happy					
R orbitofrontal cortex	11	36	46	-11	6.03
R orbito/medial frontal cortex	10/11	40	50	-6	5.81
L ventrolateral prefrontal cortex	47	-34	27	-13	5.11
R anterior cingulate cortex	24/32	2	17	32	4.67
R primary motor cortex	4	63	-5	26	4.05
R primary somatosensory cortex	2	51	-18	32	4.73
R superior parietal cortex	7	40	-47	41	4.28
R inferior temporal cortex	20	40	-15	-19	4.87
R putamen		26	0	0	4.35
R cerebellum		24	-69	-20	5.88
R cerebellum		28	-53	-18	4.72

Loci of differences are identified by region name, Brodmann Area, and coordinates in the brain atlas of Talairach and Tournoux (1988). The t-statistics presented are uncorrected. Only clusters showing a spatial extent of at least 75 contiguous voxels are reported.

Table 9. Brain regional differences in serotonin synthesis capacity between sadness and happiness

Talairach coord. (mm)					
Region	Brodmann area	x	y	z	t- statistic
Sad minus Happy					
L precuneus cortex	7	-16	-66	35	7.10
R primary motor cortex	4	46	-5	17	4.83
R superior temporal cortex	22	46	-52	15	4.30
Happy minus Sad					
R orbitofrontal cortex	11	34	46	-12	5.02
R orbitofrontal cortex	11	26	44	-16	4.05
R medial frontal cortex	10	40	48	-4	6.09
R insula / sup. temporal cortex	22	44	-4	-10	5.65
L primary motor cortex	4	-36	-14	38	4.80
R primary somatosensory cortex	1/2	51	-18	32	4.63
L inferior parietal cortex	40	-48	-41	33	4.00
L inferior temporal cortex	20	-53	-11	-23	4.71
R superior frontal cortex	6	8	-1	50	4.36
R globus pallidus		12	0	-8	4.28

Loci of differences are identified by region name, Brodmann Area, and coordinates in the brain atlas of Talairach and Tournoux (1988). The t-statistics presented are uncorrected. Only clusters showing a spatial extent of at least 75 contiguous voxels are reported

Figure 1. Significant loci of difference in serotonin synthesis capacity during sadness

