

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

**Évaluation de l'activité sérotoninergique du cortex préfrontal médian dans
un modèle animal de psychose**

Par
Benoit Labonté

Département de psychiatrie,
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences biomédicales
option Sciences psychiatriques

août 2007

© Benoit Labonté, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:
Évaluation de l'activité sérotoninergique du cortex préfrontal médian dans un modèle animal
de psychose

Présentée par:
Benoit Labonté

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Laurent Descarries, président-rapporteur
Gabriella Gobbi, directeur de recherche
Marco Leyton co-directeur de recherche
Graciela Pineyro, membre du jury

Résumé

Les antipsychotiques atypiques possèdent une plus forte affinité pour les récepteurs de la sérotonine (5-HT) que pour les récepteurs de la dopamine (DA) ce qui suggère que la 5-HT joue un rôle important dans la pathophysiologie et le traitement de la schizophrénie. Le but de cette recherche était d'étudier la réponse des neurones pyramidaux du CPFm à la 5-HT et au NMDA avant et après l'administration de l'antagoniste des récepteurs NMDA, MK-801. L'administration de PCP et de kétamine chez l'humain reproduit une vaste gamme de symptômes positifs, négatifs et cognitifs semblables à ceux de la schizophrénie. De plus, l'administration de telles substances chez le schizophrène exacerbe les symptômes pré-existants. De façon similaire, l'administration de PCP, kétamine ou MK-801 chez l'animal induit plusieurs comportements et déficits cognitifs qui ressemblent à certains symptômes psychotiques, ce qui en fait un modèle animal pharmacologique de psychose. Dans cette étude, les neurones pyramidaux du CPFm ont été enregistrés chez des rats anesthésiés à l'uréthane. La réponse de ces neurones à l'application microiontophorétique de NMDA et de 5-HT a été mesurée avant et après l'administration systémique de MK-801 (0,05-0,1 mg/kg) à des doses causant la psychose chez le rat. Trois types de réponses à la 5-HT ont été enregistrées : excitation (38%), inhibition (27%) et non réponse (35%). Les réponses excitatrices ont été renversées dans 66% des cas par la ritanserine, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A/2C}, tandis que les réponses inhibitrices ont été bloquées par le WAY100635, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, dans 100% des cas. L'administration de MK-801 a potentialisé les réponses excitatrices et atténué les réponses inhibitrices à l'application microiontophorétique de 5-HT. Le MK-801 a également diminué les réponses excitatrices au NMDA mais augmenté l'activité de décharge en bouffées. Ces résultats suggèrent que le MK-801 modifie la synapse 5-HT du CPFm en potentialisant les réponses excitatrices 5-HT_{2A}-dépendantes et en atténuant les réponses inhibitrices 5-HT_{1A}-dépendantes. Ces résultats indiquent une déficience 5-HT au niveau des neurones pyramidaux du CPFm dans ce modèle animal de psychose.

Mots Clés : dizocilpine (MK-801), cortex préfrontal médian (CPFm), sérotonine (5-HT), glutamate (GLU), schizophrénie

Abstract

New atypical antipsychotics show a greater affinity for serotonin (5-HT) rather than dopamine (DA) receptors, suggesting that 5-HT may play an important role in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. The goal of this research was to study the response of mPFC pyramidal neurons to 5-HT and NMDA before and after administration of the NMDA receptor antagonist MK-801. The administration of PCP and ketamine to human has been shown to induce the expression of positive, negative and cognitive symptoms in healthy subjects, and to exacerbate pre-existing symptoms in schizophrenia patients. Similarly, the administration of PCP, ketamine and MK-801 in rodents induces behaviours modeling psychotic-like symptoms. In our study, pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex were recorded in urethane anaesthetised rats, and the responsiveness to microiontophoretic application of NMDA and 5-HT was assessed before and after the injection of MK-801 (0.05-0.1 mg/kg) at dosages inducing psychotic behaviours in the rat. The 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin and the 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 were used to block 5-HT responses. Three subpopulations of pyramidal cells were identified according to their responsiveness to 5-HT applications: excitation (38%), inhibition (27%) and no response (35%). The excitatory responses were blocked by ritanserin in 66% (2/3) of cases, but not by WAY100635; the inhibitory responses were blocked by WAY100635 in 100% of cases, but not by ritanserin. The administration of MK-801 potentiated the excitatory response and attenuated the inhibitory responses induced by 5-HT microiontophoretic application. Moreover, MK-801 decreased the excitatory responses induced by NMDA and increased their burst activity. These results suggest that MK-801 modifies 5-HT synapses, potentiating the excitatory 5-HT_{2A/2C} responses, while attenuating the 5-HT_{1A} inhibitory responses and NMDA responses in mPFC. These data indicate that 5-HT transmission is highly impaired at the mPFC level in a pharmacological model of psychosis.

Key words: dizocilpine (MK-801), medial prefrontal cortex (mPFC), serotonin (5-HT), glutamate (GLU), schizophrenia

1.4.2	<i>Localisation corticale des récepteurs sérotoninergiques</i>	30
1.4.2.1	<i>Le récepteur 5-HT_{1A}</i>	30
1.4.2.2	<i>Le récepteurs 5-HT_{2A}</i>	32
1.4.3	<i>Action sérotoninergique des hallucinogènes</i>	33
1.4.4	<i>Schizophrénie, sérotonine et antipsychotiques atypiques</i>	35
1.5	Antagonisme des récepteurs NMDA : modèle de psychose	37
1.5.1	<i>Historique</i>	37
1.5.2	<i>Études chez l'humain</i>	37
1.5.2.1	<i>Symptômes</i>	38
1.5.3	<i>Études animales</i>	39
1.5.3.1	<i>Implication du système dopaminergique</i>	40
1.5.3.2	<i>Électrophysiologie</i>	42
1.5.3.3	<i>Implication de la sérotonine</i>	44
1.6	But et hypothèses	45
2.	Article soumis au <i>Journal of Psychiatry and Neuroscience</i>	47
3.	Discussion	93
3.1	Discussion	94
3.1.1	<i>Effets du MK-801 sur l'activité de décharge des neurones pyramidaux du CPFm évoquée par le NMDA</i>	94
3.1.2	<i>Effets du MK-801 sur l'activité de décharge des neurones pyramidaux du CPFm évoquée par la 5-HT</i>	97
3.1.3	<i>Effets du MK-801 sur l'activité en bouffées des neurones pyramidaux du CPFm évoqué par le NMDA et la 5-HT</i>	99
4.	Conclusion	101
4.1	Conclusion	102
5.	Annexe	104
5.1	Considérations méthodologiques	105
5.1.1	<i>Caractéristiques cellulaires des neurones pyramidaux du CPFm</i>	105
5.1.1.1	<i>Mode de décharge régulier (RS)</i>	105
5.1.1.2	<i>Mode de décharge en bouffées intrinsèque (IB)</i>	107

5.1.1.3 <i>Mode de décharge en bouffées non-intrinsèque</i>	107
5.1.2 <i>Identification et description des différents paramètres analysés dans les bouffées</i>	109
5.1.3 <i>Application des analyses statistiques</i>	110
5. Sources documentaires	113

Liste des figures et tableaux

Figure A : Les voies dopaminergiques centrales.....	19
Figure B : Contrôle bi-modal de l'activité dopaminergique des structures sous-corticales.....	23
Figure C : Voies sérotoninergiques centrales.....	28
Figure D : Relations entre les neurones pyramidaux du CPFm et les noyaux sérotoninergiques.....	29
Figure E : Mécanismes d'action des hallucinogènes.....	35
Figure 1 : Effects of MK-801 on the firing activity evoked by NMDA in mPFC pyramidal neurons.....	88
Figure 2 : Effects of MK-801 on the firing activity evoked by 5-HT in mPFC pyramidal neurons responding by an excitation.....	89
Figure 3 : Effects of MK-801 on the firing activity evoked by 5-HT in mPFC pyramidal neurons responding by an inhibition.....	90
Figure 4 : Blockade of the excitation to 5-HT by ritanserine and blockade of the inhibition to 5-HT by WAY100635.....	91
Figure 5 : Depth of recordings in the mPFC.....	92
Tableau 1: Propriétés électriques des différentes classes de neurones pyramidaux du CPF chez le rat.....	108

Liste des abréviations

A8-16 : noyaux dopaminergiques

ACh : acétyl-choline

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate

ARNm : acide ribonucléique messenger

BMY7378 : 8-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-piperazinyl]-éthyl]-8-azaspiro[4,5]décane-7,9-dione dihydrochloride

Ca²⁺ : ion calcium

CNQX : 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione

CPF : cortex préfrontal

CPFm : cortex préfrontal médian

D1 : récepteur à la dopamine de type 1

D2 : récepteur à la dopamine de type 2

DA : dopamine

2-DG : 2-désoxy-glucose

DMSO: diméthyl sulfoxide

DOI : 1-(2,5-Diméthoxy-4-iodophényl)-2-aminopropane

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition

DRN : dorsal raphe nucleus

GABA : acide γ -aminobutyrique

GABA_A : récepteur de GABA de type A

GLU : glutamate

5-HIAA : acide 5- hydroxyindoleacétique

HSP70 : heat-shock stress protein de type 70

5-HT : sérotonine

5-HT_{1A} : récepteur à la sérotonine de type 1A

5-HT_{2A} : récepteur à la sérotonine de type 2A

5-HT_{2C} : récepteur à la sérotonine de type 2C

5-HT₃ : récepteur à la sérotonine de type 3

5-HT₆ : récepteur à la sérotonine de type 6

5-HT₇ : récepteur à la sérotonine de type 7

IRM : imagerie par résonance magnétique

i.v. intra-veineux

LSD : acide d-lysergique diethylamide

m1 : récepteur à l'acétyl-choline de type muscarinique 1

m3 : récepteur à l'acétyl-choline de type muscarinique 3

M: molaire

MΩ: mégaohm

mM: millimolaire

M100907 :R(+)-alpha-(2,3-diméthoxyphényl)-1-[2-(4-fluorophényléthyl)]-4-piperidineméthanol

MC DA : voie mésocorticale dopaminergique

mGLUR 1-5 : récepteur glutamatergique métabotrope de type 1 à 5

min: minute

MK-801 : dizocilpine

ML DA : voie mésolimbique dopaminergique

MPEP: 2-Méthyl-6-(Phényléthynyl)-Pyridine

MΩ : mégaohm

Ms : milliseconde

mV : millivolt

nM: nanomolaire

nA: nanoampère

Na⁺ : ion sodium

NaCl : chlorure de sodium

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NBQX : 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline-2,3-dione

8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline

PCP : phencyclidine

PLT: potentialisation à long terme

PPI : pre-pulse inhibition

PPSE : potentiel post-synaptique exciteur

PPSI : potentiel post-synaptique inhibiteur

PPT : tegmentum pedunculopontin

R_N : résistance moyenne

RNMDA : récepteur NMDA

s : seconde

SEM : standard error on mean

SN : substance noire

VTA : ventral tegemental area

WAY100635 : N-(2-(4-(2-méthoxyphényl)-piperazinyl)éthyl)-N-2-pyridinyl-cyclohexanecarboxamide

μm : micromètre

V_m : potentiel de repos membranaire

Remerciements

La réalisation de ce travail de maîtrise s'est avérée extrêmement enrichissante autant sur le plan académique et professionnel que personnel. Plusieurs heures de travail en sont certes venues à bout mais, c'est sans compter l'apport inestimable des gens de mon entourage. Pour cette raison, je souhaite les remercier spécialement.

Pour commencer, je souhaite remercier ma directrice Dre Gabriella Gobbi, pour m'avoir supervisé et avoir contribué à enrichir mes compétences scientifiques. Merci beaucoup Gabriella. Je veux aussi remercier les Dr Guillaume Lucas et Dr François Guillem pour m'avoir parfois facilité la vie en donnant rapidement réponse à mes questions. Un merci spécial à M. Francis Bambico qui m'a enseigné les rudiments de l'électrophysiologie et du comportement. Il m'a souvent servi de guide tout au cours de ce projet et je l'en remercie franchement. Également, Stella Manta, Sergio Dominguez et Lise Martin qui sont devenus de bons amis et qui ont su me garder dans le droit chemin. Je tiens à remercier finalement ma famille et mes amis. Plus particulièrement Marie-ève que j'aime et qui m'aide quand j'en ai besoin.

À tous, un chaleureux merci.

Contribution

Ma contribution à la réalisation de l'article présenté dans ce mémoire est celle d'un premier auteur, justifiée par la réalisation des expériences, l'obtention et l'analyse des résultats et la rédaction, avec l'aide du Dre Gobbi et de M. F. Bambico.

1. Introduction

1.1 Contexte

L'introduction, en 1954, de la chlorpromazine, un antagoniste des récepteurs D₂ de la dopamine (DA), comme traitement de la schizophrénie, a mené au développement de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Par contre, le développement et l'introduction de la clozapine et d'autres antipsychotiques atypiques, tels que l'olanzapine, la quetiapine, la risperidone et l'aripiprazole qui possèdent tous une affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}, a suggéré que le système de la sérotonine (5-HT) était fortement impliqué dans la pathophysiologie de cette maladie^{206, 207}. La clozapine a effectivement démontré une certaine supériorité face aux antipsychotiques typiques dans le traitement des symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie^{149, 201, 204, 205}.

De récentes études suggèrent que le système glutamatergique pourrait également être impliqué dans la pathophysiologie de la schizophrénie^{230, 143}. L'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine, PCP) induit un état psychotique transitoire et réversible, incluant une vaste gamme de symptômes positifs, négatifs et cognitifs chez l'humain^{160, 161, 198}. L'administration de telles substances chez le rat cause l'apparition d'hyperlocomotion, de stéréotypie, de retrait social^{50, 253, 250} et de troubles de filtration de l'information sensorielle^{187, 95, 257}, autant de comportements équivalents à certains symptômes présentés par les schizophrènes. Ainsi, au fil du temps, le modèle de schizophrénie induit par l'administration de MK-801 s'est imposé comme un excellent modèle pharmacologique, accepté et valide^{20, 249}.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la modification des réponses sérotoninergiques sous l'action du MK-801 et de déterminer quels sous-types de récepteurs de la 5-HT sont impliqués dans ces changements au sein du cortex préfrontal médian (CPFm), une zone où le MK-801 est particulièrement actif^{163, 41}.

Le CPFm est fortement innervé par les noyaux du raphé^{113, 114, 242} et une grande densité de récepteurs 5-HT s'y retrouve, plus particulièrement les sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}^{16, 252}. Ce dernier sous-type semble localisé préférentiellement dans les couches corticales V, où il se regroupe pour former des zones sensibles^{137, 138}.

Le deuxième objectif de l'étude était de clarifier la réponse *in vivo* des récepteurs NMDA (RNMDA) suivant l'administration de MK-801, puisque des résultats contradictoires

ont été précédemment obtenus. En effet, une diminution^{105, 129} et une augmentation^{274, 136} du taux de décharge des neurones pyramidaux du CPFm ont été rapportées par suite de l'administration du MK-801.

1.2 Historique du concept de la schizophrénie

1.2.1 Les concepts initiaux

Les premières grandes avancées sur la nosologie de la schizophrénie ont été accomplies principalement au 19^{ème} siècle, grâce aux travaux notamment de Bayle (1799-1859), Griesinger (1817-1968), Morel (1809-1873) et Kahlbaum (1828-1899). Antoine-Laurent Bayle a décrit la paralysie générale comme une entité ayant une cause anatomo-pathologique et une symptomatologie spécifique, laquelle associait signes moteurs et signes psychiques et montrait une évolution symptomatique en trois phases : délires monomaniaques, délires maniaques et démence. C'est en regroupant ainsi ces trois symptômes, initialement considérés comme des entités pathologiques particulières, et en proposant une évolution symptomatique que Bayle apporta une vision unifiée de la maladie²³⁷. Sensiblement dans les mêmes années, Griesinger développe le concept de psychose unitaire, en se basant sur les travaux de Bayle et sur ses propres observations.

Par la suite, Benedict Augustin Morel a été le premier à construire une nosologie unitaire et hiérarchique des maladies mentales sur une base étiologique, en développant les concepts de dégénérescence et de démence précoce. Pour Morel, la maladie mentale est une expression pathologique résultant d'une dégénérescence et qui s'exprime à intensité variable en fonction de l'importance de cette dégénérescence. Il note également une série de symptômes propres à la démence précoce, comme la suggestibilité, la stéréotypie des attitudes, des gestes et du langage, la catatonie, les grimaces et tics bizarres, le négativisme, jusqu'à la manière étrange de marcher. Il propose ainsi un modèle étiologique basé sur l'hérédité et le milieu au sein duquel se retrouve l'individu et met l'accent sur l'aspect évolutif de la maladie.

Kahlbaum a décrit ensuite la catatonie ou la folie tonique, inspiré par les notions de psychose unique et de l'évolution pathologique observée chez ces patients, ce qui conduisit

un de ces élève, Hecker, à développer le concept de l'hébéphrénie. Ce dernier est basé entre autre sur l'éclosion des symptômes dès la puberté, qui se transforment en faiblesse psychique et aboutissent à la stupidité.

1.2.2 La démence précoce de Kraepelin et la schizophrénie de Bleuler

Emil Kraepelin avait comme objectif de définir certaines grandes entités morbides qui représentaient pour lui les seules vraies maladies mentales. Selon lui, seul l'état terminal de la maladie pouvait permettre sa définition. Il avait déterminé que chaque forme d'aliénation mentale qui ne guérit pas s'achevait par une période terminale qui lui était propre. Kraepelin en vint ainsi à différencier la démence précoce, elle-même possédant trois variations distinctes, des autres formes de folies. Pour lui, l'hébéphrénie, initialement décrite par Hecker, la catatonie décrite par Kahlbaum, ainsi que la paranoïa, étaient regroupées sous l'appellation de *dementia preacox* et représentaient des processus d'affaiblissements endogènes, lesquels menaient inexorablement à la démence par opposition aux paraphrénies, qui représentaient des processus exogènes²³⁷.

Ce n'est que quelques années plus tard (1911) que le terme *schizophrénie* est proposé par Eugène Bleuler, pour mettre l'emphasis sur la division des fonctions psychiques occasionnée par cette maladie. Une grande avancée de Bleuler a été de différencier les symptômes fondamentaux des symptômes accessoires. Les symptômes fondamentaux comprenaient des troubles d'association, de l'affectivité et de l'ambivalence, qui se devaient d'être exprimés plus ou moins sévèrement chez chaque schizophrène. À ceux-ci s'ajoutaient les troubles des fonctions complexes, pour ce qui est notamment de l'autisme ou du rapport avec la réalité. Les symptômes accessoires, quant à eux, ne s'exprimaient pas obligatoirement chez chaque schizophrène. Selon Bleuler, se sont eux qui rendent la psychose manifeste et qui font qu'une aide psychiatrique devienne nécessaire. Parmi ces symptômes, on retrouve les erreurs sensorielles, les idées délirantes, les troubles accessoires de la mémoire, de la personnalité, du langage et de l'écriture, les symptômes corporels, les symptômes catatoniques et les syndromes aigus.

Bleuler a également fait la distinction entre quatre sous-types de schizophrénie : la schizophrénie paranoïde, la catatonique, l'hébéphrénique, et la *schizophrenia simplex*. Mais,

contrairement à Kraepelin, qui se concentrait particulièrement sur l'issue finale de la maladie, Bleuler a considéré la maladie comme une entité pathologique et une réaction psychopathologique, de sorte que certains patients pouvaient guérir et d'autres pas.

1.2.3 Les modèles dimensionnels et la vision actuelle de la schizophrénie

La schizophrénie unitaire de Bleuler, qui tient compte des symptômes et non seulement de l'issue finale, contraste avec la vision de Crow qui a proposé un modèle bidimensionnel⁶⁸, en raison des problèmes que soulevait la vision unitaire de la schizophrénie. Ce modèle bidimensionnel crée une distinction entre les symptômes positifs de type I (hallucinations, délires et troubles de la pensée), représentatifs d'un état pathologique aigu, et les symptômes négatifs de type II (affect plat, discours pauvre, perte de motivation), caractéristiques d'un état habituellement chronique. Crow en vient ainsi à supposer que ces deux dimensions reflètent deux processus neuropathologiques différents⁶⁸, une idée reprise ensuite par Andreasen et Olsen²¹. Conformément aux études de Crow et à l'hypothèse bidimensionnelle, ces auteurs établissent des corrélations négatives entre la présence des symptômes négatifs de type II et celle des symptômes positifs de type I. Leurs résultats laissent aussi croire que la dimension positive (type I) pourrait également être subdivisée²¹.

Liddle (1987)¹⁷⁵ a souligné jusqu'à quel point les deux dimensions étaient séparées. Les résultats de son étude démontrent en effet que les hallucinations et les délires peuvent être regroupés séparément des symptômes psychomoteurs. Liddle identifie également la désorganisation comme une nouvelle dimension indépendante des autres¹⁷⁵, un aspect auparavant répertorié par d'autres chercheurs^{68, 21, 173, 119} mais en association avec d'autres symptômes.

Le manuel statistique et diagnostique des maladies mentales (DSM-IV) offre maintenant une vision globale des symptômes retrouvés dans la schizophrénie. La définition proposée par ce recueil stipule que la schizophrénie est un mélange de signes et symptômes (positifs et négatifs) présents depuis au moins un mois (ou moins si le patient a été traité efficacement), mais dont certains perdurent sur une période d'au moins six mois¹⁹. Ces signes et symptômes sont associés à des troubles de la sphère occupationnelle et sociale et

suivent globalement la formulation symptomatique de Crow (1980)⁶⁸, reformulée par Andreasen (1982)²¹ (symptômes positifs : excès ou distorsion des pensées normales; symptômes négatifs : diminution ou perte des fonctions normales)¹⁹. Le DSM-IV met aussi de l'avant cinq différents sous-types de schizophrénie : paranoïaque, désorganisé, catatonique, indifférencié et résiduel.

Le sous-type *paranoïaque* est caractérisé par des délires et des hallucinations auditives en présence de fonctions cognitives relativement intactes. D'autres symptômes ne doivent pas prédominer sur les symptômes *paranoïaques*.

Le sous-type *désorganisation* est caractérisé par un discours et des comportements désorganisés ainsi qu'un affect plat ou inapproprié, en l'absence d'une symptomatologie importante de type *catatonique*. Les symptômes *paranoïaques* peuvent être présents, mais sans être organisés autour d'un thème cohérent.

Le sous-type *catatonique* se caractérise par des troubles moteurs et notamment l'immobilité ou, à l'inverse, une activité motrice excessive, un mutisme et un négativisme extrême.