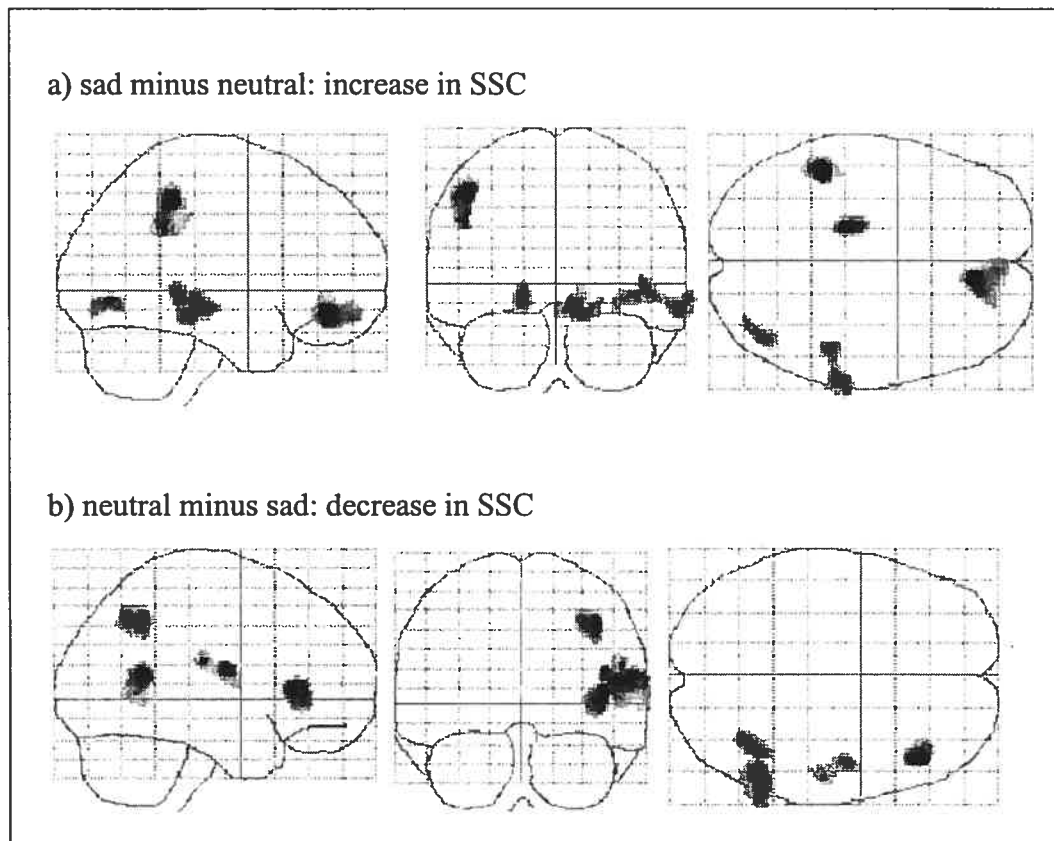


Figure 1. Statistical parametric maps representing voxels showing a significant differences between sadness and a neutral emotional state ($p < 0.05$, corrected).

Figure 2. Significant loci of difference in serotonin synthesis capacity during happiness

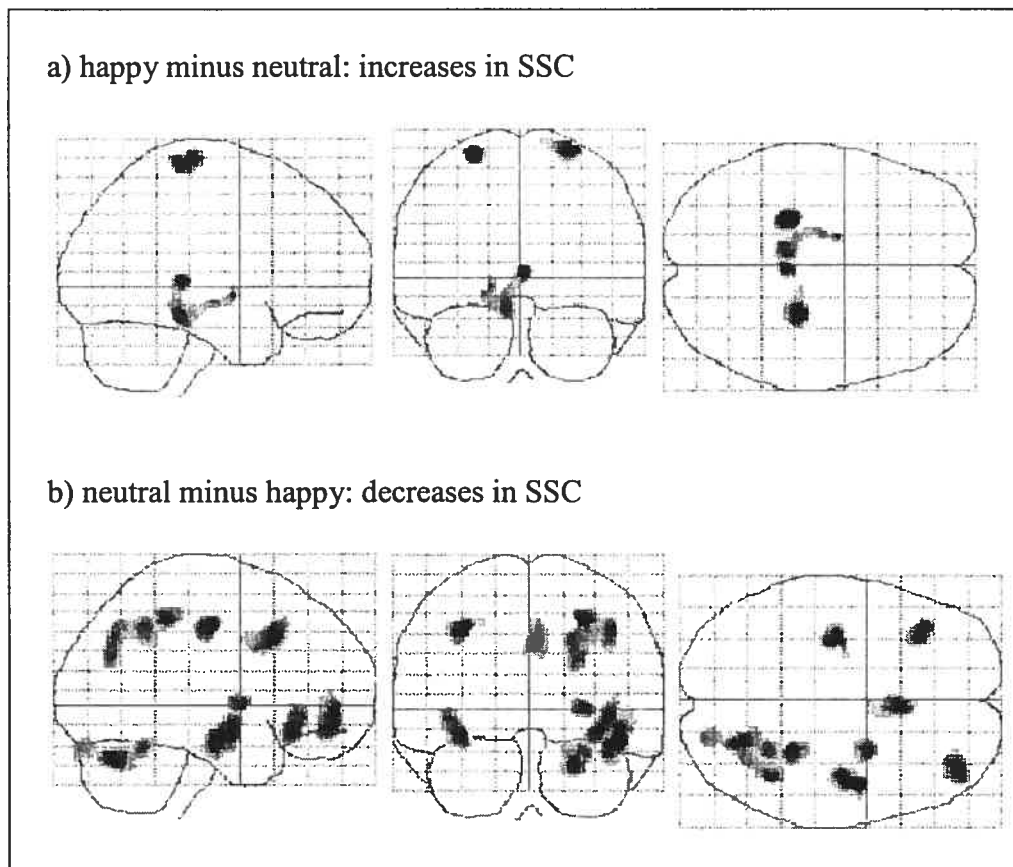


Figure 2. Statistical parametric maps representing voxels showing a significant differences between happiness and a neutral emotional state ($p < 0.05$, corrected).

Le corps de recherche actuel sur le système de neurotransmission à sérotonine tend à montrer le lien étroit entre ce neurotransmetteur et les émotions. Une altération du système sérotoninergique est observée dans divers troubles affectifs, dont la dépression majeure. Un déséquilibre du système provoqué en laboratoire s'accompagne d'une baisse transitoire de l'humeur chez des individus sains ou d'une récurrence transitoire de symptômes dépressifs chez des patients déprimés en rémission. Le développement récent d'une nouvelle sonde radioactive utilisée en tomographie par émissions de positons (TEP), ^{11}C - α -methyl-L-tryptophane (α -MTrp), analogue synthétique du précurseur de la sérotonine, permet depuis peu d'étudier un indice de la synthèse de sérotonine *in vivo* chez l'homme. Ainsi, l'étude rapportée dans l'article précédent a été menée dans le but d'investiguer l'implication de la sérotonine dans la neurobiologie des émotions normales grâce à un paradigme d'activation émotionnelle. Nous avons montré que l'auto-induction de deux émotions primaires distinctes, telles que la tristesse et la joie, a vait un effet différentiel sur la neurotransmission de la sérotonine, en comparaison à un état émotionnel neutre. De plus, nous avons observé des patrons distincts de capacité de synthèse de sérotonine lorsque les deux émotions étudiées étaient comparées l'une à l'autre.

Lors de l'auto-induction de tristesse nous avons pu mesurer une *diminution* de la capacité de synthèse de sérotonine dans des régions corticales comprenant le cortex préfrontal ventrolatéral droit, le cortex moteur primaire, le cortex pariétal inférieur droit et le cortex temporal supérieur droit, et une *augmentation* de la capacité de synthèse de sérotonine dans le thalamus gauche, ainsi que dans des régions corticales, telles que le cortex orbitofrontal droit, le cortex somato-sensoriel primaire gauche, le cortex pariétal inférieur gauche, le cortex temporal moyen droit et le cortex occipital droit. Lors de l'auto-induction de joie, les régions cérébrales montrant une différence significative en comparaison à un état émotionnel neutre, étaient plus

dispersées à travers le cerveau. Nous avons observé une *augmentation* de la capacité de synthèse de sérotonine dans le tronc cérébral gauche, le globus pallidus gauche, le cortex somato-sensoriel primaire gauche et le cortex moteur primaire, et une *diminution* de la capacité de synthèse de la sérotonine dans le cortex orbitofrontal droit, le cortex cingulaire antérieur droit, le cortex moteur primaire droit, le cortex somato-sensoriel primaire droit, le cortex pariétal supérieur droit, le cortex temporal inférieur droit, le cervelet droit, le putamen droit et le cortex préfrontal ventrolateral gauche. Finalement, lors du contraste entre l'auto-induction de tristesse et de joie, nous avons pu mesurer lors de la tristesse une *augmentation* de capacité de synthèse de sérotonine dans le cortex moteur primaire droit, le cortex temporal supérieur droit, et le cortex precuneus gauche. Lors de l'auto-induction de joie, en comparaison à la tristesse, nous avons observé une *augmentation* de la capacité de synthèse de sérotonine dans le cortex orbitofrontal droit, le cortex préfrontal médian droit, l'insula et le cortex temporal supérieur droit, le cortex moteur primaire gauche, le cortex prémoteur droit, le cortex somato-sensoriel primaire droit, le cortex pariétal inférieur gauche, le cortex temporal inférieur gauche, ainsi que dans le globus pallidus droit.