Le sous-type *indifférencié* regroupe les patients qui présentent des symptômes de type *psychotiques* sans rencontrer les critères des autres sous-types mentionnés précédemment.

Finalement, le sous-type *résiduel* s'applique aux patients qui ont déjà subi un épisode psychotique, mais qui, au moment de l'évaluation, ne présentent pas de symptômes psychotiques. Habituellement, ces patients présentent des symptômes négatifs, représentatifs d'un état pathologique persistant.

Globalement, même si l'étiologie de la schizophrénie demeure toujours inconnue, de nombreux indices permettent d'assigner des profils pathologiques particuliers à différents groupes de patients présentant des caractéristiques communes. Quant aux deux dimensions de la maladie, il est probable que chacune représente un processus physiopathologique différent.

1.3 Dopamine et schizophrénie

À ce jour, l'hypothèse neurochimique la plus généralement acceptée pour expliquer l'expression symptomatique de la schizophrénie est l'hypothèse dopaminergique. Malgré

toutes les observations en sa faveur cependant, cette hypothèse n'apparaît pas suffisante lorsqu'il s'agit d'expliquer toute la gamme des symptômes de la maladie. Aussi, plusieurs autres hypothèses ont-elles été proposées, la plupart se fondant sur les effets de drogues psychoactives comme les hallucinogènes, les psychostimulants ou les psychomimétiques. Plusieurs hypothèses et notamment les hypothèses sérotoninergiques et glutamatergiques, offrent plusieurs voies d'investigation visant à élucider diverses manifestations dysfonctionnelles chez les patients schizophrènes.

1.3.1 Le système dopaminergique

Le système dopaminergique se compose des noyaux catécholaminergiques A8 à A16. Deux des noyaux les plus importants sont A9, associé à la substance noire (SN), et A10 qui comprend principalement l'aire tegmentaire ventrale (VTA). La substance noire se projette fortement sur le striatum par la voie nigrostriatale, et la VTA sur l'hippocampe, le noyau accumbens, le septum et l'amygdale par la voie mésolimbique et au cortex préfrontal (CPF) par la voie corticolimbique⁶⁶ (Figure A). Classiquement, la voie nigrostriée est impliquée dans l'initiation des mouvements et l'intégration sensorimotrice, tandis que les voies mésolimbique et mésocorticale sont impliquées dans la régulation de la motivation, de l'attention et de la récompense²¹⁴.

Figure A : Les voies dopaminergiques centrales

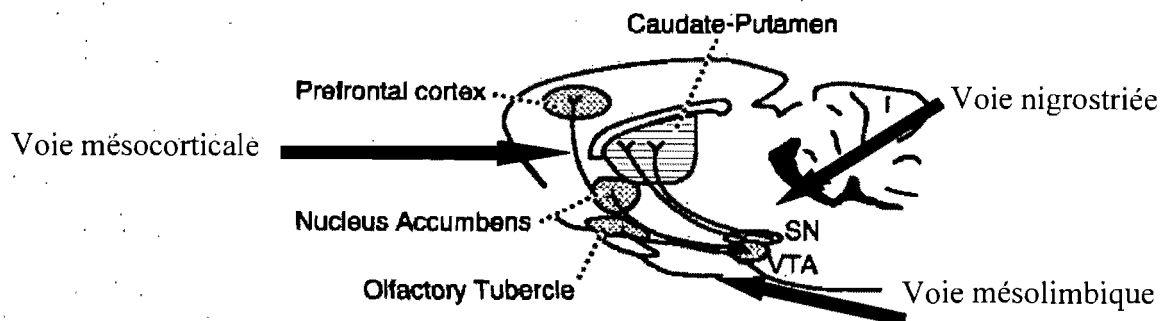


Figure A : Représentation schématique des voies dopaminergiques centrales. Image tirée de <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/honkanen/review.html>

1.3.2 L'hypothèse dopaminergique classique

L'hypothèse dopaminergique initiale stipulait qu'une hyperactivité de la transmission dopaminergique était responsable de l'expression des symptômes positifs de la schizophrénie⁴⁹. Cette hypothèse se fondait sur le fait que les doses cliniques d'antipsychotiques bloquent les récepteurs D₂ de la DA^{259, 67}. Elle était également appuyée par des observations comportementales des effets psychotomimétiques des drogues qui augmentent les concentrations de DA autant chez l'homme^{24,176, 69} que chez le rat^{95, 136, 254}. Étant donné que les récepteurs D₂ se retrouvent majoritairement dans le striatum et le noyau accumbens, l'hypothèse dopaminergique initiale impliquait principalement ces régions.

L'incapacité de traiter les symptômes négatifs et cognitifs en bloquant les récepteurs D₂ a forcé une reformulation de cette hypothèse dopaminergique initiale⁷¹. En effet, des études d'imagerie cérébrale ont montré que les symptômes négatifs pourraient être la conséquence d'altérations des fonctions précorticales^{158, 5}, en accord avec les études chez les primates, qui démontrent l'importance des récepteurs D₁ du CPF dans les processus cognitifs¹⁰⁴.

1.3.3 L'hypothèse dopaminergique actuelle

L'hypothèse dopaminergique actuelle suggère un déséquilibre dopaminergique entre les structures corticales et sous-corticales. Elle stipule que le système mésolimbique dopaminergique est hyperactif, ce qui entraînerait une hyperstimulation des récepteurs D₂ et l'expression de symptômes positifs, alors que les projections mésocorticales vers le CPF seraient hypoactives ce qui entraînerait une hypostimulation des récepteurs D₁ du cortex préfrontal et l'expression des symptômes négatifs et cognitifs.

1.3.3.1 Hyperdopaminergie striatale

Cette hypothèse suppose que la transmission dopaminergique sous-corticale (striatale) des schizophrènes est significativement augmentée comparativement à des sujets sains en raison d'un accroissement de la libération de DA et d'une occupation plus élevée des

récepteurs D₂. En effet, il a été démontré que les schizophrènes libèrent significativement plus de dopamine que des sujets sains suivant l'administration d'amphétamine^{2, 41, 169}, une observation associée à une augmentation des symptômes positifs¹⁶⁹. Des études de déplétion ont également montré que la DA occupait une plus grande quantité de récepteurs D₂ du striatum chez les schizophrènes que chez les sujets sains³. Ce même groupe a remarqué que de hauts niveaux d'occupation basale des récepteurs D₂ s'accompagnaient d'une amélioration importante des symptômes positifs lors d'un traitement aux antipsychotiques de six semaines³.

1.3.3.2 Hypodopaminergie cortico-frontale

À l'inverse des symptômes positifs causés par une hyperstimulation dopaminergique striatale, il est suggéré que les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie seraient la conséquence d'une hypofonction dopaminergique corticofrontale. Le cortex est la zone où s'exprime en plus forte concentration le récepteur D₁ de la DA. En imagerie cérébrale, une baisse significative de la densité de liaisons aux récepteurs D₁ a été constatée chez les schizophrènes, une observation qui serait observée uniquement dans le CPF dorsolatéral⁴. On a également rapporté des différences dans les performances aux tests cognitifs mesurant la mémoire de travail. Abi-Dargham et son groupe (2002)⁴ ont établi des corrélations entre le niveau de disponibilité des récepteurs D₁ et les performances aux tests mesurant la mémoire de travail en démontrant que les performances diminuaient lorsque les niveaux de disponibilité des récepteurs D₁ augmentaient. Des mesures indirectes de la concentration d'acide homovanillique dans le liquide cérébro-spinal ont été corrélées aux faibles performances lors de tests de la mémoire de travail^{297, 148}.

1.3.3.3 Synthèse du concept et implication glutamatergique et GABAergique

Il est clairement établi que la transmission dopaminergique est influencée, entre autres, par les systèmes GABAergique et glutamatergique (GLU). Ainsi, une étude d'imagerie cérébrale mesurant le niveau d'occupation des récepteurs D₂ chez les schizophrènes a suggéré que la libération de DA suivant l'administration systémique

d'amphétamine était potentialisée dans le striatum lors d'un prétraitement à la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA¹⁵³. Il a donc été proposé qu'un dérèglement du système excitateur glutamatergique serait responsable des altérations dopaminergiques mentionnées précédemment^{51, 153}. En accord avec l'hypothèse de l'hypofonction des récepteurs NMDA²³⁰, ce dérèglement glutamatergique viendrait détruire l'équilibre GABA/GLU qui maintient fonctionnelle la boucle cortico-striato-thalamo-corticale.

Le nouveau modèle suppose que le CPF aurait un contrôle bi-modal sur l'activité dopaminergique des structures sous-corticales (excitateur : glutamate; inhibiteur : GABA). L'activation des neurones dopaminergiques se ferait de façon indirecte à l'aide d'un mécanisme poly-synaptique impliquant le tegmentum pedonculopontin, tandis que la voie directe serait restreinte à un groupe neuronal qui établit des connexions réciproques avec le CPF⁴⁸. L'inhibition se ferait en contrepartie grâce aux projections du CPF sur les interneurons GABAergiques des régions sous-corticales. De récentes études supportent ce modèle. Il a été montré que les concentrations striatales de DA étaient soit augmentées ou diminuées par de fortes ou faibles stimulations du CPF¹³⁶, respectivement. Il a également été démontré que le blocage des récepteurs NMDA dans le VTA augmente la relâche de DA dans le noyau accumbens et diminue les concentrations de DA dans le CPF.

Ainsi, dans un contexte où l'activation des récepteurs NMDA est atténuée, on assisterait à une diminution de l'activité de la voie mésocorticale, ce qui entraînerait l'expression des symptômes cognitifs¹⁰⁴ et possiblement des symptômes négatifs¹⁵⁸. Conjointement, dans une situation déclenchant une relâche massive de DA (ex. stress), l'incapacité du CPF à réguler la relâche de DA par l'entremise du système GABAergique sous-cortical aurait comme conséquence d'hyperstimuler la voie mésolimbique. Lorsque soutenue, cette hyperstimulation occasionnerait l'expression de symptômes positifs (Figure B).

Figure B : Contrôle bi-modal de l'activité dopaminergique des structures sous-corticales

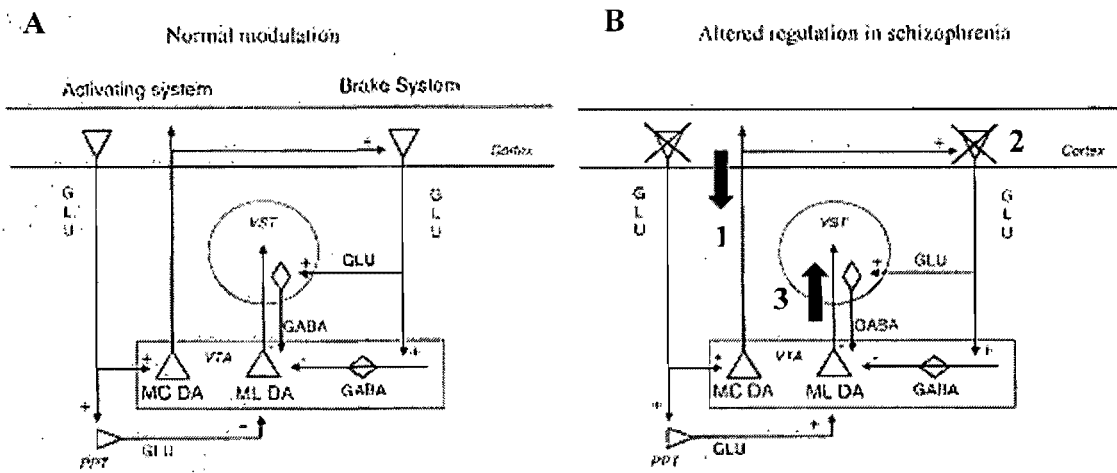


Figure B : Diagrammes représentant le modèle bi-modal impliqué dans le contrôle de l'activité dopaminergique dans des conditions normales (gauche) et pathologiques (droite). (A) Ce modèle propose une modulation bi-modale de l'activité DA dans la VTA. Via des projections glutamatergiques provenant du CPF, le système activateur (gauche des diagrammes) maintient un tonus excitateur direct sur les neurones dopaminergique de la VTA qui projettent en retour vers le CPF (voie dopaminergique mésocorticale) et indirecte sur ceux de la voie dopaminergique mésolimbique via un relai dans le tegmentum pedonculopontin. Le système de «freinage» (droite des diagrammes) maintient un tonus inhibiteur sur les neurones DA de la VTA via les récepteurs NMDA situés sur les interneurons GABAergiques de la VTA ou sur les neurones GABAergiques du striatum tegmentaire. Le système de «freinage» est particulièrement sollicité quand l'activité DA est accrue (stress). (B) Ce modèle stipule qu'un déficit de la transmission NMDA corticale (1) (système activateur) résulterait en une hypostimulation de la voie DA mésocorticale qui entrainerait des effets imprévisibles sur la voie DA mésolimbique. L'hypoactivité de la voie DA mésocorticale entraîne également une hypoactivation du système de «freinage» (2) ce qui résulte en une hyperactivité de la voie DA mésolimbique (3) particulièrement sous conditions de stress. GLU : neurones glutamatergiques; GABA : neurones GABAergiques; VTA : aire ventrale tegmentaire; MC DA : voie mésocorticale DAergique; ML DA : voie mésolimbique DAergique; PPT : tegmentum pedonculopontin. Image tirée de la référence (153)

1.4. Implications sérotoninergiques dans la schizophrénie

Presque au même moment où Albert Hoffman découvrait accidentellement les propriétés hallucinogènes du LSD (acide d-lysergique diethylamide), Rapport et son groupe isolent pour la première fois la sérotonine (5-HT) dans le sérum bovin²⁴⁵. Cinq ans plus tard, on mesurait des concentrations non négligeables de cette indolamine dans le cerveau²⁸⁵. En 1954, Gaddum et Hammeed démontrent que le LSD agit en tant qu'antagoniste des récepteurs de la 5-HT dans une préparation de tissu musculaire lisse. Se basant sur cette

découverte et sur le fait que la 5-HT et le LSD possèdent des structures similaires, il est proposé que l'action hallucinogène du LSD provient de ses propriétés d'antagonistes des récepteurs 5-HT^{91, 305}. Le LSD cause des hallucinations semblables à celles décrites par les schizophrènes et exacerbe les symptômes psychotiques chez ces patients²⁸⁸. Ces similitudes ont mené à l'élaboration de l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie. Étant donné que les propriétés antagonistes du LSD sur le système 5-HT ont été décrites les premières, la version initiale de l'hypothèse 5-HTergique proposait qu'un déficit 5-HTergique soit à l'origine de la schizophrénie³⁰⁵.

L'hypothèse telle que formulée à l'époque a grandement évolué au rythme des avancées scientifiques lui ayant succédé. L'étendue actuelle des connaissances nous permet d'affirmer que la sérotonine (5-HT) influence une vaste gamme de comportements qui sont souvent déficients chez les schizophrènes, comme le rythme circadien, le cycle veille-sommeil, l'appétit, l'agressivité, les comportements sexuels, la sensibilité à la douleur et les comportements d'apprentissage¹⁸⁵. Ces fonctions sont pour la plupart contrôlées par le CPF, dont l'importance est déjà reconnue dans la schizophrénie. Il existe au moins quatre raisons de relier le système sérotoninergique à la pathophysiologie de la schizophrénie.

1. Premièrement, le cortex préfrontal (CPF) et les noyaux sérotoninergiques sont étroitement reliés par des connexions réciproques qui permettent à ces deux régions d'influencer leur activité.
2. Deuxièmement, la forte densité de récepteurs sérotoninergiques exprimés au niveau cortical suppose un contrôle précis des activités corticales par la 5-HT.
3. Troisièmement, il a été démontré que l'action psychomimétique des hallucinogènes est due aux récepteurs 5-HT_{2A}.
4. Quatrièmement, les antipsychotiques atypiques possèdent un ratio d'affinité 5-HT_{2A/D2} plus élevé et c'est une des raisons qui a été proposée pour expliquer leur supériorité thérapeutique comparativement aux antipsychotiques typiques.

1.4.1 Anatomie et fonctions corticales

L'organisation anatomique corticale est laminaire. La totalité des efférences corticales est transmise par des neurones pyramidaux qui contrôlent également l'activité corticale intrinsèque. Chez l'humain et le rat, le cortex est grossièrement divisé en 6 couches distinctes. Les neurones pyramidaux de la couche II sont petits et émettent plusieurs collatérales latérales et horizontales. Les neurones pyramidaux moyens et larges des couches III et V émettent des projections beaucoup plus longues destinées, aux connexions cortico-corticales et sous-corticales. Les projections des neurones de la couche V sont regroupées en faisceaux bien définis qui innervent densément les structures sous-corticales. Des collatérales horizontales relient les différentes zones corticales et des collatérales verticales relient les différentes couches entre elles.

Ce réseau cortical constitue la base structurale à l'établissement d'un réseau cognitif^{88, 90}. Les fonctions desservies par le CPF sont très vastes. Le cortex assure l'intégration de l'information sensitive et motrice en provenance d'autres régions corticales et sous-corticales. Progressivement, les zones corticales traitent l'information nécessaire aux fonctions exécutives propres au CPF : abstraction, attention, inhibition, planification et mémoire de travail. L'ensemble fonctionnel de ces processus intégratifs rend possible la planification et l'organisation des actions en fonction des différentes conditions environnementales et internes^{88,90}.

Chez le rat, le CPF se divise en trois zones: le cortex préfrontal latéral, le cortex préfrontal orbital et le cortex préfrontal médian¹²¹. Ce dernier se subdivise en quatre régions cytoarchitecturales distinctes, soit la zone médiane précentrale, cingulaire antérieure, prélimbique et infralimbique. Les études lésionnelles démontrent que les régions dorsales sont particulièrement impliquées dans la planification temporelle des séquences comportementales, tandis que les zones ventrales sont importantes pour la flexibilité entre les changements de stratégies (mémoire spatiale et visuelle) et pour l'intégration sensorielle et émotive¹²¹. De plus, on accorde un rôle plus spécifique aux cortex prélimbique et infralimbique. Plus précisément, il semblerait que le cortex prélimbique contrôle la préparation des réponses volontaires et que le cortex infralimbique est responsable de l'apprentissage de séquences comportementales menant à développer des habitudes¹⁵⁵.

1.4.1.1 Anomalies corticales et schizophrénie

Plusieurs anomalies du CPF ont été décrites chez les schizophrènes, attribuant un rôle majeur à cette région dans la pathophysiologie de la maladie. Premièrement, les études post-mortem ont démontré des anomalies de la migration cellulaire¹⁵ et de la densité cellulaire au niveau du CPF dorsolatéral et orbital^{260, 72, 34}. Deuxièmement, le CPF des schizophrènes présente une diminution du métabolisme et du flux sanguin qui s'accompagne d'altérations fonctionnelles^{297, 43, 22, 23, 35}. Troisièmement, les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré que le volume de liquide céphalorachidien ainsi que la densité de matière grise et blanche, sont plus faibles chez les schizophrènes que chez les sujets sains^{23, 24, 40, 43, 58, 227, 228}.

D'autres groupes ont, par contre, observé une hyperfrontalité chez les patients schizophrènes^{266, 292, 84, 55}, qui serait corrélée à l'expression de symptômes positifs. Des corrélations positives entre les hallucinations et le métabolisme cérébral dans le CPF cingulaire antérieur ont été établies^{59, 277}. Ce type d'activation corticale est également observé chez des sujets sains à qui l'on administre de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, qui induit l'expression de symptômes psychotiques et cognitifs^{41, 126, 127}. Il a donc été proposé que l'hypofrontalité corticale soit associée aux symptômes négatifs et à la chronicité de la maladie³⁰², tandis que l'hyperactivité corticale se retrouverait chez les schizophrènes plus jeunes et non traités présentant une forte symptomatologie positive^{55, 251}.

1.4.1.2 Interactions entre le cortex préfrontal et les noyaux sérotoninergiques

Il en ressort donc qu'une hyperactivité corticale serait liée à l'expression de certains symptômes positifs tandis qu'une hypoactivité serait associée aux symptômes négatifs et à la chronicité de la maladie. Le CPF établissant de nombreuses connexions souvent réciproques avec d'autres régions cérébrales, ces différences d'activités influent certainement sur la régulation qui s'exerce entre ces zones.

Tel que mentionné ci-haut, le CPF établit plusieurs connexions cortico-corticales impliquées dans les fonctions cognitives. Le CPF établit également des connexions sous-

corticales avec les structures antérieures, olfactives et limbiques, les ganglions de la base, le thalamus, l'hypothalamus et la moelle épinière^{261, 121}.

Les noyaux du raphé sont les principaux groupes de neurones sérotoninergiques du cerveau^{261, 121}. Les connexions qu'ils établissent avec le CPFm leur confèrent un rôle potentiel dans la pathophysiologie de la schizophrénie. Il a été effectivement démontré que les noyaux sérotoninergiques (médian et dorsal) se projetaient densément sur le CPFm ventral^{226, 242} et qu'en retour, ils recevaient des afférences de cette région^{113, 236}, lesquelles influencent l'activité sérotoninergique^{113, 57} (figure C et D). Plusieurs études neuroanatomiques ont identifié des sites de projections provenant du CPFm vers le NRD et le NRM^{134, 113, 236}. Plus particulièrement, Hajos (1998)¹¹³ confirme que ces projections du CPFm vers les noyaux du raphé proviennent majoritairement des régions ventrales du CPFm (zone infralimbique et cortex pédonculaire dorsal) suivant une organisation topographique. La stimulation des régions ventrales du CPFm entraîne, dans la plupart des cas, une inhibition des neurones 5-HT du NRD et du NRM, autant ceux ayant un mode de décharge classique que ceux ayant un mode de décharge en bouffées¹¹³. La déplétion de 5-HT et l'administration systémique de WAY100635, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, se sont avérées inutiles pour contrer cette inhibition¹¹³ suggérant, du même coup, que la 5-HT n'est pas impliquée dans cette inhibition. Ainsi, il a été proposé que les projections glutamatergiques en provenance du CPFm vers les NRD s'établissent sur des interneurones GABAergiques. À cet effet, il a été démontré précédemment que les interneurones GABAergiques du NRD établissent des connexions synaptiques avec les neurones 5-HT^{120, 294}. De plus, l'étude de Hajos (1998)¹¹³ démontre que la stimulation des régions ventrales du CPFm entraîne également la stimulation de neurones non 5-HT (possiblement des interneurones GABAergiques). Donc, la stimulation des interneurones GABAergiques, via les afférences glutamatergiques excitatrices provenant du CPFm, causerait une inhibition des neurones 5-HT du NRD et du NRM qui établissent des contacts synaptiques avec ces interneurones¹¹³.

Figure C. Voies sérotoninergiques centrales

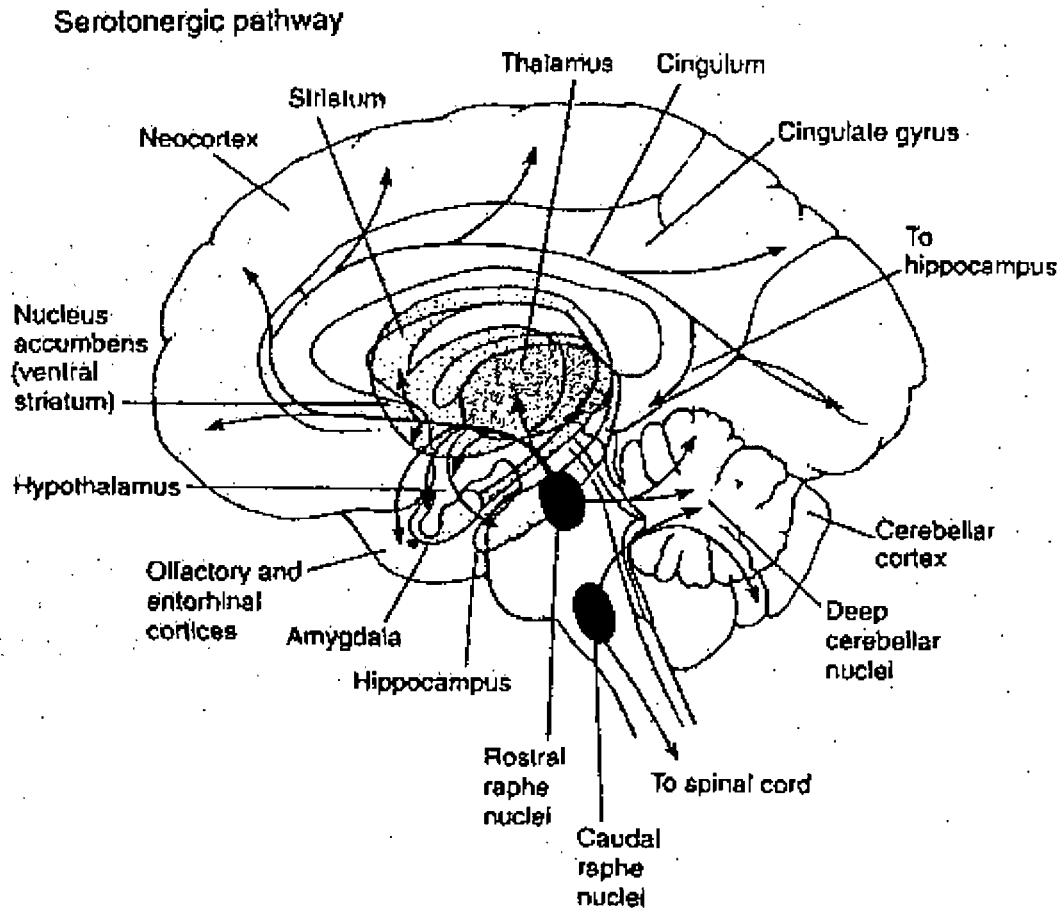


Figure C : Voies sérotoninergiques centrales. Image tirée de <http://www.benbest.com/science/anatmind/FigX25.gif>

Il est intéressant de noter que la région ventrale du CPFm où se projettent fortement les noyaux du raphé est riche en récepteurs 5-HT (5-HT_{2A} et 5-HT_{1A}) (voir section suivante). La stimulation électrique du raphé dorsal et médian cause une inhibition, une excitation ou une réponse bi-phasique des neurones du CPFm^{114, 242}. La réponse inhibitrice comporte 2 composantes, soit une 5-HT_{1A} -dépendante, qui est bloquée par l'administration d'antagonistes 5-HT_{1A} (ex. WAY100635)¹¹⁴, et une autre, attribuable aux afférences GABAergiques sur les neurones pyramidaux, inhibée par l'administration de picrotoxine, un antagoniste GABA_A ²⁴². La présence de récepteurs 5-HT_{2A} sur les interneurons GABAergiques du CPF (voir section 1.4.2.2) peut être tenue responsable de cette deuxième

composante. En effet, la 5-HT libérée par la stimulation du NRD se lie aux récepteurs 5-HT_{2A} des interneurons GABAergiques, ce qui a comme conséquence de diminuer l'excitabilité membranaire des neurones glutamatergiques. Cependant, l'excitation membranaire des neurones pyramidaux est également 5-HT_{2A}-dépendante et renversée par l'administration de M100907, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2A}^{242,16}. De plus, la 5-HT possède une affinité restreinte pour les récepteurs 5-HT_{2A}²³⁵ ce qui fait qu'une quantité non négligeable de 5-HT doit être présente pour promouvoir une réponse cellulaire, qu'elle soit excitatrice en agissant sur les récepteurs 5-HT_{2A} des neurones pyramidaux, ou inhibitrice en agissant sur les interneurons GABAergiques. Comme les récepteurs 5-HT_{2A} ne se retrouvent que sur les interneurons de format moyen et large, cette composante inhibitrice, via l'activation 5-HT_{2A} des interneurons GABAergiques, doit être sollicitée lors de largage massif de 5-HT et moins lors de situations physiologiques normales.

Il est aussi connu que les connexions entre le raphé dorsal et le CPFm présentent une distribution topographique représentative d'un rôle physiologique particulier. La stimulation des régions rostrales du raphé dorsal cause plus d'excitation dans le CPFm que la stimulation d'autres régions. Il est donc possible qu'en se projetant densément sur les «hot spots» de la couche V du CPFm, le raphé dorsal augmente les concentrations de 5-HT et favorise la réponse excitatrice²⁴², l'affinité du récepteur 5-HT_{2A} pour la sérotonine étant faible^{235, 125}.

Figure D. Relations entre les neurones pyramidaux du CPFm et les noyaux sérotoninergiques

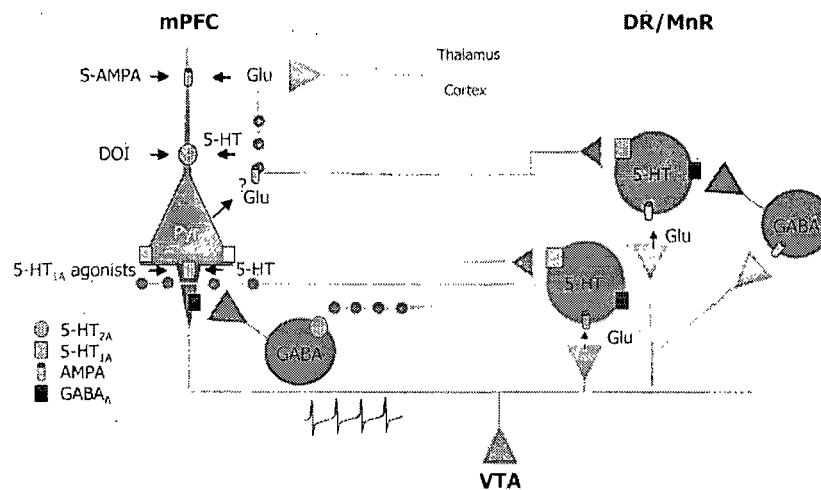


Figure D : Représentation schématique des relations entre le CPFm et les noyaux sérotoninergiques (DRN et MnRN) impliquant les sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} des récepteurs de la sérotonine. Image tirée de la référence (16).

1.4.2 Localisation corticale des récepteurs sérotoninergiques

Le système sérotoninergique influence donc fortement l'activité du CPF de par les connexions existant entre ces deux structures. Une deuxième raison qui implique le système sérotoninergique dans la pathophysiologie de la schizophrénie est la forte densité de récepteur de la 5-HT retrouvée dans les différentes couches corticales. De plus, plusieurs études ont rapporté que la densité de certains sous-types de récepteurs était modifiée chez les schizophrènes.

On compte présentement 15 sous-types de récepteurs sérotoninergiques regroupés en 7 familles. Tous ces récepteurs sont couplés aux protéines G à l'exception du récepteur 5-HT₃ qui est un canal ionique³³. Dans le cadre du présent travail, seuls les sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} ont été pris en considération.

1.4.2.1 Le récepteur 5-HT_{1A}

Le récepteur 5-HT_{1A} est le mieux caractérisé des récepteurs sérotoninergiques. Il se retrouve en forte concentration dans l'hippocampe, le cortex cingulaire et entorhinal et les noyaux du raphé dorsal et médian^{239, 33}. Dans le raphé dorsal, le récepteur 5-HT_{1A} est situé sur les soma-dendrites des neurones 5-HT où il joue le rôle d'autorécepteur en maintenant un contrôle inhibiteur sur la décharge cellulaire de ces neurones et par conséquent, sur la relâche de 5-HT³³. Dans le CPFm, le récepteur 5-HT_{1A} est co-exprimé avec le récepteur 5-HT_{2A} par les cellules pyramidales^{16, 252} où ces deux récepteurs exercent une action contraire sur l'excitabilité cellulaire^{25, 27}. À cet endroit, le récepteur 5-HT_{1A} est également somato-dendritique, mais certains auteurs ont rapporté sa localisation sur le cone d'émergence des axones des cellules pyramidales, un site où les cellules GABAergiques chandeliers font également synapse⁷⁷.

La stimulation du récepteur 5-HT_{1A} par le 8-OH-DPAT, un agoniste 5-HT_{1A}, ou par l'application microiontophorétique de 5-HT, augmente une conductance potassique menant à une hyperpolarisation membranaire et une diminution du taux de décharge^{270, 37, 25}, un phénomène renversé par l'application d'antagonistes comme le WAY100635 ou le BMY7378.

Les études de radioligand *post-mortem* chez des sujets schizophrènes révèlent des densités plus fortes des sites de liaisons 5-HT_{1A} au niveau du CPF^{120, 272, 267, 45, 110}. De façon similaire, les études d'hybridation *in situ* rapportent une augmentation des densités d'ARNm dans le CPF des schizophrènes se situant entre 15 à 80%^{29, 31}.

L'augmentation de la densité des sites de liaisons 5-HT_{1A} ne semble pas être une conséquence de la médication, puisque de telles augmentations ont été rapportées chez des patients non-traités^{120, 272} et que l'administration d'halopéridol chez le rat n'augmente pas la densité des sites de liaison des récepteurs 5-HT_{1A}^{45, 46, 29}. Il est intéressant de noter que les augmentations de densité des sites de liaisons aux récepteurs 5-HT_{1A} touchent principalement les couches corticales superficielles, et impliquent donc vraisemblablement une sous-population de cellules pyramidales potentiellement impliquées dans les processus cognitifs déficients chez les schizophrènes^{86, 46}.

Le récepteur 5-HT_{1A} est également perçu comme ayant un rôle à jouer sur le contrôle des fonctions mnésiques et cognitives²⁴⁸. Les études chez le rat démontrent que l'administration intra-corticale de 8-OH-DPAT augmente l'attention visuo-spatiale et diminue l'impulsivité³⁰¹. L'administration systémique d'agoniste 5-HT_{1A} perturbe aussi le traitement de l'information sensorielle^{103, 42}, alors que le WAY100635 bloque l'effet délétère de la dizocilpine, un antagoniste NMDA, sur les performances au labyrinthe à 8 bras³⁸. Chez l'humain, l'administration répétée d'antagoniste 5-HT_{1A} induit des hallucinations et des cauchemars. De plus, l'administration de tandospirone, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, cause des déficits de la mémoire explicite³⁰⁸ mais également des améliorations de la mémoire verbale²⁷³. On observe également des améliorations cognitives chez certains patients par suite de traitement avec des antipsychotiques atypiques qui possèdent une action 5-HT_{1A}^{205, 207}.

1.4.2.2 Les récepteurs 5-HT_{2A}

Dès études d'hybridation *in situ*^{16, 44, 239}, de radioliation¹⁸¹ et d'immunohistochimie⁶⁵ ont démontré que le récepteur 5-HT_{2A}, tout comme son ARNm, se retrouvent en forte concentration dans le néocortex, le noyau caudé, le noyau accumbens, le tubercule olfactif, l'hippocampe et le thalamus. Contrairement aux récepteurs 5-HT_{1A}, le récepteur 5-HT_{2A} est en très faible densité dans les noyaux du raphé³³.

La répartition du récepteur 5-HT_{2A} dans le cortex est laminaire³⁰⁶ en conséquence de la localisation dendritique apicale de ces récepteurs (voir section 4.1). Il a été démontré que les récepteurs 5-HT_{2A} se trouvaient principalement sur les dendrites apicales des neurones pyramidaux du cortex frontal des couches laminaires III et V, où certains auteurs ont supposé la présence de «hot spots» sur la membrane plasmique soit par des méthodes d'hybridation^{239, 306} soit par des méthodes d'immunohistochimie^{137, 138}. Une étude démontre d'ailleurs que l'application microiontophorétique de 5-HT sur ces «hot spots» induit de forts courants post-synaptiques excitateurs dans la couche pyramidale V¹¹. Les interneurons GABAergiques sont également munis de récepteurs 5-HT_{2A}^{300, 252}. Ces récepteurs se retrouveraient surtout dans les interneurons de format large et moyen et peu dans les interneurons de petit format¹³⁷.

La concentration de 5-HT disponible aux environs des sites de liaison détermine l'intensité de la réponse²³⁵ et il a été démontré que la couche V est innervée par un plexus d'axones 5-HT fins³⁶. La forte densité des récepteurs 5-HT_{2A} dans les couches III et V correspond donc à une organisation fonctionnelle.

Le récepteur 5-HT_{2A} est couplé positivement à une phospholipase C menant à l'accumulation d'inositol phosphate et de Ca²⁺ intracellulaire. L'application de 5-HT à une préparation cellulaire *in vitro*, contenant des neurones pyramidaux et GABAergiques, entraîne deux types de réponses chez les neurones pyramidaux, soit une inhibition, soit une excitation²⁵. L'inhibition (voir section précédente) est 5-HT_{1A}-dépendante et transmise par une augmentation de la conductance potassique membranaire. La réponse excitatrice est par contre plus complexe et implique trois composantes menant à une augmentation de l'excitabilité membranaire²⁵. Cette excitation est bloquée par l'application de MDL100907 et de kétansérine prouvant sa nature 5-HT_{2A}^{265, 189}. La dépolarisation induite par la

stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} est cependant de courte durée et sujette à une désensibilisation rapide.

Les études de radioliation^{168, 110, 73, 241} post-mortem rapportent de plus faibles densités des sites de liaisons 5-HT_{2A} chez les schizophrènes comparativement aux sujets sains^{168, 45, 110, 73, 74, 241}. Il a été suggéré que cette diminution de densité soit imputable aux effets de la médication²⁴⁶. Par contre, dans une cohorte de sujets souffrant de troubles bipolaires, il a été démontré que le traitement aux antipsychotiques ne modifiait pas les niveaux de récepteurs 5-HT_{2A}⁷⁵, ce qui supporte la conclusion que les anomalies rapportées ne sont pas dues aux effets des antipsychotiques et qu'elles sont spécifiques à la schizophrénie.

Tout comme le sous-type 5-HT_{1A}, le récepteur 5-HT_{2A} est impliqué dans le contrôle des fonctions cognitives²⁴⁸. Plus particulièrement, il a été démontré que l'administration d'antagonistes 5-HT_{2A} renversait les déficits cognitifs causés par la dizocilpine chez le rat^{51, 289}. De plus, l'administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} à des schizophrènes s'est montrée efficace pour l'amélioration des performances cognitives^{240, 286}. À ce jour, il est considéré que l'administration d'agonistes 5-HT_{2A} perturbe les fonctions cognitives et mnésiques, tandis que les antagonistes aident à les rétablir^{299, 208}. De plus, la clozapine et plusieurs anti-psychothiques atypiques possèdent une forte affinité pour le sous-type 5-HT_{2A} et améliorent les fonctions cognitives chez certains patients^{205, 207}.

1.4.3 Action sérotoninergique des hallucinogènes

Une troisième raison d'impliquer le système sérotoninergique dans la pathophysiologie de la schizophrénie est le rôle que joue le récepteur 5-HT_{2A} dans la médiation des effets psychomimétiques des hallucinogènes.

La première hypothèse sérotoninergique décrite précédemment a été reformulée après la découverte des effets engendrés par l'administration de psilocin et de mescaline, deux composés hallucinogènes de types indoleamine et phénéthylamine possédant une structure similaire à la 5-HT. Ainsi, se basant sur le fait que le LSD pouvait autant mimer que bloquer l'action de la 5-HT, Wooley et Shaw (1954)³⁰⁵ ont proposé que la schizophrénie se caractérisait par des excès de 5-HT. De plus, en appui à cette hypothèse, il a été démontré que la mescaline pouvait causer des effets similaires et même entraîner une tolérance croisée

aux effets du LSD³⁰ suggérant que ces deux classes de composés hallucinogènes devaient, à tout le moins, partager un mécanisme d'action similaire.

Ce n'est qu'en 1964, après la découverte des voies monoaminergiques du cerveau par Dahlström et Fuxe, que la 5-HT fut reconnue comme un neurotransmetteur et que les études d'électrophysiologie *in vivo* ont démontré l'action inhibitrice directe du LSD sur le taux de décharge des neurones 5-HT du raphé dorsal^{8,10}. L'administration d'hallucinogènes indoleamine et phénéthylamine a également permis de découvrir leur action inhibitrice sur les neurones 5-HT des noyaux du raphé^{9,112}, mais par un mode d'action indirect et non une action directe sur les neurones 5-HT du raphé dorsal¹¹¹.

La caractérisation du système sérotoninergique a permis d'expliquer les différences dans le mode d'action des hallucinogènes indoleamine et phénéthylamine. Des corrélations positives ont effectivement été établies entre l'affinité respective de ces deux classes de composés pour le sous-type de récepteurs 5-HT₂, cette affinité étant la seule qui était partagée par les deux classes d'hallucinogènes^{101,283}.

La stimulation des récepteurs de la sérotonine du cortex cause majoritairement une augmentation des potentiels post-synaptiques¹⁴. L'activation de ces récepteurs dans la couche corticale V cause l'induction de potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE), lesquels sont bloqués par des antagonistes des récepteurs AMPA/kainate et par des antagonistes 5-HT_{2A}, prouvant la nature 5-HT_{2A} de cette réponse^{11,190}. De plus, il a été démontré que cette réponse était indépendante de l'impulsion nerveuse¹¹.

Les PPSEs sont caractérisés par deux composantes¹⁰². La première est de forte intensité, suivant l'invasion du bouton terminal (glutamatergique) contenant des vésicules de glutamate par un potentiel d'action et qui coïncide avec le largage de Ca²⁺. Il est supposé que cette composante résulte d'un mode de relâche synchrone du neurotransmetteur. La deuxième composante est d'intensité moins grande, plus tardive et de longue durée, et il est suggéré qu'un mode asynchrone de relâche de neurotransmetteur en soit responsable. Il a été démontré que le LSD et le DOI, un analogue du LSD, augmentent la probabilité de voir apparaître la composante tardive des PPSEs^{12,13}. Il a donc été proposé que l'effet psychomimétique des hallucinogènes était dû à une augmentation des PPSEs asynchrones via l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}, qui mène à une hyperactivation glutamatergique dans le CPF^{12,14} (figure E).

En résumé, ce bref exposé démontre que les effets psychomimétiques des hallucinogènes sont dus à une activation des récepteurs 5-HT_{2A} menant à une augmentation des PPSEs corticaux via un mode de relâche asynchrone et ayant comme conséquence d'augmenter les concentrations de glutamate au niveau du CPF¹⁴. Ceci vient supporter l'implication de la sérotonine dans la schizophrénie.

Figure E : Mécanismes d'action des hallucinogènes

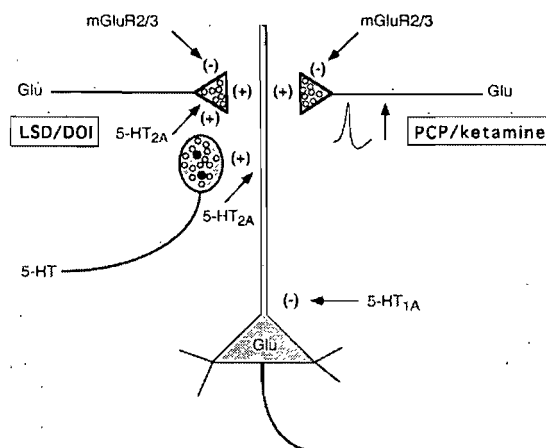


Figure E. Schéma d'un neurone pyramidal de la couche V qui compare le mécanisme par lequel les hallucinogènes et les antagonistes des récepteurs NMDA (PCP, kétamine) causent une augmentation de la concentration de glutamate dans le CPF. La stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} des neurones glutamatergiques par des hallucinogènes (LSD, DOI) provoque une augmentation de l'excitabilité membranaire et une augmentation de la relâche de glutamate au niveau du CPFm. De façon similaire, les antagonistes des récepteurs NMDA, en agissant via les récepteurs NMDA des interneurons GABAergiques, atténuent le tonus inhibiteur maintenu sur les neurones glutamatergiques et augmentent ainsi l'excitabilité membranaire et successivement, la relâche de glutamate dans le CPFm. Figure provenant de la référence (4).

1.4.4 Schizophrénie, sérotonine et antipsychotiques atypiques

La quatrième raison d'impliquer la sérotonine dans la schizophrénie est la supériorité des antipsychotiques atypiques comparativement aux neuroleptiques de première génération.

La clozapine est une molécule antipsychotique qui possède une affinité variable pour plusieurs types de récepteurs et notamment les récepteurs de la 5-HT^{206, 207}. L'intérêt croissant pour cette molécule est dû au fait que la clozapine traite efficacement les délires, les hallucinations et la désorganisation chez les patients réfractaires à la médication conventionnelle^{149, 201}, mais aussi les symptômes négatifs comme l'affect plat, l'anergie, l'anhédonie et la perte de motivation²⁰⁴. La supériorité de cette molécule semble également

s'étendre aux symptômes cognitifs de la schizophrénie, puisqu'on rapporte des améliorations de l'attention, du flux verbal, de la mémoire et des fonctions exécutives²⁰⁵.