La multitude des régions impliquées dans l'auto-induction des deux émotions primaires investiguées sont en accord avec les études d'imagerie précédentes, sur les corrélats neuronaux de ces deux émotions, utilisant une méthode d'auto-induction (Damasio et al, 2000; Georges et al, 1995, 1996; Lane et al, 1997; Liotti et al, 2000; Pardo et al, 1993; Pelletier et al, 2003). De plus, une grande partie des régions citées ci-dessus se trouve rapportée dans des études de neuroimagerie des troubles de l'humeur (Beauregard et al., 1998; Drevets, 2000; Ebert et Ebmeier, 1996; Rosa-Neto et al., 2004; Seminowicz et al., 2004; Soares et Mann, 1997). Finalement, les régions du cerveau dans lesquelles nous avons mesuré des différences de capacité de synthèse de sérotonine recourent celles observées dans des études du système à sérotonine lors d'un déséquilibre provoqué (déplétion de tryptophane ou traitement à la

fenfluramine) (Kegeles et al., 2003; Mann et al., 1996; Neumeister et al., 2004).

Nous avons choisi comme sujets pour cette étude sept acteurs professionnels, préalablement entraînés à auto-induire et à maintenir une émotion cible d'intensité élevée, à travers toute la durée des scanographies. Le choix de l'appartenance professionnelle des sujets visait à optimiser nos chances de mesurer une différence entre les trois conditions. Effectivement, les études d'imagerie sur la neuroanatomie des émotions emploient des paradigmes expérimentaux où les états émotionnels sont auto-induits pendant des périodes courtes de l'ordre de la minute (Damasio et al, 2000; George et al, 1996; Pelletier et al., 2003). La méthode de la TEP- α -MTrp nécessite un temps d'acquisition des données de 60 minutes afin de pouvoir modéliser la cinétique du traceur (Diksic et al, 1990). Ainsi, il nous est paru plus réaliste de sélectionner des individus ayant l'habitude de maintenir des états imposés pendant de longues périodes.

Les sujets étaient entraînés à maintenir un état émotionnel intense par le biais de souvenirs et/ou projections autobiographiques, émotionnellement chargés en fonction de l'émotion ciblée. Ils avaient comme instruction, non pas de nous offrir leurs plus belles performances *in scano*, mais plutôt d'auto-induire et de maintenir des émotions d'intensité élevée en les revivant. Ce type de méthode d'induction est identique à celui employé par Damasio et collègues (2000) dans une étude de débit sanguin cérébral régional (DSCr) utilisant la TEP combiné à l'O¹⁵ (TEP-O¹⁵). Il est frappant de constater la grande similitude des régions montrant des différences significatives entre conditions dans l'étude de Damasio et collègues et dans la nôtre. Toutes les régions cérébrales citées précédemment dans notre étude sont présentes dans celle de Damasio. Il serait tout à fait tentant d'essayer d'expliquer les mécanismes neurochimiques impliqués dans les changements de DSCr observés dans l'étude de Damasio à partir des observations faites dans la présente étude. Cependant, ses explications seraient spéculatives compte tenu du fait que les

traceurs ayant une faible constante de diffusion plasma- cerveau, tel que l' α -MTrp, ne sont pas affectés par des variations de DSCr (Fenstermacher et al., 1981). Il n'en reste pas moins que l'accumulation d'études sur l'auto-induction d'émotions en neuroimagerie qui montrent l'implication de régions cérébrales communes, va nous permettre de mieux comprendre la neurobiologie des émotions.

Il faut aussi noter que Damasio et ses collègues rapportent des différences significatives de DSCr lors de l'auto-induction de tristesse et de joie, dans des régions additionnelles par rapport aux nôtres, à savoir le cortex insulaire, le cortex cingulaire postérieur, la région hippocampique et le noyau caudé (Damasio et al., 2000). Ces différences peuvent être dues à une des raisons suivantes, seule ou en combinaison : 1) le décours temporel de l'implication de ces régions cérébrales dans l'auto-induction d'émotion est différemment appréhendé par les deux techniques utilisées - l'acquisition des données en TEP- α -MTrp se fait sur 60 minutes contrairement à l'acquisition en TEP-O¹⁵ qui se fait sur 60 à 120 secondes et donc un moyennage des images sur 60 minutes aura tendance à faire disparaître les événements transitoires, 2) les régions additionnelles observées par Damasio et al. sont impliquées de façon équivalente dans les trois conditions de notre étude et la méthode d'analyse par soustractions ne permettrait pas de les identifier.