En plus de son efficacité à l'égard des symptômes positifs, négatifs et cognitifs, la clozapine cause peu de symptômes extrapyramidaux^{200, 204}, ne provoque pas d'augmentation de prolactine dans le sérum¹⁹⁹ et semble diminuer le risque de suicide chez les patients schizophrènes¹⁸⁰. Elle produit par contre d'importants effets secondaires qui limitent son utilisation²⁰².

La clozapine possède une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇ de la sérotonine. Cette caractéristique (affinité pour les récepteurs 5-HT) est également partagée par les nouvelles molécules antipsychotiques atypiques : quetiapine, olanzapine, risperidone et ziprasidone. L'avantage thérapeutique de ces molécules atypiques proviendrait de leur forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} (antagonisme) par rapport à leur affinité plus faible pour les récepteurs D₂ (antagonisme) de la dopamine^{67, 150, 206, 207}. Cette hypothèse est cependant contestée par Kapur et Seeman (2001)¹⁵¹, qui supposaient plutôt que l'atypisme de ces molécules leur vient de leur pouvoir de dissociation rapide des récepteurs D₂ et non de leur fort potentiel antagoniste 5-HT_{2A}. L'antagoniste 5-HT₂ ritanserine a également été proposé comme traitement antipsychotique. Son absence ou son peu d'efficacité est probablement dû à son action 5-HT_{2C} qui annulerait les effets sur les récepteurs 5-HT_{2A}^{203, 188}. Contrairement à la ritanserine, l'antagoniste 5-HT_{2A} sélectif M100907 s'est avéré d'une certaine efficacité dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie²⁶⁴.

Il a également été suggéré qu'une action 5-HT_{1A} soit responsable du profil atypique de ces molécules²⁰⁷. En effet, la clozapine, ainsi que la quetiapine et la ziprasidone, sont des agonistes partiels des récepteurs 5-HT_{1A}²²³. L'augmentation de DA observée par suite de l'administration de clozapine, de quetiapine et de ziprasidone proviendrait d'une action 5-HT_{1A}, puisque le WAY100635, un antagoniste 5-HT_{1A}, bloque cet effet^{247, 135}.

1.5 Antagonisme des récepteurs NMDA : modèle de psychose

1.5.1 Historique

La phencyclidine (PCP) a été développée vers la fin des années 1950 en tant qu'agent anesthésiant¹⁰⁷. Rapidement, il a été constaté que son administration causait un état comportemental caractérisé par une dissociation marquée avec l'environnement, sans perte de conscience¹⁰⁷. Les composés dérivés du PCP, comme la kétamine et le cyclohexane, causent également un état dissociatif et catatonique similaire au PCP.

Lors de son utilisation comme anesthésique, il a été observé qu'environ 50% des patients sous PCP développaient des comportements similaires à ceux observés chez les schizophrènes psychotiques, soit des hallucinations, une excitation, des comportements bizarres, un état paranoïaque et des désordres de la pensée avant même d'émerger de l'anesthésie¹⁰⁷, symptômes qui perduraient sur une période de 12 à 72 heures suivant l'anesthésie¹⁰⁷.

L'administration de PCP chez des volontaires sains à des doses sous-anesthésiques cause un état psychotique, des troubles de la pensée, un affect plat et des désordres cognitifs, qui subsistaient pendant plusieurs heures et s'apparentent fortement aux symptômes de la schizophrénie^{184, 139, 160}. Le PCP a été retiré du marché vers les années 1960, en raison de son potentiel addictif, pour laisser place à la kétamine, un agent anesthésique dissociatif possédant un profil d'action similaire⁸⁰, mais dont les effets sont plus facilement contrôlables¹⁶⁰.

1.5.2 Études chez l'humain

Kim et ses collaborateurs ont rapporté en 1980, avoir mesuré de faibles concentrations de glutamate dans le liquide céphalo-rachidien des schizophrènes et proposent du même coup qu'une hypofonction du système glutamatergique puisse être en cause dans la schizophrénie¹⁵⁶. Ainsi formulée, l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie fut froidement accueillie jusqu'à ce que Lodge et collègues (1982, 1998) démontrent que le PCP agit comme un bloqueur non-compétitif du canal ionique des récepteurs NMDA^{178, 179}. Dès

lors, de nouvelles versions ont été proposées et l'on considère sérieusement de nos jours, la possibilité d'une hypofonction des récepteurs NMDA (RNMDA)²³⁰ dans la schizophrénie.

Le PCP, la kétamine et la dizocilpine (MK-801) sont tous des antagonistes des RNMDA^{310, 291, 304, 305}. Tous ces composés se lient au site de liaison du PCP et bloquent le transport ionique transmembranaire. La dizocilpine (MK-801) possède des propriétés anticonvulsives, anxiolytiques et psychomimétiques^{60, 61, 62} et son affinité pour les RNMDA est 30 à 250 fois plus grande que celle du PCP ou de la kétamine³⁰⁴. De plus, le MK-801 n'agit pas sur les récepteurs AMPA, quisqualate et kainate³⁰⁴, ce qui en fait un candidat idéal pour l'étude des effets d'une hypofonction des RNMDA.

1.5.2.1 Symptômes

La nature et la variété des effets causés par les antagonistes NMDA constituent la base du modèle d'hypofonction des RNMDA de la schizophrénie. Premièrement, l'administration de kétamine à des sujets sains provoque l'expression de symptômes positifs, négatifs et de désorganisation similaires à ceux observés chez les schizophrènes^{161, 186, 222}. Deuxièmement, elle induit des troubles de la pensée s'apparentant à ceux des schizophrènes⁷. Troisièmement, elle exacerbe les symptômes préexistants^{163, 186} chez les schizophrènes. La kétamine perturbe aussi les fonctions cognitives exécutives, telles que l'attention, la mémoire de travail, la mémoire déclarative, le raisonnement abstrait, la flexibilité mentale, la planification et le jugement^{161, 186, 222}. Finalement, la kétamine affecte plusieurs index des fonctions cognitives s'apparentant aux déficits des schizophrènes, comme les potentiels évoqués, la poursuite oculaire et l'activation du CPF lors de tâches cognitives^{243, 28, 1}.

L'effet des antagonistes NMDA sur l'activité cérébrale a aussi été étudié. Il a été démontré que l'administration de PCP, de kétamine et de MK-801, à des doses sous-anesthésiques, cause une augmentation généralisée du débit sanguin cérébral avec une augmentation marquée dans le CPF^{221, 116, 281, 41, 126, 127, 165, 167}, une observation corrélée à l'intensité des symptômes positifs psychotiques^{293, 127}. Il a également été montré que la kétamine causait une augmentation du métabolisme du glucose, particulièrement évidente dans le cortex frontal^{293, 166}. Fait intéressant, toutes ces modifications suggèrent une augmentation de l'activité frontale, le genre d'activité cérébrale qui est retrouvé chez les

schizophrènes présentant une symptomatologie à prédominance positive^{266, 292, 55, 269}. Il est également à noter qu'une hyperactivité du CPF est associée à l'état psychotique causé par l'administration de psilocin, ce qui laisse supposer que l'hyperfrontalité représente un mécanisme métabolique associé aux dysfonctions des processus sensoriels et cognitifs²⁹³ observées chez les psychotiques.

1.5.3 Études animales

Les études chez le rat démontrent également une activation du CPF suite à l'administration d'antagonistes NMDA. Il a été rapporté que la kétamine et le MK-801 provoquaient une augmentation drastique de l'accumulation de 2-désoxy-glucose (2-DG) dans le CPFm, une mesure du métabolisme cellulaire^{116, 162, 81, 82, 83} que nous avons vu corrélée à l'induction de comportements relatifs aux symptômes positifs de la schizophrénie. L'administration de clozapine a permis de renverser ces comportements de même que les augmentations de 2-DG, tandis que l'injection d'haloperidol, un neuroleptique conventionnel, s'est avérée inefficace⁸². Les antagonistes des RNMDA causent aussi une augmentation de l'expression de c-fos et d'autres gènes précoces, de même que de la protéine de stress heat-shock HSP70^{229, 262, 93, 132, 220, 94}.

Chez le rongeur, l'administration d'antagonistes RNMDA cause un état dans lequel les animaux présentent une hyperlocomotion, des comportements stéréotypés, de l'ataxie, des déficits dans le traitement de l'information sensorielle, de la mémoire de travail^{39, 276, 20, 6, 128, 136}, tous des processus qui sont potentiellement reliés aux symptômes positifs de la schizophrénie^{217, 143, 218} et qui sont représentatifs d'une activité dopaminergique et sérotoninergique accrue^{99, 185}.

Parce que ce modèle représente bien les caractéristiques observées chez les schizophrènes, tant du point de vue symptomatique que des mécanismes cérébraux^{230, 160}, nous nous sommes attachés à l'élucidation des mécanismes cellulaires qui pourraient être en cause.

1.5.3.1 Implication du système dopaminergique

Les études chez le rat et le primate démontrent que l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA perturbe la transmission des voies dopaminergiques mésocorticales et mésolimbiques²⁷⁵. À l'aide d'électrophysiologie extracellulaire, il a été démontré que l'administration systémique de PCP ou de MK-801 cause une augmentation du taux de décharge des neurones DA de la VTA^{275, 233}. Une augmentation des concentrations de DA a également été mesurée chez le rat éveillé, par microdialyse, dans les régions terminales des neurones de projections des voies mésocorticales et mésolimbiques, après l'administration systémique de MK-801^{193, 210, 295}. Parallèlement à l'augmentation du taux de décharge, une régulation du mode de décharge des neurones DA de la VTA a également été observée en fonction de leur localisation anatomique à même la VTA²¹⁹. Ainsi, suite à l'administration systémique d'antagonistes des récepteurs NMDA, les neurones DA du noyau pigmenté parabrachial, qui projettent fortement vers le CPF (voie mésocorticale), voient leur mode de décharge en bouffées significativement atténué tandis que, les neurones DA situés dans le noyau paranigré, qui projettent largement vers les zones sous-corticales et limbiques (voie mésolimbique), présentent une activité en bouffées plus intense²¹⁹. Conséquemment, en ce qui a trait à la voie dopaminergique mésocorticale, une augmentation du taux de décharge, conjointement à une réduction de l'activité en bouffées des neurones de projection de la VTA vers le CPF, entraîneront une augmentation des concentrations de DA corticales mais également une diminution du ratio signal/bruit ce qui viendra détruire l'équilibre de la voie dopaminergique mésocorticale. L'administration systémique d'antagonistes des récepteurs NMDA cause d'ailleurs, chez le rat, en dépit d'une augmentation de la concentration corticale de DA, une altération des fonctions corticales préfrontales mesurées par un test de mémoire spatiale²⁹⁰. L'exposition chronique au PCP chez le singe entraîne également des altérations corticales accompagnées de déficits cognitifs corrélés à une utilisation dopaminergique réduite dans le CPF dorso-latéral¹⁴³. D'un autre côté, en ce qui concerne la voie dopaminergique mésolimbique, l'augmentation de l'activité en bouffées des neurones DA de projection fera en sorte qu'une activité dopaminergique intense et soutenue aura lieu dans les

zones limbiques et sous-corticales menant à une libération accrue de DA et une activation comportementale anormale comme l'hyperlocomotion, des phénomènes qui pourraient également être influencés par des stimuli environnementaux comme le stress¹²³.

Plusieurs observations nous forcent à croire que les effets des antagonistes des récepteurs NMDA sur la transmission DA centrale sont médiés par des mécanismes indirects, probablement *via* l'innervation afférente de la VTA²⁷⁵. La perfusion dans la VTA de CNQX, un antagoniste des récepteurs AMPA/kainate, à des doses qui n'entraînent aucun effet sur la transmission DA et le comportement lorsque administrées seules, bloque l'augmentation de DA dans le noyau accumbens et l'hyperlocomotion causées par l'administration systémique de MK-801¹⁹⁴. Il a également été démontré que cette activité était dépendante de l'impulsion nerveuse. En effet, la perfusion de TTX dans la VTA réduit de 75% la relâche de DA dans le noyau accumbens et dans le CPF¹⁹⁵. Par contre, il a été montré que l'administration systémique subséquente de MK-801 augmentait de 100% les concentrations de DA dans le CPF tout en n'ayant aucun effet sur celles du noyau accumbens¹⁹⁵. Ceci suggère que l'activité DAergique basale des neurones des voies mésolimbique et mésocorticale est largement dépendante de l'impulsion nerveuse générée dans la VTA. Ceci suppose également que la relâche de DA dans les zones de projections mésolimbiques, causée par l'administration systémique de MK-801, est exclusivement dépendante de l'impulsion nerveuse des neurones DAergiques tandis que, la relâche de DA dans les zones de projections mésocorticales est largement indépendante de cette impulsion nerveuse¹⁹⁵.

Comme mentionné précédemment (voir section 1.3), les voies mésocorticale et mésolimbique sont en étroite relation. Ainsi, autant un excès qu'un déficit en DA dans le CPF pourrait être responsable des déficits cognitifs observés chez les schizophrènes. Conséquemment, une réponse précise de la voie DAergique mésocorticale face à des stimuli internes et externes est nécessaire pour maintenir une fonction cognitive adéquate, laquelle est altérée chez les schizophrènes. L'altération de cette voie, chez les schizophrènes, est une des conditions favorisant l'apparition d'une activité DA mésolimbique hyperactive ou hyper-réactive⁷⁹, laquelle est également influencée par une multitude de facteurs environnementaux.

1.5.3.2 Électrophysiologie

S'agissant de son rôle d'antagoniste du RNMDA, il a été démontré que le MK-801 bloque l'efflux de NA^+ dans des tranches d'hippocampe et de néocortex^{244, 131}. Ces études ont également confirmé l'inefficacité du MK-801 à bloquer les récepteurs non-NMDA, tels que les récepteurs AMPA et kainate/quisqualate, ce qui laisse croire que son action sur l'excitabilité des neurones pyramidaux s'exerce via les RNMDA. Une étude *in vivo* a également démontré que l'application de PCP sur les neurones pyramidaux du CPFm cause une diminution de leur taux de décharge¹⁰⁵.

Des travaux ultérieurs ont montré que, chez le rat non anesthésié, l'administration systémique d'antagonistes des RNMDA entraîne une augmentation des concentrations de glutamate, dépendante de l'activité nerveuse, tel que mesuré par microdialyse, au sein du CPFm^{216, 6, 274, 182, 180}. Cet effet est aussi dépendant de la dose : plus forte est celle-ci, plus longue est la réponse. Par contre, l'amplitude de la réponse reste la même²¹⁶. Il a également été démontré que l'administration de tels composés augmente le taux de décharge des neurones pyramidaux du CPFm, et que ces modifications de l'activité glutamatergique sont accompagnées de déficits comportementaux^{274, 146, 136}.

Quatre raisons peuvent expliquer cette action imprévue des antagonistes des RNMDA. La première est une action sur les interneurones GABAergiques. Effectivement, les interneurones GABAergiques en contact avec les neurones pyramidaux exercent une action hyperpolarisante constante sur ces derniers^{130, 268}. Ces interneurones sont enrichis de RNMDA qui régulent leur activité : l'administration de NMDA augmente la relâche de GABA et un antagoniste NMDA la diminue dans le CPFm^{98, 309}. Il est donc fort possible que le blocage de ces récepteurs sur les neurones GABAergiques diminue ou supprime l'hyperpolarisation et entraîne une désinhibition des neurones pyramidaux du CPFm^{230, 160}. Il en résultera une hyperactivation des neurones pyramidaux et une relâche massive de glutamate dans le CPFm. Étant donné la courte demi-vie de la kétamine, de faibles doses s'avèrent suffisantes pour supprimer l'inhibition tonique et de plus fortes doses n'ont comme impact que de faire perdurer cette désinhibition et la relâche concomitante de glutamate²¹⁶ sans toutefois augmenter l'intensité de la réponse. Fait intéressant, il a été démontré que l'affinité des antagonistes des RNMDA des neurones GABAergiques était dix fois supérieure

à leur affinité pour les neurones pyramidaux^{109, 174}, ce qui est en faveur d'une action sur les neurones GABAergiques. Cependant, l'administration intra-corticale de ces composés ne cause pas d'augmentation, ni des concentrations de glutamate, ni du taux de décharge des cellules pyramidales de la région^{274, 182, 18} ce qui suppose que le site d'action de ces substances se trouve à l'extérieur du CPFm.

La deuxième explication fait référence aux projections vers le CPFm. L'hippocampe est une région qui présente certaines anomalies structurelles et fonctionnelles chez les patients schizophrènes^{124, 144} et qui établit des connexions avec le CPF⁴⁸. Plus précisément, la région ventrale de l'hippocampe lance de fortes projections glutamatergiques vers le CPFm^{140, 141}. Il a été montré que l'activité neuronale hippocampale est sous contrôle GABAergique⁹⁷ et que cette inhibition est dépendante de l'activation des récepteurs NMDA^{109, 106}. Conséquemment, l'administration intra-hippocampale de PCP cause une augmentation du taux de décharge des neurones pyramidaux du CPFm corrélée à une hyperlocomotion chez le rat non-anesthésié¹⁴⁶. Le thalamus est une autre structure qui se projette densément vers le CPFm¹¹⁹. Comme dans le CPFm, les neurones GABAergiques du thalamus sont dotés de récepteurs NMDA¹⁴⁷. Il est donc probable que ces neurones soient désinhibés par l'action des antagonistes NMDA, ce qui entraînerait une hyperactivation des neurones de projection et, conséquemment, une activation pré-corticale AMPA-dépendante²⁶³. Le blocage des RNMDA du thalamus cause d'ailleurs une augmentation des concentrations pré-corticales de HSP 70, signe de mort cellulaire²⁸⁴.

La troisième explication tiendrait du fait que l'augmentation de la disponibilité de glutamate dans la fente synaptique augmente la probabilité de liaison aux récepteurs AMPA et quisqualate/kainate. En conséquence, l'excitabilité neuronale des neurones pyramidaux serait accrue, de même que la relâche de glutamate. Cette possibilité est supportée par le fait que l'administration de CNQX, un antagoniste des récepteurs AMPA, renverse les effets comportementaux et neurotoxiques des antagonistes NMDA^{230, 216, 280}. De plus, une récente étude¹⁸⁰ montre que l'administration intra-corticale de NBQX renverse l'hyperactivité glutamatergique du CPFm.

La quatrième explication se réfère au système cholinergique. Les neurones cholinergiques du CPF sont également maintenus sous contrôle inhibiteur par les neurones GABAergiques. Le blocage des RNMDA de ces neurones GABAergiques désinhiberait ainsi

le système cholinergique et mènerait à une augmentation des afférences excitatrices sur les neurones glutamatergiques. Kim et al (1999)¹⁵⁷ ont d'ailleurs démontré que les antagonistes NMDA, administrés systémiquement, causent une augmentation des concentrations d'acétylcholine (ACh), qui peut être renversée par des agonistes GABAergiques. L'administration intra-corticale de MK-801 n'entraîne, cependant, pas de telles augmentations¹⁵⁷ ce qui suppose que les mécanismes responsables des augmentations de la concentration d'ACh dans le CPF sont situés dans d'autres régions cérébrales. Il est cependant important de noter que l'administration locale de scopolamine, un antagoniste cholinergique, prévient les dommages neuronaux engendrés par l'administration systémique de MK-801⁸⁵ ce qui confère au système cholinergique un rôle modulateur important dans le CPF. Les récepteurs les plus susceptibles d'exercer un tel rôle modulateur sur l'activité corticale sont les sous-types m_3 et m_1 de la famille des récepteurs muscariniques⁸⁵.

1.5.3.3 Implication de la sérotonine

L'administration systémique d'antagonistes NMDA cause également une augmentation des concentrations de 5-HT au niveau du CPFm dépendante de l'impulsion nerveuse et accompagnée d'hyperlocomotion et de stéréotypie^{6, 17, 180}. Inversement, l'administration intra-corticale de ces composés n'affecte pas les concentrations de 5-HT^{17,180}. Ceci concorde d'ailleurs bien avec l'augmentation des concentrations de 5-HIAA suivant l'administration de MK-801^{152, 183}.

L'innervation sérotoninergique du CPFm provient essentiellement des noyaux du raphé mésencéphalique. Le raphé dorsal possède des connexions réciproques avec le CPF, ce qui lui confère un rôle modulateur important de l'activité corticale préfrontale²⁴². Une augmentation des concentrations de 5-HT⁴⁷ et du taux de décharge¹⁷² a d'ailleurs été démontrée dans le noyau du raphé dorsal, suivant l'administration systémique d'antagonistes NMDA. Il a donc été proposé que l'hyperactivité glutamatergique cause, par l'intermédiaire de neurones de projection, une augmentation du taux de décharge des neurones du raphé et une augmentation concomitante de 5-HT dans le CPFm¹⁸⁰. À l'appui de cette hypothèse, Lopez-Gill et al. (2007)¹⁸⁰ ont montré que l'administration de NBQX renverse l'augmentation de 5-HT corticale. De plus, cette libération massive de 5-HT aurait un effet

entraînant sur la relâche de 5-HT. La localisation pyramidale des récepteurs 5-HT_{2A}^{239, 16} et leur rôle excitateur sur l'activité neuronale^{25, 12} aurait comme résultat d'exciter encore plus les neurones de projection vers le raphé dorsal. À ce sujet, on attribue un rôle excitateur plus important aux régions rostrales du raphé dorsal sur les neurones pyramidaux du CPFm²⁴². Une action directe dans le raphé dorsal ne peut, cependant, être exclue. En effet, on retrouve des neurones GABAergiques dans ce noyau, qui peuvent également subir l'action des antagonistes RNMDA et désinhiber les neurones sérotoninergiques de projection vers le CPFm²⁸². De plus, de récentes études effectuées dans notre laboratoire démontrent que l'injection intra-raphé de MK-801 cause une augmentation du taux de décharge des neurones 5-HT de cette région. Effectivement, l'infusion de MK-801 a entraîné une augmentation du taux de décharge des neurones sérotoninergiques du DRN d'environ 100%. Il est également possible que cette hyperactivation sérotoninergique soit le résultat de l'activation de différentes structures ayant comme conséquence d'activer les noyaux du raphé (hippocampe – amygdale – raphé – CPFm).

Récemment, on a démontré que les antipsychotiques typiques et atypiques pouvaient contrer différemment ces effets, tant sur la transmission glutamatergique que sérotoninergique. L'étude de Lopez-Gill et collègues¹⁸⁰ montre que l'administration systémique et intra-corticale d'haloperidol, un antipsychotique typique, et de clozapine, un antipsychotique atypique, bloque l'augmentation de la libération de glutamate induite par les antagonistes du RNMDA. De façon similaire, l'administration systémique et intra-corticale de clozapine, mais non d'haloperidol, renverse l'augmentation des concentrations de 5-HT^{17, 180}.