L'étude présentée dans ce mémoire s'intègre à un programme de recherche mené dans le laboratoire du Dr Beauregard, dont je fais partie et qui s'intéresse aux bases neuronales de la régulation consciente et volontaire des émotions. Dans une série d'études réalisées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ce groupe a confirmé l'hypothèse selon laquelle la régulation consciente et volontaire des émotions est sous-tendue par un circuit neuronal comprenant des régions frontales et des structures limbiques / paralimbiques (Beauregard et al., 2001, 2002; Lévesque et al., 2003). Le paradigme expérimental commun aux trois études citées ci-dessus, correspondait à scanographier les sujets dans deux conditions expérimentales :

une condition d'activation dans laquelle le sujet pouvait se laisser aller à éprouver l'émotion induite par des extraits de film (tâche contrôle), et une condition de suppression dans laquelle le sujet devait inhiber l'émotion induite (tâche expérimentale). La régulation consciente et volontaire des émotions dans la tâche de suppression est associée à l'activation d'un circuit neuronal différent de celui impliqué dans l'expérience subjective de l'émotion étudiée. Ces résultats suggèrent que l'homme est capable d'influencer les dynamiques fonctionnelles de son cerveau en changeant de façon consciente et volontaire les processus physiologiques sous-jacents à sa psyché (Beauregard et al., 2004).

De par sa nature consciente et volontaire, l'auto-induction d'émotions est une forme de régulation émotionnelle. Ainsi la combinaison, dans la présente étude, d'un paradigme d'activation émotionnelle avec la méthode TEP- α -MTrp, nous a permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'homme est capable de moduler l'activité électrochimique de son cerveau et de montrer, à un niveau d'analyse inférieure, que nous sommes capables d'influencer de manière aiguë la synthèse de sérotonine.

D'un point de vue phénoménologique, l'évaluation de l'humeur subjective des sujets sur deux échelles (VAMS et POMS), avant et après chaque période d'auto-induction dans le scanner, a montré que seule l'auto-induction de joie influençait de façon statistiquement significative l'humeur des sujets. Au niveau du groupe, l'auto-induction de joie sur une période de 60 minutes a engendré *a posteriori* une évaluation subjective 1) d'une humeur plus 'aimable' (voir section résultats de l'article- échelle POMS) et 2) d'un état général plus 'alerte' (échelle VAMS). L'amélioration de l'humeur chez des individus sains suite à une auto-induction de joie prolongée, représente un résultat de portée clinique. Effectivement, ce résultat pourrait ouvrir la voie à une nouvelle hypothèse de travail selon laquelle l'humeur influencerait la neurotransmission de sérotonine. Nous pourrions envisager de tester cette hypothèse chez une population de patients déprimés non médicamenteux en

offrant une thérapie cognitivo-biologique, centrée sur un travail d'auto-induction d'émotions positives. L'évaluation contrôlée et systématique de l'humeur des patients au cours de la thérapie permettrait d'établir si des séances de 'joie' s'accompagnent d'une stabilisation de l'humeur. Si une rémission des symptômes dépressifs était avérée, une deuxième phase d'étude serait un défi sérotoninergique tel qu'une déplétion de tryptophane. Nous pourrions alors investiguer si une thérapie de ce genre renforce le système sérotoninergique et permet au patient de faire face à un déséquilibre du système.

Je souhaiterais conclure cette discussion générale de nos résultats en mettant en parallèle l'observation que nous avons faite d'un rapport entre une auto-induction de joie et une amélioration de l'humeur, avec des activités proposées par différents groupes d'individus dans nos sociétés. « Clowns sans frontières », par exemple, est une organisation humanitaire québécoise, créée par des artistes, dans le but d'améliorer les conditions de vie des enfants victimes de la guerre et de la misère dans le monde. Cet organisme réalise aussi des actions nationales, comme le « Clown Docteur », qui se rend dans les hôpitaux et les maisons pour personnes du troisième âge dans le but de faire rire les gens: «*Ce que les médecins font pour le corps, les clowns le font pour l'âme*» (www.clownsf.com). Il me semble qu'à travers cette étude menée dans le cadre de mon travail de maîtrise, nous avons apporté un indice scientifique à une vieille croyance intuitive. « Don't worry, be happy ! »

RÉFÉRENCES

Aghajanian GK (1995). Electrophysiology of serotonin receptors subtypes and signal transduction pathways. In F.Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (4 ed., pp. 451-460). New York: Raven Press.