1.6 But et hypothèses

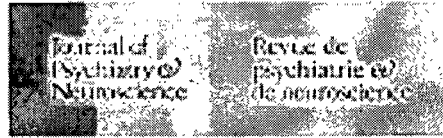
Le système sérotoninergique établi donc de fortes connexions avec le CPF, on retrouve une forte expression corticale de récepteurs de la 5-HT qui modulent l'activité corticale, l'action psychomimétique des hallucinogènes est liée à un mécanisme dépendant de l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} et les antipsychotiques atypiques possédant une action sérotoninergique s'avèrent souvent plus efficaces que les neuroleptiques conventionnels pour traiter les symptômes de la schizophrénie. De plus, l'hypofonction des récepteurs NMDA

causée par l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA reproduit plusieurs facettes de la schizophrénie, alors qu'il a été démontré que de tels composés entraînaient l'augmentation des concentrations de glutamate et de 5-HT dans le CPFm. Même si plusieurs suppositions ont été avancées, les mécanismes responsables de ces phénomènes demeurent inconnus. Cette étude a donc pour but d'étudier la transmission sérotoninergique au sein du CPFm dans un modèle animal de schizophrénie. En se basant sur les faits ci-haut présentés, les hypothèses suivantes sont considérées :

Hypothèse 1 : Le MK-801 atténue l'augmentation du taux de décharge des neurones pyramidaux du CPFm induite par l'application microiontophorétique de NMDA.

Hypothèse 2 : Le MK-801 induit une modification des réponses sérotoninergique des neurones pyramidaux du CPFm.

2. Article soumis au *Journal of Psychiatry and Neuroscience*



Modulation of excitatory and inhibitory serotonergic responses by MK-801 in the medial prefrontal cortex.

Journal:	Journal of Psychiatry and Neuroscience
Manuscript ID:	JPH-07-0135
Manuscript Type:	Research
Date Submitted by the Author:	30-Aug-2007
Complete List of Authors:	Labonté, Benoit: University of Montreal, Psychiatry Bambico, Francis: McGill University, Psychiatry Gobbi, Gabriela: McGill University, Psychiatry
Keywords:	Psychosis &; Clinical Psychiatry, Schizophrenia &; Clinical Psychiatry, Animal models &; Neuroscience, Electrophysiology &; Neuroscience, Serotonergic mechanisms &; Neuroscience



**Modulation of excitatory and inhibitory serotonergic responses
by MK-801 in the medial prefrontal cortex.**

B. Labonté^{1,2}, F. Bambico², G. Gobbi^{1,2}.

¹ *Centre de Recherche Fernand Seguin, Hôpital L.-H. Lafontaine, Dept. Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada;* ² *Neurobiological Psychiatry Unit, Dept of Psychiatry, McGill University, Montréal, Quebec, Canada.*

Author for correspondence:

Gabriella Gobbi, MD, PhD

Neurobiological Psychiatry Unit

1033, av. Des Pins Ouest, H3A 1A1

McGill University, Montréal, Quebec, Canada

Tel. No.: [information retirée /
information withdrawn]

Fax No.: [information retirée /
information withdrawn]

e-mail: [information retirée / information withdrawn]

Manuscript page length: 35

Figure pages: 5

Abstract word length: 245

Total character count: 3381

Keywords: Dizocilpine (MK-801), medial prefrontal cortex (mPFC), serotonin (5-HT),
Glutamate (GLU), Schizophrenia

Abstract

Objective. New atypical antipsychotics show a greater affinity for serotonergic rather than dopaminergic receptors, suggesting that serotonin may have a major role in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. The goal of this research was to study the response of mPFC pyramidal neurons to 5-HT and NMDA before and after administration of the NMDA receptor antagonist MK-801, representing a validated pharmacological model of schizophrenia-like symptoms. **Methods.** Pyramidal glutamatergic neurons of the medial prefrontal cortex were recorded in urethane anaesthetised rats and the responses to NMDA and 5-HT were assessed before and after the injection of MK-801 (0.05-0.1 mg/kg) using *in vivo* electrophysiology and microiontophoresis. The 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin and the 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 were used to block 5-HT responses. **Results.** Three subpopulations of pyramidal cells were identified according to their responses to 5-HT applications: excitation (38%), inhibition (27%) and non responders (35%). The inhibitory responses were blocked by WAY100635 in 100% of cases, but not by ritanserin; the excitatory responses were blocked by ritanserin in 66% of cases but not by WAY100635. The administration of MK-801 potentiated the excitatory response and attenuated the inhibitory responses induced by 5-HT microiontophoretic application. Moreover, MK-801 decreased the excitatory response induced by NMDA and increased their burst activity. **Conclusion.** These results suggest that MK-801 modifies 5-HT synapses, potentiating the excitatory 5-HT_{2A/2C} responses, while attenuating the 5-HT_{1A} inhibitory responses and NMDA responses in mPFC. These data indicate that 5-HT transmission is highly impaired at the mPFC level in a pharmacological model of psychosis.

Introduction

The introduction of the first antipsychotic chlorpromazine in 1954, acting mostly as a dopamine 2 receptor (D_2) antagonists, focused the attention of the pathophysiology of schizophrenia on the dopamine system. However, the more recent introduction of clozapine and atypical antipsychotic drugs (olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole), showing higher affinity for the $5-HT_{2A}$ and $5-HT_{1A}$ receptors, led to the hypothesis that the serotonin (5-HT) system could be strongly involved in the pathophysiology of schizophrenia and in the therapeutic efficacy of antipsychotics^{27, 69, 70}.

Several studies suggest that glutamate (GLU) could as well be involved in the pathophysiology of schizophrenia⁴⁷ since the administration of non-competitive antagonists of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor such as phencyclidine (PCP) and ketamine induces a transitional and reversible psychotic state including the full range of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia in humans^{54, 55, 56, 68}. Similarly, rodents receiving injections of MK-801 ketamine or PCP show behaviours that mimic schizophrenic symptoms: stereotypy, social withdrawal^{85, 87}, prepulse inhibition (PPI) disruption^{25, 65, 89}, and cognitive deficits⁴². For these reasons, the MK-801 model is a widely accepted pharmacological animal model of psychosis, having high degrees of both face and construct validity for cognitive symptoms of schizophrenia^{6, 84}.

The main goal of the present research was to evaluate the modification of serotonergic responses after the administration of MK-801 and to better characterize the 5-HT receptors involved in the psychosis-like state induced by MK-801 at the level of medial prefrontal cortex (mPFC), an area in which MK-801 seems to be particularly active^{13, 53}.

The mPFC receives extensive 5-HT innervations from the raphe nuclei^{10, 34, 83} and is highly enriched in various 5-HT receptors, particularly the 5-HT_{1A} and the 5-HT_{2A} subtypes which are mainly co-expressed on glutamatergic pyramidal neurons^{5, 86}. In this region, the 5-HT_{2A} receptor sub-type is concentrated on the apical dendrites in the III and the V layer^{42, 43}. The stimulation of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors results in opposite effects on the cellular excitability: the activation of 5-HT_{1A} receptor leads to hyperpolarisation (IPSP) and stimulation of 5-HT_{2A} receptor induces a depolarisation (EPSP) of mPFC pyramidal neurons^{8, 9}. Interestingly, dysfunctions of this area of the mPFC are implicated in the negative symptoms and the impairments of working memory observed in schizophrenia^{50, 91}.

Since it is still not clear if the effects of NMDA receptor antagonists lead to an increase^{42, 92} or to a decrease^{29, 39} of the firing activity of mPFC pyramidal neurons, the secondary goal of the study was to better investigate the *in vivo* modifications of the firing rate and the responses to NMDA microiontophoretic application in the mPFC after MK-801 systemic administration.

Material and Methods

Animal and surgery

Male Sprague-Dawley (St Constant, Qc, Canada) rats (260g – 420g) were housed two per cage with food and water *ad libitum*, under a 12h/12h light/dark cycle with lights on at 6:00 am. Experimental protocol was approved by the Ethical committee of McGill University and carried out in strict accordance with the guiding principles in the care and use of animal suggested by the Canadian Institutes of Health Research.

Animals were anaesthetised with an intraperitoneal injection of urethane 99% (1.8g/kg) and placed in a stereotaxic device (David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA). A catheter was first inserted into the lateral tail vein for the administration of MK-801, WAY100635 and ritanserin. A burr hole was then drilled over the medial prefrontal cortex: 3.0 to 3.2 mm anterior to the interaural line and 0.8 to 1.0 mm lateral to the medial suture according to the Atlas of Paxinos and Watson 1986⁸⁰. The dura layer was carefully removed with a needle tip.

Single unit recording and microiontophoresis

The glass 5-barrell micropipettes were lowered at a depth of 800 μm to 3500 μm from the brain surface⁷⁴ (fig. 5). The impedance of the central barrel and of the side-barrels typically ranged from 1-3 and 100-150 $\text{M}\Omega$, respectively. Three of the side-barrels contained one of the following solutions: 5-HT (50 mM in NaCl 200 mM, pH 4), N-Methyl-D-Aspartate (NMDA; 50nM in NaCl 100mM, pH 7,4) and quisqualate (1.5 mM in NaCl 400

mM, pH 8). The fourth barrel used for automatic current balancing was filled with a 2 M NaCl solution. 5-HT was ejected as a cation and retained with a current of -8 nA, while quisqualate and NMDA were ejected as anions and retained with a current of + 8 nA. The pyramidal neurons, identified by their amplitude and duration, fired as simple action potentials alternating with complex spike discharges^{12, 28} and responded to a small ejection of quisqualate or NMDA (5nA). Variable ejections of quisqualate (current from -3 to -5nA) were used to activate silent mPFC pyramidal neurons. The responsiveness of neurons (increase or decrease of the firing rate) to microiontophoretic application of the drugs is expressed as the percentage of inhibition or excitation of the 50 s ejection period, compared to the 100 s before the iontophoretic application. Microiontophoretic ejection periods were kept constant at 50 s.

Dizocilpine (MK-801; 0.05-0.1mg/kg, i.v.) was administered 15 min before the beginning of recording (n=13); the control group (n=16) received the same injection of vehicle.

Burst activity and data analysis

mPFC neuron activity was evaluated considering both firing rate activity (percentage of inhibition or excitation of firing activity) and burst activity (%spikes/burst, mean burst interspike interval, mean burst length, number of burst/sec). A burst was defined according to L aviolette, Lipski and Grace criterions⁵⁸ as a train of at least two spikes with the first interspike interval of 45 ms or less and a termination interval greater or equal to 90 ms. Burst activity was analysed according to the percentage of spikes occurring in bursts compared to the whole recording, and was termed percentage of spike per burst.

Characterization of 5-HT inhibitory and excitatory responses

The 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin (0.2mg/kg, i.v.) and the 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 (0.2mg/kg, i.v.) were used to block 5-HT responses. The extracellular activity of single neurons was amplified, post-amplified and filtered before it was computed by a Power 1401 interface system Spike 2 software (Cambridge electronic design, Cambridge, UK) for further analysis.

Drugs

Glutamate, serotonin, quisqualate and WAY100635 were obtained from RBI Sigma (St-Louis, MO, USA), while ritanserin and dizocilpine (MK-801) were purchased from Tocris bioscience (Ellisville, USA). Glutamate, serotonin and quisqualate were dissolved in distilled water, MK-801 and WAY100635 were dissolved in saline water and ritanserin was dissolved in 50% DMSO and 50% saline water.

Statistical Analysis

Results were expressed as mean basal firing rate and mean percentage of increase or decrease of the firing rate +/- SEM. In all cases, the *n* refers to the number of neurons tested. Statistical analysis of the dose-response increase of the firing rate following increasing NMDA ejection current among pyramidal neurons in control group and MK-801-treated

group were carried out by using one-way analysis of variance followed by post-hoc analysis (Tuckey's test). In order to analyse the ability of MK-801 to modify the firing rate induced by increasing NMDA and 5-HT ejection currents, we used two-way (treatment x drug current) ANOVAs followed by multiple comparison procedure (Tuckey's test). The effects of WAY100635 and ritanserine on blocking the response of 5-HT in the mPFC were compared by using T-test. The accepted level of significance for all tests was $P = 0.05$.

Results

mPFC neurons spontaneous firing activity before and after the administration of MK-801.

A total of 14 neurons were isolated from 14 animals for the measurement of basal firing rate of mPFC neurons. Neurons were separated into 13 RS neurons (putative pyramidal neurons) and one FS neuron (putative interneurons) based on established criteria of Dégenétais et al (2002)²³. The mean firing rate was $2,34 \pm 0,63$ Hz for RS neurons and 14,3 Hz for the unique FS neuron recorded. Because we recorded only one FS neuron, statistical analysis were performed only in the RS group.

Three types of postinjection responses were identified in RS neurons: decreased firing rate increased firing rate, or no change in firing rate. Acute administrations of MK-801, at dosages producing psychosis-like behaviours⁴² (0.05-0.1 mg/kg; own observations), decrease the spontaneous basal firing rate in 9 out of 13 mPFC neurons to $43.81\% \pm 8.21\%$ (One-Way ANOVA; $p = 0.106$). Modifications of the burst activity (% of spikes/burst, mean burst interspike interval, mean burst length and number of burst per second) did not show any statistical difference (data not shown).

Effects of NMDA microiontophoretic ejection on mPFC neurons evoked firing activity before and after the administration of MK-801.

Increasing currents of NMDA produced a dose response augmentation of the firing rate in the MK-801 groups (One-way ANOVA; $p < 0.001$) and showed a tendency to reach a

dose-response increase in the control group (One-way ANOVA; $p = 0.068$) (Fig 1. A, B, C). The firing rate in the control group increased to $207.83 \pm 28.7\%$, $409.97 \pm 90.85\%$ and $605.0 \pm 139.62\%$, while after MK-801 administration it increased to $152.77 \pm 35.63\%$, $290.98 \pm 45.07\%$, and $372.64 \pm 92.60\%$ for currents of 5, 10 and 15nA, respectively. Two-way ANOVA indicated a significant effect for treatment ($F_{(1, 190)} = 6.552$, $p = 0.011$) (Fig 1C), while post-hoc analysis showed a significant difference between the ejections of 15 nA in control and MK-801 group ($p = 0.003$).

Interestingly, the % spike/burst (Fig 1. D) showed an enhancement after MK-801 injection ($F_{(2, 224)} = 17.560$, $p < 0.001$). Post-hoc analysis showed statistical significance between both groups for the three ejection currents ($p < 0.05$).

MK-801 treated group did not show any statistical differences concerning mean burst interspike interval, mean burst length and mean burst number per second (data not shown).

Effects of 5-HT microiontophoretic ejection on mPFC neurons evoked firing activity before and after the administration of MK-801.

Three different responses to 5-HT iontophoretic applications on mPFC neurons were identified: excitatory, inhibitory and no response. 5-HT induced an increase of the firing rate in 23 out of 39 neurons while it induced a decrease of the firing rate in the 16 remaining ones. Based on established criteria of Dégenétais et al (2005)²³, neurons from the excitatory group were separated into 22 RS neurons (putative pyramidal neurons) and one FS neuron (putative interneurons) while only RS neurons (16) were found in the inhibitory group. Out

of the 22 RS neurons from the excitatory group, 13 were found in control conditions and 9 after MK-801 systemic administration. On the other hand, 9 out of the 16 neurons exhibiting inhibitory responses to 5-HT were found in control conditions and 7 after MK-801 administration. Because we recorded only one FS neuron, statistical analysis were performed only in the RS group.

A) 5-HT excitatory responses

The mean basal firing rate of the 5-HT-induced excitatory response group was 2.52 ± 0.53 Hz. Microiontophoretically applied 5-HT significantly increased the firing rate of these neurons to 4.42 ± 0.85 Hz, 6.75 ± 1.43 Hz and 7.75 ± 1.97 Hz for ejection currents of 5, 10 and 15 nA respectively (One Way ANOVA $p < 0.05$). Following MK-801 injection, the mean basal firing rate was 1.88 ± 0.33 Hz and 5-HT ejection currents of 5, 10 and 15 nA change it to 4.73 ± 1.26 Hz, 5.22 ± 0.83 Hz and 5.65 ± 0.82 Hz respectively. The mean basal firing rate did not show any statistical differences for control and MK-801-treated group.

The mean % of increase of the firing activity induced by 5-HT was $70.28 \pm 14.20\%$, $84.53 \pm 13.47\%$ and $105.86 \pm 23.35\%$ for 5, 10 and 15 nA respectively and MK-801 potentiated it to $144.83 \pm 33.65\%$, $217.17 \pm 50.98\%$ and $243.66 \pm 49.84\%$ for 5, 10 and 15 nA respectively. Two-way ANOVA indicated a significant effect for the treatment ($F_{(1, 57)} = 20.364$, $p < 0.001$), but not for current or current x treatment (Fig 2. A, B, C). Post-hoc analysis showed a significant difference between the ejections of 10 nA and 15 nA in control and MK-801 group ($p = 0.003$). Concerning burst activity, the % spikes/burst (Fig 2. D), as well as number

of burst/second, mean burst interspike interval and mean burst length (data not shown), were not significantly different for either group.

B) 5-HT inhibitory responses

The mean basal firing rate of the 5-HT-induced inhibitory response group was 1.48 ± 0.44 Hz. Microiontophoretically applied 5-HT significantly decreased the firing rate of these neurons to 0.93 ± 0.34 Hz, 0.65 ± 0.29 Hz and 0.55 ± 0.25 Hz for ejection currents of 5, 10 and 15 nA respectively (One Way ANOVA $p < 0.05$). Following MK-801 injection, the mean basal firing rate was 1.99 ± 0.5 Hz and 5-HT ejection currents of 5, 10 and 15 nA change it to 1.13 ± 0.31 Hz, 0.98 ± 0.3 Hz and 0.89 ± 0.31 Hz respectively. The mean basal firing rate did not show any statistical differences for control and MK-801-treated group.

Figures 3. A, B, C show that MK-801 attenuates the 5-HT inhibitory responses in a dose-dependent manner (Two-Way ANOVA; $F_{(1, 40)} = 13.516$, $p < 0.001$). Inhibition in the control group followed a dose-response pattern with a significant difference between 5 and 15 nA ejection currents (One-way ANOVA; $p = 0.035$). The percentages of firing inhibition for the control group were $42.35 \pm 5.09\%$, $57.81 \pm 6.41\%$ and $63.16 \pm 4.50\%$ for 5, 10 and 15 nA respectively.

MK-801 treatment significantly attenuated such inhibition ($40.53 \pm 5.57\%$, $35.19 \pm 6.64\%$ and $31.76 \pm 8.99\%$ for 5, 10 and 15 nA respectively). Two way- ANOVA show a significant effect for the treatment ($F_{(1, 40)} = 13.516$, $p < 0.001$), and post-hoc analysis revealed statistical significance between the ejections of 10 nA and 15 nA in control and MK-801 group ($p < 0.05$).

Fig 3. D shows the effect of MK-801 on the mean % of spikes/burst for the inhibitory-response to 5-HT pyramidal neurons. Remarkably, MK-801 increased the % of spikes/burst significantly (Two way ANOVA; $F_{(1, 42)} = 11,883$, $p = 0.001$) and post-hoc analysis showed a significant difference between the ejections of 15 nA in control and MK-801 group ($p = 0.002$). These data suggest that MK-801 induces a split on its effects on firing vs burst activity, thus attenuating the inhibition of firing, while on the contrary increasing the % spike/burst (see Fig 3. B, C, D).

Interestingly, MK-801 treatment produced a significant decrease of the mean burst interspike interval ($F_{(1, 42)} = 4.140$, $p < 0.05$) and mean burst length ($F_{(1, 42)} = 6.680$, $p = 0.013$), with post-hoc analysis revealing significance between the ejections of 15 nA in control and MK-801 group ($p = 0.039$) (data not shown). The mean burst number/second showed only a trend to significance ($F_{(1, 42)} = 3.606$, $p = 0.064$).

Ritanserin and WAY block of the effects of 5-HT ejections on mPFC neurons

Ritanserin (0.2mg/kg, i.v.) blocked the 5-HT-induced increase of the firing rate in 3 out of four neurons ($p < 0.001$) (Fig 4. B, C). Particularly, after the ejection of 5-HT (10nA), the increase of the firing rate was of $167.96\% \pm 11.26\%$ and the i.v. administration of ritanserin blocked the increase of the firing rate, producing even a slight firing decrease ($-4.49\% \pm 5.94\%$). WAY100635 had no effect in the excitatory responses. In one neuron, ritanserin produced an inverse response (from excitation to inhibition).

WAY100635, (0.2mg/kg, i.v.), significantly blocked the inhibition generated by 5-HT iontophoretic ejection (10 nA) in all mPFC neurons tested (4) ($p = 0.023$) (fig 4. A, D). The

decrease of firing rate, after an application of 10 nA of 5-HT was of $21.78 \pm 1.82\%$ and, following WAY100635 administration, it was $12.21 \pm 2.56\%$. Ritanserin had no effect on the inhibitory responses.

Localization of recordings.

Three different responses to 5-HT iontophoretic applications on mPFC neurons were found: excitatory, inhibitory and no response. Inhibitory responses were recorded more frequently between depths of 1251.5-1854.9 μm and excitatory responses from 1216.1 to 2869.1 μm (Fig 5.). NMDA excitatory responses were found through the entire region of recording (Fig. 5).

Discussion

In the present study, we demonstrated that blockade of glutamatergic neurotransmission modifies 5-HT synaptic activity in the (mPFC) of anesthetized rats. First, we found that acute administration of the non-competitive NMDA receptor (NMDAR) antagonist (MK-801) decreased NMDA-evoked neuronal discharge but increased % of spike/burst of mPFC neurons. Second, we observed that MK-801 induces a potentiation of excitation among pyramidal neurons that showed 5-HT_{2A/C}-mediated stimulation, and an attenuation among those that exhibited 5-HT_{1A}-mediated inhibition.

Our results confirm the previous *in vitro* electrophysiological study by Huettner and Bean (1988)⁴⁰ demonstrating that MK-801 caused a progressive and long-lasting blockade of current induced by NMDA, but not the current induced by quisqualate or kainate. Gratton et al (1987)²⁹ and Homayoun and Moghaddam (2006)³⁹ showed that NMDA antagonist decreased the spontaneous firing rate of pyramidal neurons in anaesthetized and unanaesthetized animals. Paradoxically, the same group⁴² showed that MK-801 potentiated the spontaneous firing rate of most prefrontal cortex neurons, seen as an increased number of irregularly discharged single spikes concurrent with an increase in spike activity as well as a significant reduction in burst activity. These differences may be explained by the different experimental conditions (non-anaesthetized and freely-moving animals in the later studies vs anaesthetized animals in this study). Moreover, in this study, we measured NMDA-evoked responses using constant low quisqualate ejections instead of the spontaneous firing activity.