Azmitia, E. C. & Whitaker-Azmitia, P. (1995). Anatomy, cell biology, and plasticity of the serotonergic system: neuropsychopharmacological implication for the action of psychotropic drugs. In F.Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (New York: Raven Press.

Baker, K. G., Halliday, G. M., Hornung, J. P., Geffen, L. B., Cotton, R. G. H., & Tork, I. (1991). Distribution, Morphology and Number of Monoamine-Synthesizing and Substance P-Containing Neurons in the Human Dorsal Raphe Nucleus. *Neuroscience*, 42, 757-775.

Barker, E. & Blakely, R. (1995). Norepinephrine and serotonin transporters: Molecular targets of antidepressant drugs. In F.Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (4 ed., pp. 321-334). New York: Raven Press.

Beauregard M, Levesque J, & Bourgouin P (2001). Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *Journal of neuroscience*, 21, 1-6.

Beauregard, M., Leroux, J.-M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P. et al. (1998). The Functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *NeuroReport*, 9, 3253-3258.

Beauregard, M., Levesque J, Eugène, F., Joannette Y, Mensour B, Beaudoin G et al. (2002). Functional neuroanatomy underlying voluntary suppression of sadness in children. *Society for Neuroscience 32nd Annual meeting, Orlando, Abstract:10434.*

Beauregard, M., Levesque, J., & Paquette, V. (2004). Neural basis of conscious and voluntary self-regulation of emotion. In M. Beauregard (Ed.), *Consciousness, Emotional Self-Regulation and the Brain* (1 ed., pp. 163-194). Amsterdam/ Philadelphia: John Benjamins.

Behzadi, G., Kalen, P., Parvopassu, F., & Wiklund, L. (1990). Afferents to the Median Raphe Nucleus of the Rat - Retrograde Cholera-Toxin and Wheat-Germ C conjugated Horseradish-Peroxidase Tracing, and Selective D-[H-3]Aspartate Labeling of Possible Excitatory Amino-Acid Inputs. *Neuroscience*, 37, 77-100.

Benkelfat, C., Ellenbogen, M. A., Dean, P., Palmour, R. M., & Young, S. N. (1994). Mood-Lowering Effect of Tryptophan Depletion - Enhanced Susceptibility in Young Men at Genetic Risk for Major Affective-Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 687-697.

Booij, L., Van der Does, A. J. W., & Riedel, W. J. (2003). Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Molecular Psychiatry*, 8, 951-973.

Bremner, J. D., Innis, R. B., Salomon, R. M., Staib, L. H., Ng, C. K., Miller, H. L. et al. (1997). Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Archives of General Psychiatry*, 54, 364-374.

Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P. J., Miller, A. H., Maes, M., & Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Molecular Psychiatry*, 7, 468-473.

Cassidy, F., Murry, E., Weiner, R. D., & Carroll, B. J. (1997). Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1151-1152.

Chugani, D. C., Muzik, O., Chakraborty, P., Mangner, T., & Chugani, H. T. (1998). Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse*, 28, 33-43.

Chugani, D. C. & Muzik, O. (2000). alpha[C-11]methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenine pathway metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 20, 2-9.

Cooper, J., Bloom, F., & Roth, R. (2003). Serotonin (5-Hydroxytryptamine), Histamine, Adenosine. In J.Cooper, F. Bloom, & R. Roth (Eds.), *The biochemical basis of neuropharmacology* (pp. 271-320). New York: Oxford University Press.

Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J et al. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3, 1049-1056.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action - Reversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, 47, 411-418.

Diksic, M., Nagahiro, S., Sourkes, T. L., & Yamamoto, Y. L. (1990). A New Method to Measure Brain-Serotonin Synthesis In vivo .1. Theory and Basic Data for A Biological Model. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 10, 1-12.

Diksic, M., Nagahiro, S., Chaly, T., Sourkes, T. L., Yamamoto, Y. L., & Feindel, W. (1991). Serotonin Synthesis Rate Measured in Living Dog Brain by Positron Emission Tomography. *Journal of Neurochemistry*, 56, 153-162.

Diksic, M. (2001). Labelled alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for the study of the brain serotonergic system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 26*, 293-303.

Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biological Psychiatry, 48*, 813-829.

Ebert, D. & Ebmeier, K. P. (1996). The Role of the Anterior Cingulate Gyrus in Depression: From Functional Anatomy to Neurochemistry. *Biological Psychiatry, 39*, 1044-1050.

Ellenbogen, M. A., Young, S. N., Dean, P., Palmour, R. M., & Benkelfat, C. (1996). Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: Sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology, 15*, 465-474.

Fenstermacher, J. D., Blasberg, R.G., & Patlak, C. S. (1981). Methods for quantifying the transport of drugs across brain barriers systems. *Pharmacological Theory, 14*, 217- 248.

Finlay, J. & Zigmond, M. (1995). A critical analysis of neurochemical methods for monitoring transmitter dynamics in the brain. In F.Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (4 ed., pp. 29-40). New York: Raven PRes.

Georges, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P., & Post, R. M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy woman. *American Journal of Psychiatry, 152*, 341-351.

Georges, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Herscovitch, P., & Post, R. M. (1996). Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biological Psychiatry, 40*, 859-871.

Heninger, G. (1995). Indoleamines: The role of serotonin in clinical disorders. In F. Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation in progress* (4 ed., pp. 471-482). New York: Raven Press.

Hermann, D. M., Luppi, P. H., Peyron, C., Hinckel, P., & Jouvet, M. (1997). Afferent projections to the rat nuclei raphe magnus, raphe pallidus and reticularis gigantocellularis pars alpha demonstrated by iontophoretic application of cholera toxin (subunit b). *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 13, 1-21.

Hornung, J. P. (2003). The human raphe nuclei and the serotonergic system. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26, 331-343.

Jacobs, B. L. & Azmitia, E. C. (1992). Structure and Function of the Brain-Serotonin System. *Physiological Reviews*, 72, 165-229.

Kegeles, L. S., Malone, K. M., Slifstein, M., Ellis, S. P., Xanthopoulos, E., Keilp, J. G. et al. (2003). Response of Cortical Metabolic Deficits to Serotonergic Challenge in Familial Mood Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160, 76-82.

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, & Davidson RJ (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry*, 154, 926-933.

Lanfumeey L & Hamnon M (2004). 5-HT1 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*, 3, 1-10.

Lee, H. S., Kim, M. A., Valentino, R. J., & Waterhouse, B. D. (2003). Glutamatergic afferent projections to the dorsal raphe nucleus of the rat. *Brain Research*, 963, 57-71.

Levesque J, Joannette Y, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P et al. (2003). Neural correlates of sad feelings in healthy girls. *Neuroscience*, 121, 545-551.

Leyton, M., Okazawa, H., Diksic, M., Paris, J., Rosa, P., Mzengeza, S. et al. (2001). Brain regional alpha-[C-11]Methyl-(L)-Tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 775-782.

Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, & Fox PT (2000). Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 30-42.

Maes, M. & Meltzer, H. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. In F.Bloom & Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (4 ed., pp. 933-944). New York: Raven Press.

Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., Nichols, T., & Mintun, M. (1996). Positron emission tomographic imaging of serotonin activation effects on prefrontal cortex in healthy volunteers. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16, 418-426.

Muzik, O., Chugani, D. C., Chakraborty, P., Mangner, T., & Chugani, H. T. (1997). Analysis of [(C-11)]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17, 659-669.

Neumeister, A., Turner, E. H., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Barnett, R. L., Rauh, M. et al. (1998). Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, 55, 524-530.

Neumeister, A., Praschak-Rieder, N., Hesselmann, B., Vitouch, O., Rauh, M., Barocka, A. et al. (1998). Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total sleep deprivation. *Archives of General Psychiatry*, 55, 167-172.

Neumeister, A., Nugent, A. C., Waldeck, T., Geraci, M., Schwarz, M., Bonne, O. et al. (2004). Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 765-773.