In microdialysis studies, it was observed that the NMDA receptor antagonist ketamine at low doses increased the extracellular concentration of glutamate in the mPFC^{2, 17, 62, 63, 74}. It has been hypothesized that this increased concentration may be due to a stimulation of presynaptic NMDA receptors^{19, 36, 41, 61, 72, 90} in reference to the presynaptic localization of mGluR1 receptors potentiating glutamate exocytosis^{36, 90}. This potentiation is effective only with the presence of both glutamate and arachidonic acid, a retrograde messenger coming from the postsynaptic membrane³⁶. Following the invasion of the nerve terminal by an action potential, glutamate is released and binds to NMDA and non-NMDA receptors such as mGluR1 presynaptically located. Simultaneously, arachidonic acid triggers the activation of kinase C proteins which increase membrane depolarisation and Ca²⁺ concentrations in the cytoplasm. The subsequent increase in intracellular Ca²⁺ levels potentiates the release of glutamate in the synaptic cleft⁶⁷. Being more present, glutamate binding probabilities to mGluR1 are increased since MK-801 has no affinity for mGluR⁹⁶, leading consequently to a higher efflux of glutamate resulting in an increase of the firing rate of pyramidal neurons. Activation of mGluR1 are, nevertheless, thought to play only a modulatory role in the glutamate release and so this mechanism may not play a major role in the increase of the firing rate observed in this study.

Another explanation may be related to the disinhibition of GABAergic interneurons^{77, 53}. Indeed, NMDAR expressed in cortical interneurons are far more responsive to antagonists in comparison to those in pyramidal neurons^{31, 60, 98}. Thus, it is likely that the antagonistic action of MK-801 on GABAergic NMDAR leads to a disinhibition of pyramidal neurons of the mPFC and to an increase in glutamate efflux observed in other studies^{2, 17, 62, 63, 74, 92}.

It is not clear if these effects of MK-801 were selectively mediated directly on the PFC pyramidal neurons or indirectly by other extracortical areas. Since MK-801 was injected systemically we cannot rule out the role of other structures in this phenomenon. Indeed, previous studies showed that intra-cortical perfusions of NMDAR antagonists failed to elicit modifications of the local neuronal activity of the mPFC^{4, 49, 62, 92}. On the other hand, systemic administration of such compounds increases both the firing activity of pyramidal neurons⁹² and the release of glutamate^{17, 62, 63, 74}. NMDAR functionally relevant in increasing mPFC pyramidal activity and levels of glutamate are thus localized in extra-cortical subregions such as hippocampus^{45, 46}, nucleus accumbens⁹⁷, locus coeruleus⁴⁸, thalamus³⁰ and dorsal raphe^{33, 34, 81, 83}.

Our results suggest that MK-801 increases the 5-HT neurotransmission through a potentiation of excitation (5-HT_{2A/C} mediated) and an attenuation of inhibition (5-HT_{1A} mediated). Previous studies have shown that local infusion of (+) MK-801 dramatically increases the firing activity of 5-HT dorsal raphe neurons⁵⁹ as well as produces an increase of DA release in the PFC⁵¹. Since MK-801 does not show any affinity for 5-HT receptors it has been suggested that 5-HT increase is mediated by the blockade of presynaptic NMDA receptors projecting to DRN (dorsal raphe nucleus)⁵⁹. Consistent with the results of Lejeune et al (1994)⁵⁹, we observed an increased basal activity of 5-HT neurons following local infusion of MK-801 into DRN (unpublished results). This increased 5-HT activity may stimulate 5-HT output in the mPFC and elicit the massive release of 5-HT observed after systemic treatment of NMDAR antagonists^{2, 7, 62, 64}. Conversely, intra-raphe infusion of

NMDA within higher dose ranges has been shown to decrease mPFC 5-HT release⁷⁹. Together, these results suggest that NMDAR responsible for modulating mPFC 5-HT levels are located in extra-cortical regions, possibly in raphe GABA interneurons, that tonically inhibit 5-HT projections into the mPFC^{18, 24}. Indeed, it has been shown that most of the projections from the DRN to the mPFC lead to an inhibition (73%) of pyramidal neurons induced by activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptor activation while, excitations are far less frequent and 5-HT_{2A}-mediated^{31, 83}.

In this study, we show results suggesting that the 5-HT_{2A/2C} receptor-mediated excitatory responses are enhanced, while the 5-HT_{1A} receptor-mediated inhibitions are attenuated by MK-801 at doses causing cognitive deficits and psychotic behaviors in rodents⁴². Moreover, the 5-HT_{2A/2C} excitation, as well as the 5-HT_{1A}-mediated inhibition, confirms the previous *in vitro* results by Araneda and Andrade (1991)⁸ showing that 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors mediate EPSP and IPSP respectively in the rat cortex, as well as the *in vivo* results from Ashby et al., 1994⁹. In our experiment, the 5-HT-induced stimulation of pyramidal neurons was due to 5-HT_{2A/2C} activation since it was sensitive to the 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin. On other hand, pyramidal inhibition can partly be attributed to 5-HT_{1A} activation since it was attenuated by the 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 in 100% of tested neurons. Indeed, about 50% of the inhibition generated by 5-HT was blocked by WAY100635 which reveals the implication of another system in the inhibitory effect of 5-HT on pyramidal neurons of the mPFC, probably the GABAergic one. Figure 4D shows that ritanserine, the 5-HT_{2A/2C} antagonist, increases the inhibition induced by 5-HT on a non-significant manner. It is known that 5-HT_{2A} receptors are located on both excitatory and

inhibitory neurons⁹⁵ while, 5-HT₃ receptors are exclusively located on inhibitory interneurons⁴⁴. Consequently, ritanserine blocks the 5-HT_{2A}-mediated excitation and the 5-HT_{2A}-mediated inhibition of the firing rate without any effect on the 5-HT₃-mediated inhibition. Thus, the higher inhibition level observed following ritanserine administration may be due to the 5-HT₃-mediated activation of GABAergic interneurons after the removal of the excitatory influences of 5-HT_{2A} receptors. This 5-HT₃-mediated inhibition may also be responsible of the remaining part of the inhibition induced by 5-HT following WAY100635 systemic administration.

It is interesting to note that stereotypy, an animal paradigm reproducing the positive symptoms of schizophrenia, is induced by both 5-HT_{2A} agonists systemically administered or infused into the mPFC, and is reversed by 5-HT_{2A} antagonists administration^{88, 95}. Similarly, hyperlocomotion induced by NMDAR antagonist is also reversed by the 5-HT_{2A} antagonists^{15, 26, 52, 66}. Moreover, human post-mortem and brain imaging studies have reported a downregulation of 5-HT_{2A} receptors in PFC of patients with schizophrenia^{21, 22, 32, 57, 82}. This 5-HT_{2A} receptor decrease is probably an intrinsic primary alteration in schizophrenia and not the consequence of long term treatment since antipsychotic medication does not change the 5-HT_{2A} receptor density in bipolar disorder patient²².

Finally, we observed that pre-treatment with MK-801 increased both NMDA- and inhibitory 5-HT-evoked % of spike/burst without any effect on the number of burst/sec in mPFC pyramidal neurons. Jackson and colleagues (2004)⁴² showed that spontaneous % of spike/burst was perturbed following MK-801 systemic administration in unanaesthetized rats. Alteration of PFC burst activity has been correlated with impairments in cognitive function

(spontaneous alternation test⁴²), reward²⁰ and emotional processing (fear extinction¹⁴) that are affected in schizophrenia. mGluR5 antagonists were reported to modulate mPFC burst discharge in the MK-801 model⁴¹, and increase neural plasticity in the hippocampus⁹⁴. The mGluR5 antagonist MPEP has also been shown to perturb working memory, and spatial and instrumental learning³⁸. Thus, it may be hypothesized that increasing glutamate availability will lead to an overactivation of the mPFC pyramidal neurons mGluR5 and consequently to an increased burst activity of these neurons.

The results here obtained have elucidated a less explored aspect of the pathophysiology of psychosis, focusing on 5-HT and NMDA-related processes in the medial prefrontal cortex. The outcome should be helpful in improving treatment approaches that point to the mPFC 5-HT and GLU systems as targets for antipsychotic drugs. Atypical antipsychotics possessing affinity to 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} receptors, e.g. clozapine, quetiapine, olanzapine, risperidone and ziprasidone engender superior effects that are likely associated with their direct or indirect action on the 5-HT system⁷⁰. Moreover, our data showing a decrement in the excitatory response of pyramidal neurons to iontophoretically applied NMDA following MK-801 administration is convergent with the hypothesis that schizophrenia results from NMDAR hypofunctionality^{1, 47, 77} that is mostly correlated to the positive and cognitive symptoms of schizophrenia^{47, 75, 76}. Indeed, behavioural studies demonstrated that administration of NMDAR antagonists, at dosages used in this study, leads to psychosis-like behaviour in rodents⁴². These psychosis-like behaviours are correlated with increases in glutamate efflux in the mPFC^{2, 74} and with increases in the basal firing rate of pyramidal neurons^{42, 92}. Moreover, PFC hyperactivity has been described following systemic

NMDA antagonist administration in human, a phenomenon relevant to the psychotic state observed in untreated patients with florid positive symptomatology and showing strong correlations with the behavioural state induced by NMDAR antagonists^{13, 16, 37}. Genetic and behavioural studies have also showed the importance of NMDAR integrity in cognition-related functions and psychosis induction^{3, 38, 54, 55}. Further research is needed in order to better elucidate the role of NMDA and 5-HT receptor interaction in the molecular pathology and treatment of psychosis.

Bibliography

1. Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH. The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Jul;31 Suppl 2:104-9.
2. Adams BW, Moghaddam B. Effect of clozapine, haloperidol, or M100907 on phencyclidine-activated glutamate efflux in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2001 Nov 15;50(10):750-7.
3. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*. 1998;24(2):189-202.
4. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):302-12. Review.
5. Amargos-Bosch M, Bortolozzi A, Puig MV, Serrat J, Adell A, Celada P, Toth M, Mengod G, Artigas F. Co-expression and in vivo interaction of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2004; 14:281-299.
6. Andine P, Widermark N, Axelsson R, et al. Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Sep;290(3):1393-408.
7. Amargos-Bosch M, Lopez-Gil X, Artigas F, Adell A. Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Oct;9(5):565-73.

8. Aranedá R, Andrade R. 5-Hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience*. 1991;40(2):399-412.
9. Ashby CR Jr, Edwards E, Wang RY. Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse*. 1994 Jul;17(3):173-81.
10. Azmitia EC, Segal M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol*. 1978 Jun 1;179(3):641-67.
11. Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol*. 2001 Mar;15(1):37-46.
12. Barthó P, Hirase H, Monconduit L, Zugaro M, Harris KD, Buzsáki G. Characterization of neocortical principal cells and interneurons by network interactions and extracellular features. *J Neurosci*. 2004 Jul;22(1):600-608.
13. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 1997 Jun;154(6):805-11.
14. Burgos-Robles A, Vidal-Gonzalez I, Santini E, Quirk GJ. Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron*. 2007 Mar 15;53(6):871-80.
15. Carlsson ML. The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist MDL 100,907 counteracts the psychomotor stimulation ensuing manipulations with monoaminergic, glutamatergic or

- muscarinic neurotransmission in the mouse--implications for psychosis. *J Neural Transm Gen Sect.* 1995;100(3):225-37.
16. Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med.* 1994 Jun;35(6):935-41.
 17. Ceglia I, Carli M, Baviera M, Renoldi G, Calcagno E, Invernizzi RW. The 5-HT receptor antagonist M100,907 prevents extracellular glutamate rising in response to NMDA receptor blockade in the mPFC. *J Neurochem.* 2004 Oct;91(1):189-99.
 18. Celada P, Puig MV, Casanovas JM, Guillazo G, Artigas F. Control of dorsal raphe serotonergic neurons by the medial prefrontal cortex: Involvement of serotonin-1A, GABA(A), and glutamate receptors. *J Neurosci.* 2001 Dec 15;21(24):9917-29.
 19. Cochilla AJ, Alford S. Metabotropic glutamate receptor-mediated control of neurotransmitter release. *Neuron.* 1998 May;20(5):1007-16.
 20. Cooper DC. The significance of action potential bursting in the brain reward circuit. *Neurochem Int.* 2002 Nov;41(5):333-40.
 21. Dean B, Hayes W, Hill C, Copolov D. Decreased serotonin2A receptors in Brodmann's area 9 from schizophrenic subjects. A pathological or pharmacological phenomenon? *Mol Chem Neuropathol.* 1998 Jun-Aug;34(2-3):133-45.
 22. Dean B. Understanding the pathology of schizophrenia: recent advances from the study of the molecular architecture of postmortem CNS tissue. *Postgrad Med J.* 2002 Mar;78(917):142-8.

23. Degenetais E, Thierry AM, Glowinski J, Gioanni Y. Electrophysiological properties of pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study. *Cereb Cortex*. 2002 Jan;12(1):1-16.
24. Gallager DW, Aghajanian GK. Effect of antipsychotic drugs on the firing of dorsal raphe cells. II. Reversal by picrotoxin. *Eur J Pharmacol*. 1976 Oct;39(2):357-64.
25. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology*. 2001 Jul;156(2-3):117-54.
26. Gleason SD, Shannon HE. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Jan;129(1):79-84.
27. Gobbi G, Janiri L. Clozapine blocks dopamine, 5-HT₂ and 5-HT₃ responses in the medial prefrontal cortex: an in vivo microiontophoretic study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999 Dec;10(1):43-9.
28. Gobbi G, Janiri L. Sodium- and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Apr;185(2):255-62.
29. Gratton A, Hoffer BJ, Freedman R. Electrophysiological effects of phencyclidine in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropharmacology*. 1987 Sep;26(9):1275-83.
30. Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohman AH. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res*. 1990;85:95-116.

31. Grunze HC, Rainnie DG, Hasselmo ME, Barkai E, Hearn EF, McCarley RW, Greene RW. NMDA-dependent modulation of CA1 local circuit inhibition. *J Neurosci*. 1996 Mar 15;16(6):2034-43.
32. Gurevich EV, Joyce JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry*. 1997 Oct 1;42(7):529-45.
33. Hajos M, Richards CD, Szekely AD, Sharp T. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience*. 1998 Nov;87(1):95-108.
34. Hajos M, Gartside SE, Varga V, Sharp T. In vivo inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphe nuclei: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*. 2003 Jul;45(1):72-81.
35. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):417-9.
36. Herrero I, Miras-Portugal MT, Sanchez-Prieto J. Positive feedback of glutamate exocytosis by metabotropic presynaptic receptor stimulation. *Nature*. 1992 Nov 12;360(6400):163-6.
37. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Cullen T, Tamminga CA. Effects of noncompetitive NMDA receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Dec;30(12):2275-82.
38. Homayoun H, Stefani MR, Adams BW, Tamagan GD, Moghaddam B. Functional Interaction Between NMDA and mGlu5 Receptors: Effects on Working Memory, Instrumental Learning, Motor Behaviors, and Dopamine Release. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jul;29(7):1259-69.

39. Homayoun H; Moghaddam B. Bursting of prefrontal cortex neurons in awake rats is regulated by metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptors: rate-dependent influence and interaction with NMDA receptors. *Cereb Cortex*. 2006 Jan;16(1):93-105.
40. Huettner JE, Bean BP. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Feb;85(4):1307-11.
41. Huntley GW, Vickers JC, Morrison JH. Cellular and synaptic localization of NMDA and non-NMDA receptor subunits in neocortex: organizational features related to cortical circuitry, function and disease. *Trends Neurosci*. 1994 Dec;17(12):536-43.
42. Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jun 1;101(22):8467-72.
43. Jakab RL, Goldman-Rakic PS. 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jan 20;95(2):735-40.
44. Jakab RL, Goldman-Rakic PS. Segregation of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 2000 Feb 14;417(3):337-48.
45. Jay TM, Witter MP. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*. 1991 Nov 22;313(4):574-86.

46. Jay TM, Thierry AM, Wiklund L, Glowinski J. Excitatory Amino Acid Pathway from the Hippocampus to the Prefrontal Cortex. Contribution of AMPA Receptors in Hippocampo-prefrontal Cortex Transmission. *Eur J Neurosci*. 1992;4(12):1285-1295.
47. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Mar;20(3):201-25.
48. Jodo E, Chiang C, Aston-Jones G. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience*. 1998 Mar;83(1):63-79.
49. Jodo E, Suzuki Y, Takeuchi S, Niwa S, Kayama Y. Different effects of phencyclidine and methamphetamine on firing activity of medial prefrontal cortex neurons in freely moving rats. *Brain Res*. 2003 Feb 7;962(1-2):226-31.
50. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 Apr;153(4):466-76.
51. Kashiwa A, Nishikawa T, Nishijima K, Umino A, Takahashi K. Dizocilpine (MK-801) elicits a tetrodotoxin-sensitive increase in extracellular release of dopamine in rat medial frontal cortex. *Neurochem Int*. 1995 Mar;26(3):269-79.
52. Kehne JH, Ketteler HJ, McCloskey TC, Sullivan CK, Dudley MW, Schmidt CJ. Effects of the selective 5-HT_{2A} receptor antagonist MDL 100,907 on MDMA-induced locomotor stimulation in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Aug;15(2):116-24.
53. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep;169(3-4):215-33.

54. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Mar;51(3):199-214.
55. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Aug;13(1):9-19.
56. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Oct;25(4):455-67.
57. Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Oct;50(10):810-8.
58. Laviolette SR, Lipski WJ, Grace AA. A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. *J Neurosci*. 2005 Jun 29;25(26):6066-75.
59. Lejeune F, Gobert A, Rivet JM, Millan MJ. Blockade of transmission at NMDA receptors facilitates the electrical and synaptic activity of ascending serotonergic neurones. *Brain Res*. 1994 Sep 12;656(2):427-31.
60. Li Q, Clark S, Lewis DV, Wilson WA. NMDA receptor antagonists disinhibit rat posterior cingulate and retrosplenial cortices: a potential mechanism of neurotoxicity. *J Neurosci*. 2002 Apr 15;22(8):3070-80.

61. Liu J, Moghaddam B. Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Sep;274(3):1209-15.
62. Lopez-Gill X, Babot Z, Amargos-Bosch M, Sunol C, Artigas F, Adell A. Clozapine and Haloperidol Differently Suppress the MK-801-Increased Glutamatergic and Serotonergic Transmission in the Medial Prefrontal Cortex of the Rat. *Neuropsychopharmacology*. 2007, Mar 14.
63. Lorrain DS, Baccei CS, Bristow LJ, Anderson JJ, Varney MA. Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience*. 2003;117(3):697-706.
64. Martin P, Carlsson ML, Hjorth S. Systemic PCP treatment elevates brain extracellular 5-HT: a microdialysis study in awake rats. *Neuroreport*. 1998 Sep 14;9(13):2985-8.
65. Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 1989 Dec;2(4):299-308.
66. Maurel-Remy S, Bervoets K, Millan MJ. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by clozapine and MDL 100,907 in rats reflects antagonism of 5-HT_{2A} receptors. *Eur J Pharmacol*. 1995 Jul 4;280(2):R9-11.
67. McMahon HT, Nicholls DG. Transmitter glutamate release from isolated nerve terminals: evidence for biphasic release and triggering by localized Ca²⁺. *J Neurochem*. 1991 Jan;56(1):86-94.

68. Mechri A, Saoud M, Khiari G, d'Amato T, Dalery J, Gaha L. Glutaminergic hypothesis of schizophrenia: clinical research studies with ketamine. *Encephale*. 2001 Jan-Feb;27(1):53-9.
69. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):106S-115S.
70. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Oct;27(7):1159-72.
71. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):853-61.
72. Miwa A, Robinson HP, Kawai N. Presynaptic glutamate receptors depress inhibitory postsynaptic transmission in lobster neuromuscular synapse. *J Neurophysiol*. 1993 Sep;70(3):1159-67.
73. Moghaddam B, Bolinao ML. Glutamatergic antagonists attenuate ability of dopamine uptake blockers to increase extracellular levels of dopamine: implications for tonic influence of glutamate on dopamine release. *Synapse*. 1994 Dec;18(4):337-42.
74. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 1997 Apr 15;17(8):2921-7.
75. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*. 1998 Aug 28;281(5381):1349-52.

76. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*. 1999 Aug 20;98(4):427-36.
77. Olney JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Dec;13(4):335-45.
78. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1999 Nov-Dec;33(6):523-33.
79. Pallotta M, Segieth J, Whitton PS. N-methyl-d-aspartate receptors regulate 5-HT release in the raphe nuclei and frontal cortex of freely moving rats: differential role of 5-HT1A autoreceptors. *Brain Res*. 1998 Feb 9;783(2):173-8.
80. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Ed 2. San Diego. 1986 Academic.
81. Peyron C, Petit JM, Rampon C, Jouvet M, Luppi PH. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience*. 1998 Jan;82(2):443-68.
82. Pralong D, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Copolov D, Dean B. Serotonin(2A) receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000 Jul 7;44(1):35-45.
83. Puig MV, Artigas F, Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb Cortex*. 2005 Jan;15(1):1-14. Epub 2004 Jul 6.

84. Rujescu D, Bender A, Keck M, et al. A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry*. 2006 Apr 15;59(8):721-9.
85. Rung JP, Carlsson A, Ryden Markinhuhta K, Carlsson ML. (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jun;29(5):827-32.
86. Santana N, Bortolozzi A, Serrat J, Mengod G, Artigas F. Expression of serotonin 1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2004 Oct; 14(10):110-1109.
87. Sams-Dodd F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol*. 1996 Jan;7(1):3-23.
88. Schreiber R, Brocco M, Audinot V, Gobert A, Veiga S, Millan MJ. (1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane)-induced head-twitches in the rat are mediated by 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors: modulation by novel 5-HT2A/2C antagonists, D1 antagonists and 5-HT1A agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Apr;273(1):101-12.
89. Schwabe K, Koch M. Role of the medial prefrontal cortex in N-methyl-D-aspartate receptor antagonist induced sensorimotor gating deficit in rats. *Neurosci Lett*. 2004 Jan 23;355(1-2):5-8.
90. Schwartz NE, Alford S. Physiological activation of presynaptic metabotropic glutamate receptors increases intracellular calcium and glutamate release. *J Neurophysiol*. 2000 Jul;84(1):415-27.

91. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Oct;160(10):1809-16.
92. Suzuki Y, Jodo E, Takeuchi S, Niwa S, Kayama Y. Acute administration of phencyclidine induces tonic activation of medial prefrontal cortex neurons in freely moving rats. *Neuroscience*. 2002;114(3):769-79.
93. Tamminga CA, Lahti AC, Medoff DR, Gao XM, Holcomb HH. Evaluating glutamatergic transmission in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov;1003:113-8.
94. Thuault S, Davies C, Randall A, Collingridge G (2002) Group I mGluRs modulate the pattern of non-synaptic epileptiform activity in the hippocampus. *Neuropharmacology* 43:141-146.
95. Willins DL, Meltzer HY. Direct injection of 5-HT_{2A} receptor agonists into the medial prefrontal cortex produces a head-twitch response in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Aug;282(2):699-706.
96. Wong EH, Kemp JA, Priestley T, Knight AR, Woodruff GN, Iversen LL. The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Sep;83(18):7104-8.
97. Yang CR, Seamans JK, Gorelova N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2):161-94.
98. Yonezawa Y, Kuroki T, Kawahara T, Tashiro N, Uchimura H. Involvement of gamma-aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 1998 Jan 2;341(1):45-56.

Legends

Figure 1.

A. Integrated firing rate histogram showing a current-response increase of a mPFC pyramidal neuron firing rate and burst activity (bottom line) after NMDA ejection.

B. Integrated firing rate histogram showing a current-response increase of a mPFC pyramidal neuron firing rate and burst activity (bottom line) after NMDA ejection following MK-801 i.v. administration.

Numbers above each trace represent the duration of NMDA iontophoresis and current applied in nanoamperes, respectively; successive ejections are at 5, 10 and 15 nA current intensity. The frequency in spikes per 10 seconds and the bursts events are plotted against time in seconds.

C. Percentage of increase of the firing rate evoked by NMDA ejection currents before (white; $n = 23$) and after (black; $n = 17$) the i.v. administration of MK-801.

D. Percentage of spike/burst evoked by NMDA ejection currents before (white) and after (black) the i.v. administration of MK-801.

Values are expressed as the mean percentage of increase (\pm SEM) of the firing rate and the mean percentage of spikes per burst (\pm SEM) respectively for 5, 10 and 15 nA iontophoretic currents of NMDA. * $P < 0.005$.

Figure 2.

A. Integrated firing rate histogram showing a current-response increase of a mPFC pyramidal neuron firing rate and burst activity (bottom line) after 5-HT ejection.

B. Integrated firing rate histogram showing a current-response increase of a mPFC pyramidal neuron firing rate and burst activity (bottom line) after 5-HT ejection following MK-801 i.v. administration.

Numbers above each trace represent the duration of 5-HT iontophoresis and current applied in nanoamperes, respectively; successive ejections are at 5, 10 and 15 nA current intensity. The frequency in spikes per 10 seconds and the bursts events are plotted against time in seconds.

C. Percentage of increase of the firing rate evoked by 5-HT ejection currents before (white; $n = 15$) and after (black; $n = 9$) the i.v. administration of MK-801.

D. Percentage of spike/burst evoked by 5-HT ejection currents before (white) and after (black) the i.v. administration of MK-801.

Values are expressed as the mean percentage of increase (\pm SEM) of the firing rate and the mean percentage of spikes per burst (\pm SEM) respectively for 5, 10 and 15 nA iontophoretic currents of 5-HT. * $P < 0.001$.

Figure 3.

A. Integrated firing rate histogram showing a current-response decrease of a mPFC pyramidal neuron firing rate and burst activity (bottom line) after 5-HT ejection.

B. Integrated firing rate histogram showing a current-response decrease of a mPFC pyramidal neuron firing rate and burst activity (bottom line) after 5-HT ejection following MK-801 i.v. administration.

Numbers above each trace represent the duration of NMDA iontophoresis and current applied in nanoamperes, respectively; successive ejections are at 5, 10 and 15 nA current intensity. The frequency in spikes per 10 seconds and the bursts events are plotted against time in seconds.

C. Percentage of decrease of the firing rate evoked by 5-HT ejection currents before (white; $n = 9$) and after (black; $n = 7$) the i.v. administration of MK-801.

D. Percentage of spike/burst evoked by 5-HT ejection currents before (white) and after (black) the i.v. administration of MK-801.

Values are expressed as the mean percentage of increase (\pm SEM) of the firing rate and the mean percentage of spikes per burst (\pm SEM) respectively for 5, 10 and 15 nA iontophoretic currents of 5-HT. * $P < 0.05$; + $P < 0.005$.

Figure 4.

A. Integrated firing rate histogram showing that the i.v. administration of ritanserine does not block the 5-HT induced inhibition. The i.v. administration of WAY100635 blocks of the inhibition of the firing rate induced by 5-HT of a mPFC pyramidal neuron.

B. Integrated firing rate histogram showing that the i.v. administration of WAY100635 does not block the 5-HT induced excitation. The i.v. administration of ritanserine blocks of the increase of the firing rate induced by 5-HT of a mPFC pyramidal neuron.

Arrows represent i.v. injections of ritanserin (0.2 mg/kg) and WAY100635 (0,2 mg/kg). Numbers above each trace represent the duration of NMDA and 5-HT iontophoresis and current applied in nanoamperes, respectively; successive ejections are at 5 and 10 nA current intensity. The frequency in spikes per 10 seconds is plotted against time in seconds.

C. Blockade of the 5-HT-induced excitatory responses (10nA) by ritanserine (0.2 mg/kg) but not by WAY100635 (0.2 mg/kg) (n = 3).

D. Blockade of the 5-HT-induced inhibitory responses (10nA) by WAY100635 (0.2 mg/kg) but not by ritanserine (0.2 mg/kg) (n = 4).

Values are expressed as the mean percentage of increase or decrease of the firing rate (\pm SEM). * $P = 0.01$ + $P = 0.023$.

Figure 5.

Scatter plot diagram showing the depth at which the recordings of the, respectively, NMDA-induced excitatory response, the 5-HT excitatory-responders and the 5-HT inhibitory-responder mPFC pyramidal neurons were performed. Each dot represents the depth (μm) at which a single neuron was recorded. The depth is plotted against treatments and type of responses of mPFC pyramidal neurons.

Figure 1. Effects of MK-801 on the firing activity evoked by NMDA in mPFC pyramidal neurons

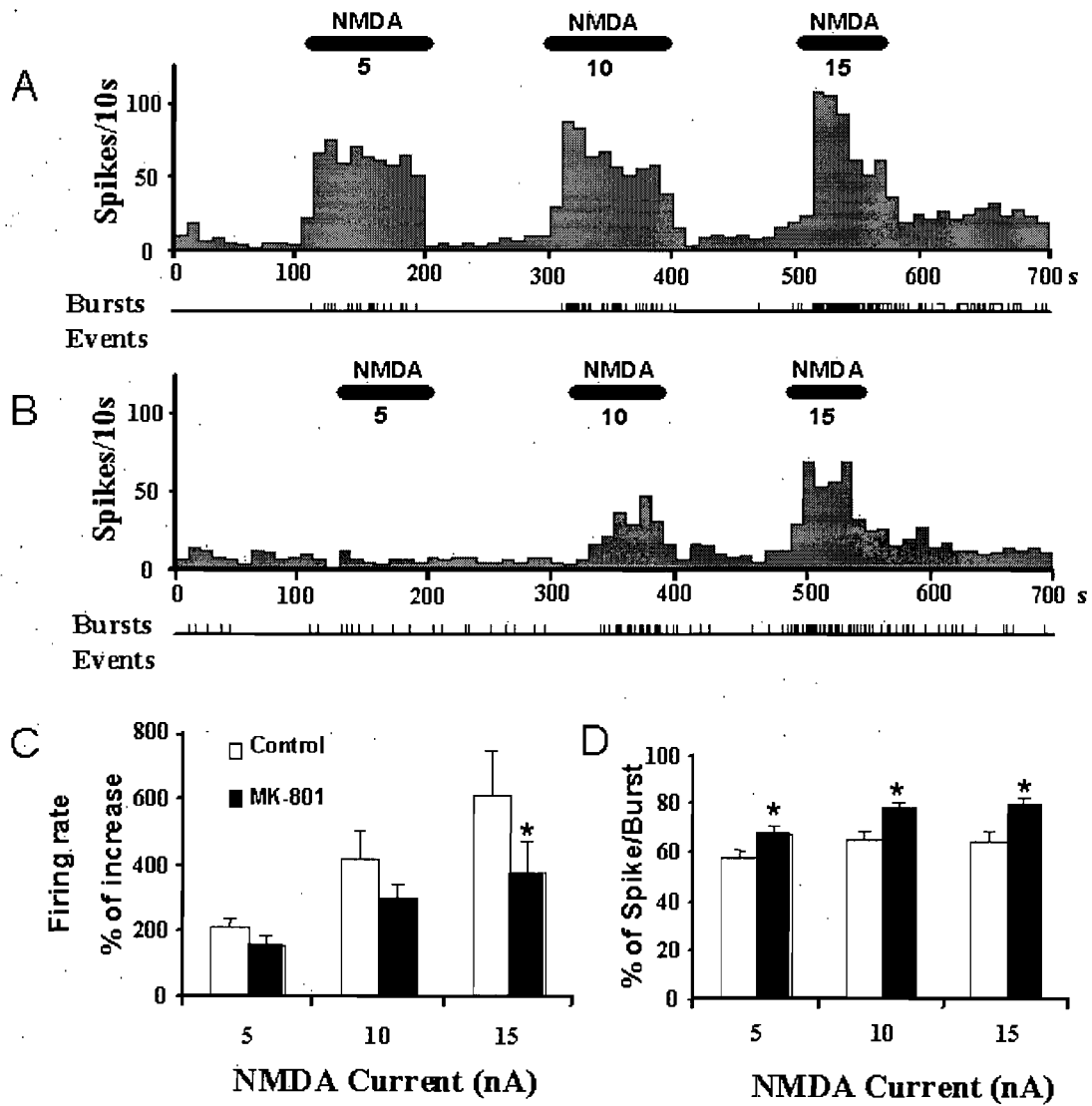


Figure 2. Effects of MK-801 on the firing activity evoked by 5-HT in mPFC pyramidal neurons responding by an excitation

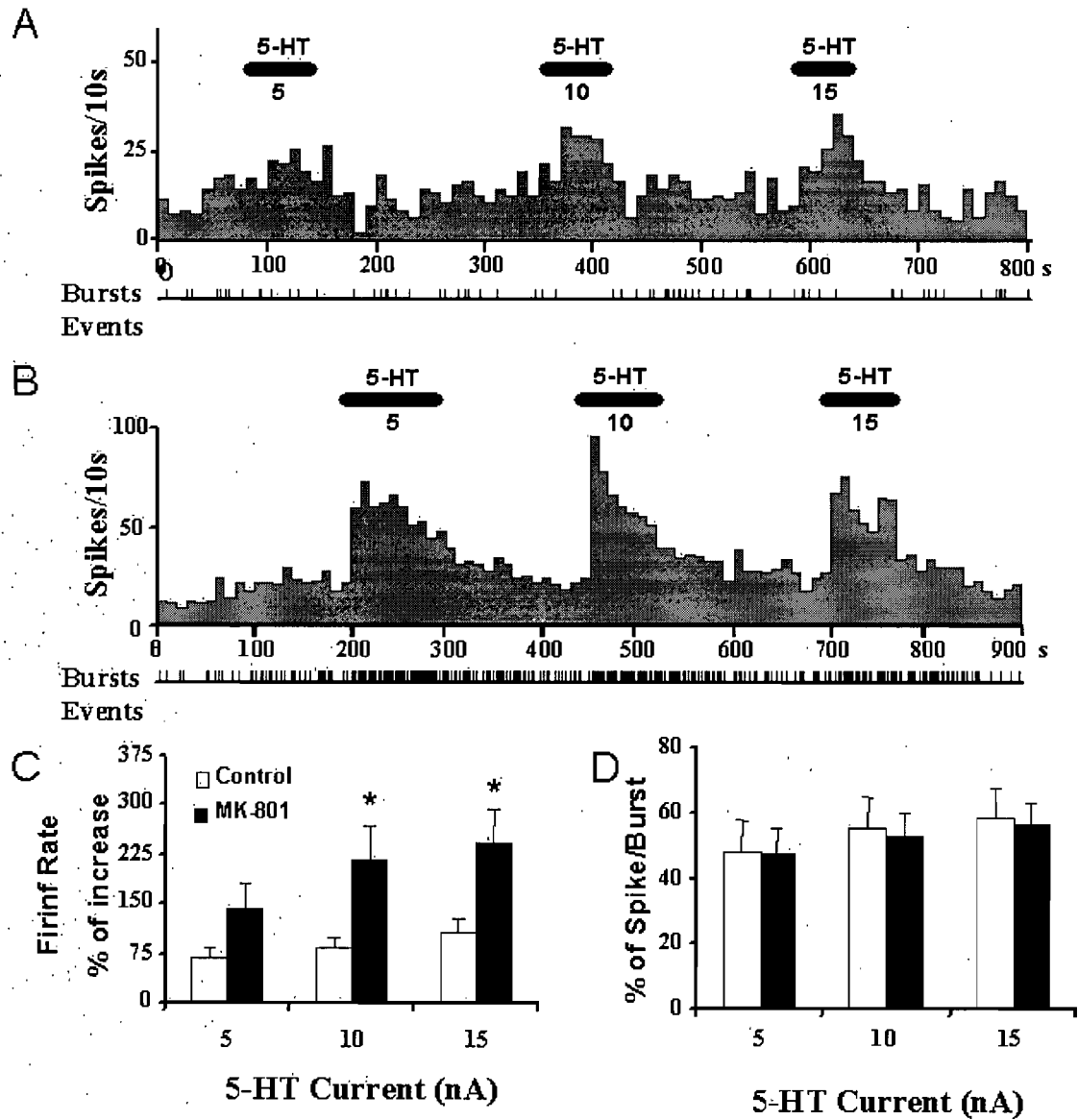


Figure 3. Effects of MK-801 on the firing activity evoked by 5-HT in mPFC pyramidal neurons responding by an inhibition

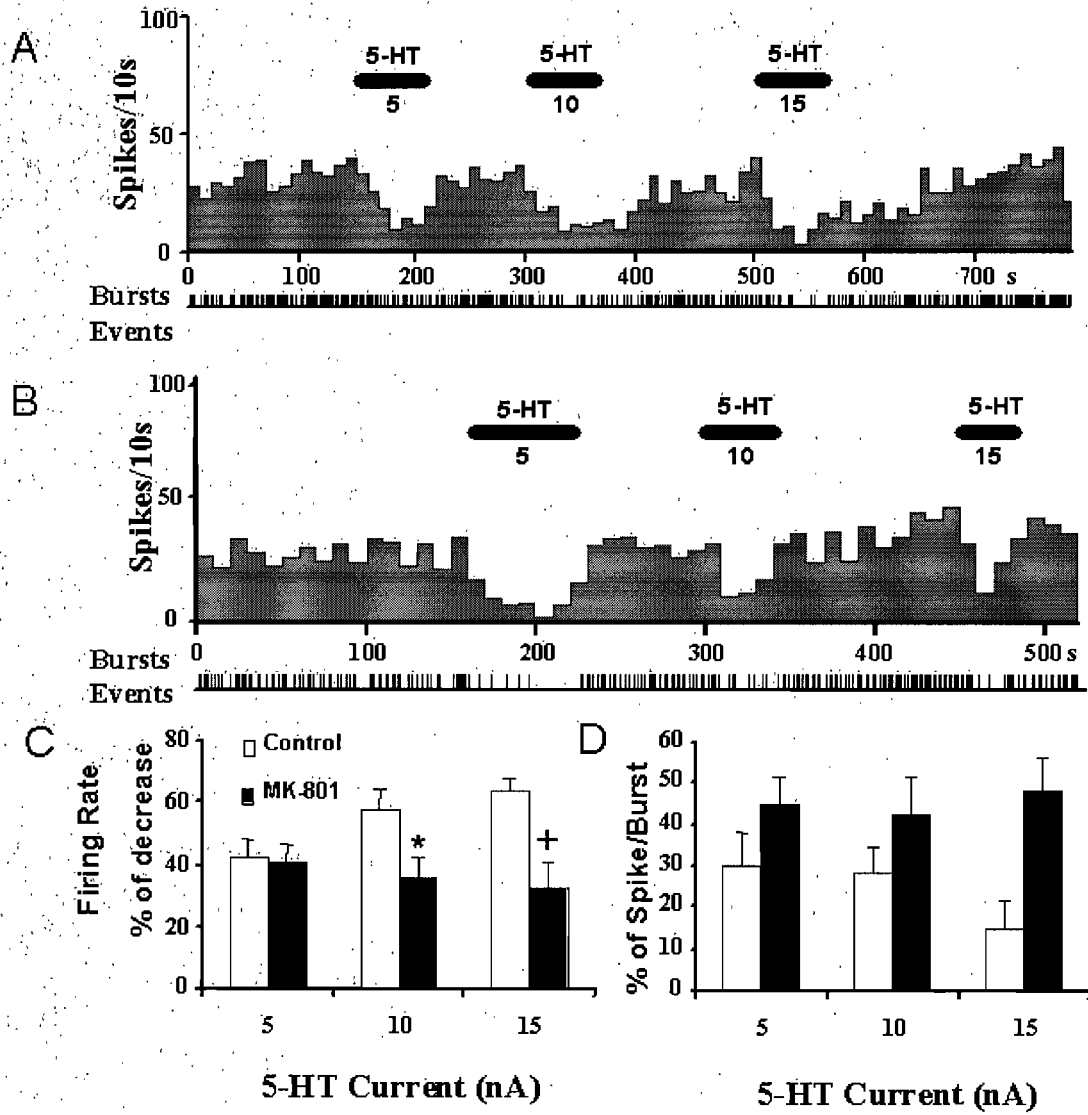


Figure 4. Blockade of the excitation to 5-HT by ritanserine and blockade of the inhibition to 5-HT by WAY100635

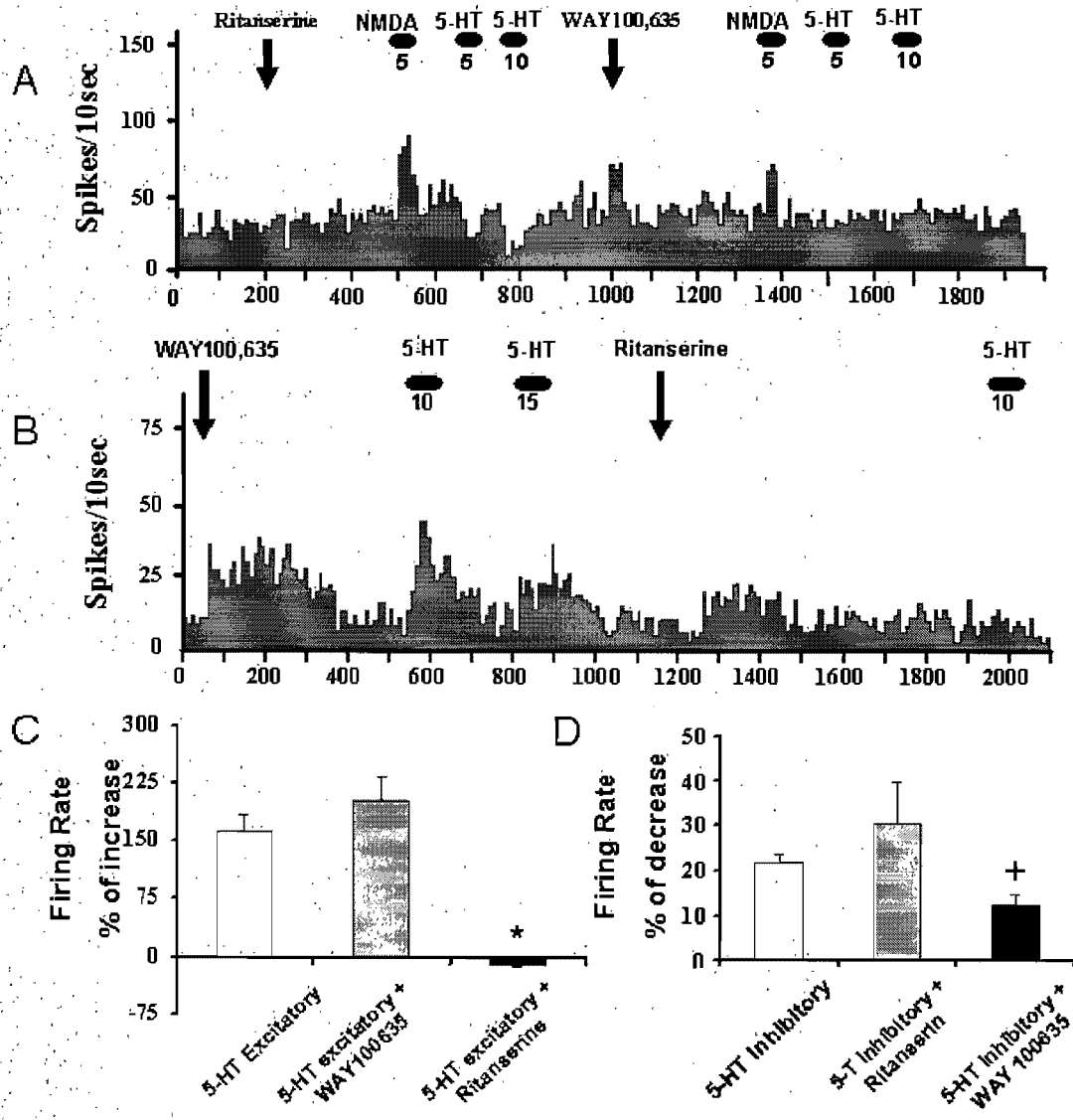
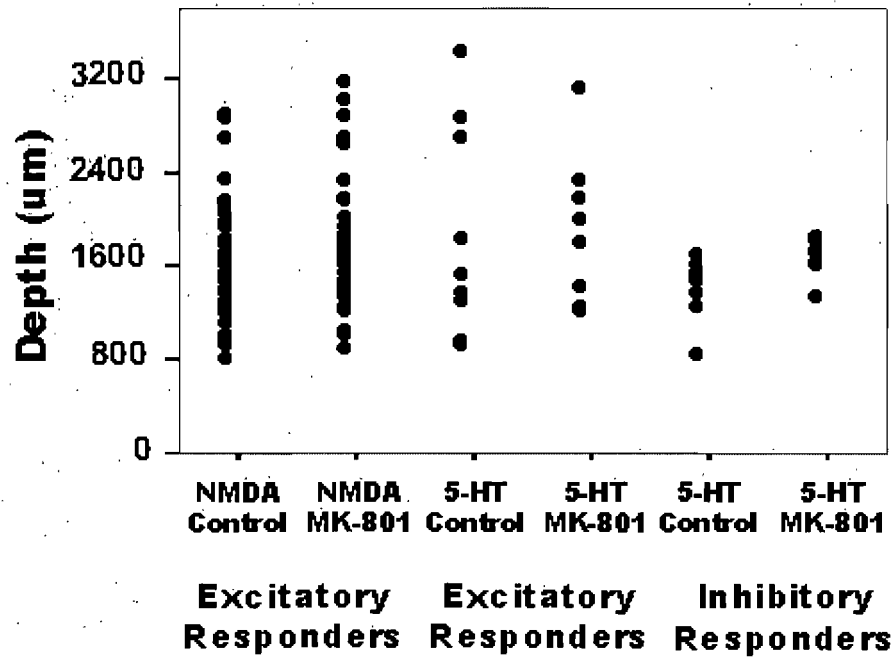


Figure 5. Depth of recordings in the mPFC



3. Discussion

3.1 Discussion

Dans cette étude, nous avons démontré que le blocage de la transmission glutamatergique modifie l'activité synaptique sérotoninergique dans le cortex préfrontal médian (CPFm) du rat anesthésié. Suivant l'application locale de NMDA, l'administration de l'antagoniste non-compétitif des récepteurs NMDA, MK-801, a causé une diminution du taux de décharge tout en augmentant l'activité de décharge en bouffées des neurones pyramidaux. De plus, nous avons observé que l'administration de MK-801 causait une potentialisation des réponses excitatrices 5-HT_{2A}-dépendantes et une atténuation des réponses inhibitrices 5-HT_{1A}-dépendantes des neurones pyramidaux du CPFm induites par l'application iontophorétique de 5-HT.