Nishizawa, S., Benkelfat, C., Young, S. N., Leyton, M., Mzengeza, S., DeMontigny, C. et al. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*, 5308-5313.

Nishizawa, S., Leyton, M., Okazawa, H., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (1998). Validation of a less-invasive method for measurement of serotonin synthesis rate with alpha-[C-11]methyl-tryptophan. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *18*, 1121-1129.

O'Reardon, J. P., Chopra, M. P., Bergan, A., Gallop, R., DeRubeis, R. J., & Crits-Christoph, P. (2004). Response to tryptophan depletion in major depression treated with either cognitive therapy or selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Biological Psychiatry*, *55*, 957-959.

Pardo, J. V., Pardo, P. J., & Raichle, M. E. (1993). Neural correlates of self-induced dysphoria. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 713-719.

Pelletier M, Bouthillier A, Levesque J, Carrier S, Breault C, Paquette V et al. (2003). Separate neural circuits for primary emotions? Brain activity during self-induced sadness and happiness in professional actors. *NeuroReport*, *14*, 1111-1116.

Peyron, C., Petit, J. M., Rampon, C., Jouviet, M., & Luppi, P. H. (1998). Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience*, *82*, 443-468.

Riedel, W. J., Klaassen, T., & Schmitt, J. A. J. (2002). Tryptophan, mood, and cognitive function. *Brain Behavior and Immunity*, *16*, 581-589.

Rosa-Neto, P., Diksic, M., Okazawa, H., Leyton, M., Ghadirian, N., Mzengeza, S. et al. (2004). Measurement of brain regional alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 556-563.

Seminowicz, D. A., Mayberg, H. S., McIntosh, A. R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z. et al. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *NeuroImage*, 22, 409-418.

Shoaf, S. E. & Schmall, B. (1996). Pharmacokinetics of alpha-methyl-L-tryptophan in rhesus monkeys and calculation of the lumped constant for estimating the rate of serotonin synthesis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277, 219-224.

Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 393-432.

Sourkes, T. L. (1971). Alpha-Methyltryptophan and Its Actions on Tryptophan Metabolism. *Federation Proceedings*, 30, 897-&.

Vaswani, M., Linda, F. K., & Ramesh, S. (2003). Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 85-102.

Vertes, R. P. (1991). A Pha-I Analysis of Ascending Projections of the Dorsal Raphe Nucleus in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, 313, 643-668.

Vertes, R. P., Fortin, W. J., & Crane, A. M. (1999). Projections of the median raphe nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 407, 555-582.

Young, S. N., Smith, S. E., Pihl, R. O., & Ervin, F. R. (1985). Tryptophan Depletion Causes A Rapid Lowering of Mood in Normal Males. *Psychopharmacology*, *87*, 173-177.

Young, S. N. & Leyton, M. (2002). The role of serotonin in human mood and social interaction - Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *71*, 857-865.

Accord des co-auteurs de l'article

Nom de l'étudiante: Elisabeth Perreau-Linck

Programme: M.Sc. en Sciences Neurologiques

Titre de l'article: *In-vivo* measurements of brain serotonin synthesis capacity during self-induced sadness and happiness in healthy volunteers.

Auteurs (dans l'ordre): Perreau-Linck, E., Beauguard, M., Gravel, P., Paquette, V., Soucy, JP, Diksic, M. et Benkelfat, C.

Déclaration des coauteurs: A titre de co-auteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu' Elisabeth Perreau-Linck inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre 'Effets de l'auto-induction d'émotions sur un indice de la synthèse de sérotonine'

Mario Beauguard

Coauteur

[Signature redacted]

02/09/2004
Date

Paul Gravel

Coauteur

[Signature redacted]

Signature

SEPT. 7, 2004
Date

Vincent Paquette

Coauteur

[Signature redacted]

Signature

02/09/04
Date

Jean-Paul Soucy

Coauteur

[Signature redacted]

Signature

02/09/2004
Date

Mirko Diksic

Coauteur

[Signature redacted]

Signature

Sept. 7/04
Date

Chawki Benkelfat

Coauteur

[Signature redacted]

Signature

Sept 2, 2004
Date