3.1.1 Effets du MK-801 sur l'activité de décharge des neurones pyramidaux du CPFm évoquée par le NMDA

Nos résultats viennent confirmer l'action inhibitrice du MK-801 sur les RNMDA en démontrant que l'administration de cette substance diminue l'intensité de la réponse excitatrice des neurones pyramidaux à l'application iontophorétique de NMDA dans le CPFm. Il a été démontré précédemment que le MK-801 cause un blocage progressif et de longue durée des courants induits par le NMDA mais non par le quisqualate ni le kainate^{303, 131}, un effet attribué au blocage des canaux ioniques NA⁺ des RNMDA²⁴⁴.

Nos résultats confirment également les résultats de Gratton et al. (1987)¹⁰⁵, qui démontrent que le MK-801 cause une diminution du taux de décharge spontané des neurones pyramidaux du CPFm chez le rat anesthésié. Par contre, des résultats contradictoires provenant d'autres groupes viennent compliquer le tableau. En effet, il a été rapporté que l'administration d'antagonistes des RNMDA chez le rat non anesthésié causait une augmentation du taux de décharge des neurones pyramidaux^{274, 136} et une diminution de l'activité en bouffées¹³⁶. Ces divergences de résultats proviennent certainement de différences méthodologiques. En effet, dans l'étude de Gratton et associés (1987)¹⁰⁵ et la nôtre, des rats anesthésiés ont été utilisés comparativement à des rats éveillés dans le cas de Suzuki et al. (2002)²⁷⁴ et Jackson et al. (2004)¹³⁶. De plus,

dans le but de contrer la baisse d'excitabilité cellulaire entraînée par l'anesthésie, nous avons activé les neurones silencieux avec de faibles courants de quisqualate, tout comme Gratton et al. qui utilisaient du NMDA à cet effet. Finalement, dans notre étude, nous avons mesuré l'augmentation du taux de décharge évoqué par l'éjection microiontophorétique de NMDA et non le taux de décharge spontané tel que mesuré par d'autres groupes. Il est possible que l'administration de quisqualate ou de NMDA ait entraîné une augmentation de l'excitabilité cellulaire masquant l'augmentation du taux de décharge observée par d'autres groupes^{136, 274}. À ce sujet, l'administration de CNQX, un antagoniste des récepteurs AMPA, renverse les effets comportementaux et neurotoxiques des antagonistes NMDA^{230, 216, 280}. De plus, il a été démontré récemment que l'administration intra-corticale de NBQX renverse l'hyperactivité glutamatergique du CPFm¹⁸⁰.

En accord avec l'augmentation du taux de décharge précédemment mentionnée, une augmentation des concentrations extracellulaires de glutamate a été fréquemment observée par suite de l'administration d'antagonistes des RNMDA^{216, 6, 182, 56, 180}. Cette augmentation paradoxale des concentrations de glutamate peut s'expliquer de deux façons. La première serait une stimulation présynaptique des fibres glutamatergiques au sein du CPFm^{213, 120, 177, 122, 63, 258}, qui se réfère à la localisation présynaptique des récepteurs mGlu de groupe 1^{122, 63} impliqués dans la potentialisation de l'exocytose de glutamate^{258, 122}. Cette potentialisation ne s'effectue, par contre, qu'en présence de glutamate et d'acide arachidonique¹²², ce qui laisse supposer que ce contrôle présynaptique est restreint aux neurones présynaptiques récemment activés et qu'il agit de concert avec des événements post-synaptiques. L'acide arachidonique est d'ailleurs synthétisé postsynaptiquement et agit comme messenger rétrograde en «retournant» vers le neurone présynaptique. Ainsi, l'invasion du nerf terminal par un potentiel d'action induit une relâche de glutamate, qui liera les récepteurs mGlu du groupe 1 localisés présynaptiquement. La présence présynaptique d'acide arachidonique provoque l'activation d'une protéine kinase C, qui augmente la dépolarisation et, conséquemment, le passage de Ca^{2+} par les récepteurs Ca^{2+} non inactivateurs couplés à l'exocytose de glutamate¹⁹⁷. L'augmentation subséquente des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} favorise l'augmentation de la relâche de glutamate et donc la probabilité que ce dernier

active les mGluR1 présynaptiques, ce qui résulterait en une libération accrue de glutamate menant à une augmentation conséquente du taux de décharge des neurones pyramidaux. Il est, par contre, peu probable que cette composante possède un rôle majeur dans l'augmentation des concentrations glutamatergiques et du taux de décharge des neurones pyramidaux du CPFm. Ce faisant, elle joue certainement un rôle modulateur et facilitateur important.

La deuxième explication fait référence à un phénomène de désinhibition^{230, 160}. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, l'affinité des récepteurs NMDA localisés sur les interneurons GABAergiques est environ 10 fois supérieure à celle des récepteurs NMDA des neurones pyramidaux pour le MK-801^{109, 174}. De plus, il a été démontré que le PCP pouvait diminuer l'activité GABAergique corticale³⁰⁹ ce qui suggère qu'une inhibition du contrôle GABAergique inhibiteur puisse mener à une hyperactivité glutamatergique et une augmentation de la relâche de glutamate dans le CPFm.

Il demeure par contre incertain que ces effets soient médiés localement. Ils pourraient provenir de sources extra-corticales, puisque l'administration du MK-801 était systémique. Des études ont démontré que l'administration systémique d'antagonistes des RNMDA cause une augmentation du taux de décharge des neurones pyramidaux^{274, 136} et une augmentation des concentrations de glutamate dans le CPFm^{216, 6, 182, 56, 180}, tandis que l'administration intra-corticale de ces substances n'entraîne pas ces modifications de l'activité glutamatergique^{274, 18, 180}. Ces effets pourraient donc être causés par le blocage de récepteurs NMDA situés dans des structures extra-corticales, étant donné les nombreuses connexions directes et indirectes établies avec le CPFm par l'hippocampe^{140, 141}, le noyau accumbens³⁰⁷, le locus coeruleus¹⁴⁵, le thalamus¹⁰⁸, le raphé dorsal^{113, 114, 242} et le noyau basalis de Meynert²³⁴. Parmi ces structures, l'hippocampe et le thalamus semblent jouer un rôle prédominant. En effet, l'activité neuronale hippocampale, une région présentant certaines anomalies structurelles et fonctionnelles chez les schizophrènes^{124, 144}, est sous contrôle inhibiteur GABAergique⁹⁷ et cette inhibition est dépendante de l'activation des récepteurs NMDA^{106, 109}. De façon similaire, les neurones GABAergiques du thalamus expriment des récepteurs NMDA¹⁴⁷ et il est probable que ces neurones soient désinhibés par l'action des antagonistes NMDA, expliquant

l'hyperactivation des neurones de projection et l'augmentation de l'activité glutamatergique dans le CPFm.

3.1.2 Effets du MK-801 sur l'activité de décharge des neurones pyramidaux du CPFm évoquée par la 5-HT

Nos résultats montrent également que l'administration de MK-801, à des doses causant des troubles cognitifs et des comportements psychotiques chez le rongeur, potentialise les réponses excitatrices 5-HT_{2A}-dépendantes et atténue les réponses inhibitrices 5-HT_{1A}-dépendantes causées par l'application iontophorétique de 5-HT. Il a été démontré précédemment que l'application locale de MK-801 augmente le taux de décharge des neurones 5-HT du raphé dorsal¹⁷². Puisque le MK-801 ne présente aucune affinité pour les récepteurs de la 5-HT, il a été proposé que ces effets étaient la conséquence du blocage de RNMDA présynaptiques exprimés dans des structures se projetant vers le raphé dorsal¹⁷². Fait intéressant, en lien avec les résultats de Lejeune et collègues (1994)¹⁷², nous avons constaté que l'infusion locale de MK-801 causait une augmentation du taux de décharge des neurones 5-HT du raphé dorsal d'environ 100% (résultats non publiés). L'augmentation de l'activité sérotoninergique dans le raphé dorsal est perçue comme étant une des principales causes de l'augmentation des concentrations de 5-HT mesurées dans le CPFm. Effectivement, il a été démontré que l'administration systémique d'antagonistes des RNMDA cause une augmentation des concentrations de 5-HT dans le CPFm^{6,17,180}. Par contre, comme dans le cas du glutamate, l'infusion locale de ces substances est sans effet sur les concentrations de 5-HT dans le CPFm^{17,180}. Puisque l'infusion de NMDA dans le raphé entraîne une diminution de la relâche de 5-HT dans le CPFm²³², on peut croire que les RNMDA qui régulent la relâche de 5-HT dans le CPFm sont situés dans des régions extra-corticales, fort probablement sur les interneurones GABAergiques des noyaux du raphé qui maintiennent un tonus inhibiteur sur ces projections sérotoninergiques vers le CPFm^{92,57}.

Nos résultats supportent également ceux de Andrade et Araneda (1991)²⁵ qui ont montré que les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} sont responsables de la médiation respective de PPSI et PPSE dans le cortex du rat. Nous avons en effet démontré que l'augmentation

du taux de décharge suivant l'administration iontophorétique de 5-HT est due à une stimulation des récepteurs 5-HT_{2A}, puisqu'elle est renversée par l'administration de ritansérine, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A/2C}. De façon similaire, l'administration de WAY100635, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, a bloqué l'inhibition du taux de décharge suivant l'application iontophorétique de 5-HT, démontrant la nature 5-HT_{1A} de ce type d'inhibition. Il est, par contre, important de mentionner que cette inhibition est partiellement due à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} puisque cette dernière n'était bloquée que d'environ 50% suivant l'application de WAY100635 ce qui suggère qu'un autre système est également impliqué dans cette inhibition. La figure 4D montre que, la ritansérine (antagoniste 5-HT_{2A/2C}) augmente l'inhibition induite par la 5-HT de façon non significative. Les récepteurs 5-HT_{2A} sont localisés sur les neurones pyramidaux et sur les interneurons GABAergiques ce qui leur confère une action excitatrice et inhibitrice sur le taux de décharge des neurones pyramidaux³⁰⁰. À l'inverse, le récepteur 5-HT₃ se retrouve exclusivement sur les interneurons GABAergiques ce qui lui confère un rôle inhibiteur¹³⁸. Ainsi, l'administration de ritansérine cause le blocage de l'inhibition médiée par les récepteurs 5-HT_{2A} des interneurons GABA, de même que l'excitation induite par ceux des neurones pyramidaux, mais laisse libre cours à l'inhibition causée par l'activation des récepteurs 5-HT₃ des interneurons GABAergiques. En conséquence, il est possible d'attribuer l'augmentation de l'inhibition suivant l'administration de ritansérine au retrait des influences 5-HT_{2A} excitatrices conjointement au maintien de l'activité inhibitrice 5-HT₃. De façon semblable, l'administration de WAY100635, en bloquant la composante 5-HT_{1A} de l'inhibition, laisse intacte l'inhibition médiée par l'activation des récepteurs 5-HT₃.

Il est intéressant de noter que, chez le rat, l'administration d'agonistes 5-HT_{2A}, systémique ou locale dans le CPFm, entraîne l'expression de stéréotypie, un modèle animal de symptômes positifs de la schizophrénie^{255, 300}. L'hyperlocomotion, qui représente également un modèle de psychose, est aussi renversée par l'administration systémique d'antagonistes 5-HT_{2A}^{49, 196, 154, 100}. De plus, les études post-mortem chez l'humain démontrent que la densité de récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du CPFm est réduite chez les schizophrènes par rapport à des sujets sains^{168, 110, 73, 76, 241}. Cette diminution des récepteurs 5-HT_{2A} représente fort probablement un mécanisme compensatoire en réponse

au déséquilibre entre les réponses excitatrices et inhibitrices à la 5-HT dans le CPFm des schizophrènes. Les résultats décrits dans cette étude supportent l'idée qu'une hyperactivité 5-HT_{2A} soit responsable de l'expression pathologique de comportements évoquant les symptômes positifs de la schizophrénie. De plus, il a été proposé que les propriétés antipsychotiques de certaines molécules agissant via les récepteurs 5-HT_{2A} soient dépendantes de l'augmentation du tonus sérotoninergique¹⁹².

La majorité des réponses excitatrices à la 5-HT ont été enregistrées dans les zones plus ventrales du CPFm, tandis que les réponses inhibitrices se retrouvaient plus dorsalement, ce qui suggère que les différents sous-types de récepteurs 5-HT se distribuent en fonction d'une organisation topographique et fonctionnelle précise. Les neurones pyramidaux et les interneurons GABAergiques du CPFm co-expriment les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} en forte quantité^{239, 77, 16, 252}. Le récepteur 5-HT_{1A} s'exprime dans toutes les couches corticales à l'exception de la couche I¹⁶. Le récepteur 5-HT_{2A} se retrouve dans les dendrites apicales des neurones pyramidaux des couches laminaires III et V du cortex frontal avec une forte présence sur la membrane plasmique de ces dendrites où il formerait des zones sensibles nommées «hot spots»^{300, 137, 138}, bien que cette localisation n'ait pas été observée dans les études d'immunocytochimie ultrastructurales⁶⁵. Les résultats de notre étude ne permettent pas de situer précisément l'emplacement de ces récepteurs. Par ailleurs, les observations à l'effet que la stimulation des régions rostrales du raphé dorsal ait un effet excitateur sur le taux de décharge des neurones pyramidaux plus prononcée que la stimulation globale de ce noyau sont en faveur d'une organisation fonctionnelle particulière des récepteurs 5-HT du cortex²⁴².

3.1.3 Effets du MK-801 sur l'activité en bouffées des neurones pyramidaux du CPFm évoquée par le NMDA et la 5-HT

Les résultats de notre étude démontrent finalement que le MK-801, administré par voie systémique, augmente le pourcentage de décharge en bouffées suivant l'application de NMDA et de 5-HT (inhibition seulement). Ceci est en contradiction avec les résultats de Jackson et al. (2004)¹³⁶ qui avaient rapporté une diminution de cette activité suivant l'administration de MK-801 chez le rat éveillé¹³⁶. De telles différences des résultats

peuvent d'abord s'expliquer premièrement par des différences de méthodologie (anesthésie, faibles éjections constantes de quisqualate et mesure de l'activité évoquée). Il est également probable que le récepteur glutamatergique métabotropique 5 (RmGLU5) soit impliqué dans le phénomène. En effet, il a été démontré que les antagonistes des récepteurs mGLU5 pouvaient moduler l'activité en bouffées des neurones pyramidaux du CPFm dans le modèle MK-801 de psychose¹²⁹. Il est donc probable que l'augmentation des concentrations de glutamate dans le CPFm induite par l'administration de MK-801, ait augmenté la liaison aux RmGLU5 et ainsi mené à l'hyperactivation de ces récepteurs responsables de l'augmentation de l'activité en bouffées mesurée dans notre étude. De plus, l'antagoniste des RmGLU5, MPEP, perturbe la mémoire de travail et la mémoire spatiale et instrumentale¹²⁸, ce qui est représentatif des symptômes positifs et cognitifs de la schizophrénie. Enfin, l'activation de différents récepteurs glutamatergiques représente l'explication la plus plausible pour expliquer l'augmentation paradoxale de l'activité en bouffées comparativement à la diminution de l'activité de décharge provoquée par l'administration iontophorétique de NMDA suivant l'administration de MK-801. De par sa nature antagoniste, ce dernier bloque les récepteurs NMDA des neurones pyramidaux et, se faisant, diminue la probabilité de déclencher un potentiel d'action, d'où la diminution de l'activité de décharge provoquée par l'administration microiontophorétique de NMDA suivant l'administration d'antagonistes des RNMDA. Cependant, en augmentant les concentrations de glutamate, la probabilité de liaison du glutamate à d'autres récepteurs, notamment le mGluR5, est également augmentée. Comme il a été expliqué précédemment, l'activité en bouffées est initialement déclenchée par la stimulation de RNMDA sur les neurones pyramidaux. Ainsi, l'application microiontophorétique de NMDA favorise la stimulation des récepteurs NMDA étant toujours libres de MK-801 et le déclenchement du mode de décharge en bouffées par la stimulation des mGluR5 qui modulent l'activité en bouffées des neurones pyramidaux du CPFm¹²⁹.

4. Conclusion

4.1 Conclusion

Ce travail souligne l'existence et l'implication d'interactions entre le système sérotoninergique et glutamatergique dans la psychose. En constatant que les réponses 5-HT tout comme les réponses glutamatergiques sont modifiées dans le modèle animal que nous avons étudié, il est raisonnable de croire que le développement d'agents pharmacologiques agissant conjointement sur ces deux systèmes pourrait être avantageux. Actuellement, les antipsychotiques conventionnels et atypiques ne présentent que peu ou pas d'affinité pour le système glutamatergique^{206, 207}. Certains antipsychotiques atypiques présentent cependant une forte affinité pour certains récepteurs de la 5-HT, notamment 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, mais aussi pour d'autres sous-types moins bien caractérisés comme 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, et 5-HT₇. En agissant sur ces récepteurs, les antipsychotiques atypiques, mais également les antipsychotiques typiques via une action D₂, influencent l'activité glutamatergique, mais de façon indirecte pour tenter de rétablir l'équilibre neurochimique du cerveau. Il est donc important de poursuivre des recherches en vue de mieux comprendre les interactions entre le système glutamatergique et sérotoninergique, ou pour développer des antipsychotiques avec une action directe sur les systèmes 5-HT et glutamatergique.

La diminution des réponses excitatrices des neurones pyramidaux causée par l'application iontophorétique de NMDA par suite de l'administration systémique de MK-801 vient également supporter l'hypothèse d'une hypofonction des récepteurs NMDA dans la schizophrénie^{230, 160}. Nous avons discuté plus haut des diverses explications proposées pour rendre compte de cette hypofonction (voir section 3.1.1). En considérant le fait qu'une hyperactivité glutamatergique puisse être responsable de l'expression de certains symptômes de la schizophrénie, il est primordial de développer des agents pharmacologiques qui puissent agir sur ce système. Les agonistes des récepteurs mGLU ainsi que les agonistes sigma, qui agissent indirectement sur le système glutamatergique, représentent une option intéressante. Récemment, l'administration d'agonistes des RmGLU_{2/3} s'est montrée efficace pour renverser les effets causés par l'administration de PCP et de kétamine^{182, 217, 52, 53, 54}. De plus, il a été montré que le RmGLU₅ était impliqué dans la régulation de l'activité en bouffées¹²⁹, laquelle semble être déficiente dans les modèles de psychose induits par les antagonistes des récepteurs NMDA¹³⁶ et finalement,

il a été constaté que les ligands des récepteurs sigma pouvaient aussi moduler l'activité glutamatergique^{278,279}.

Les travaux à venir devraient permettre de mieux comprendre les interactions existant entre les systèmes 5-HT et glutamatergique et ainsi favoriser le développement de nouvelles molécules antipsychotiques agissant plus ou moins directement sur ces systèmes.

5. Annexe

5.1 Considérations méthodologiques

5.1.1 Caractéristiques cellulaires des neurones pyramidaux du CPFm

En se basant sur des études *in vitro* et *in vivo*, 3 classes de neurones pyramidaux ont été différenciées chez le rat, en fonction de leur mode de décharge évoqué par des pulsations dépolarisantes intracellulaires prolongées : mode de décharge régulier (RS), mode de décharge en bouffées intrinsèque (IB) et mode de décharge en bouffées non-intrinsèque (NIB)⁷⁸.

5.1.1.1 Mode de décharge régulier (RS)

Les neurones pyramidaux (RS) se divisent en deux catégories selon l'adaptation de leur fréquence de décharge durant un stimulus dépolarisant soit, les neurones RS à adaptation lente et les neurones RS à adaptation rapide.

Les neurones pyramidaux RS à adaptation lente répondent à des pulsations dépolarisantes d'intensité de 0,50nA par des décharges soutenues de 2 à 3 potentiels d'action initiaux possédant des intervalles inter-décharge plus faibles que ceux des potentiels d'action suivants. Cette classe de neurones pyramidaux est également caractérisée par un potentiel de repos membranaire (V_m) de $-68,7 \pm 5,3$ mV, une résistance moyenne (R_N) de $34,6 \pm 10,6$ M Ω et un seuil moyen de décharge de $-50,8 \pm 5,8$ mV. À ces conditions de stimulation, le potentiel d'action des neurones RS a une amplitude moyenne de $61,0 \pm 7$ mV et une durée moyenne de $1,80 \pm 0,42$ ms⁷⁸ (tableau 1).

Cette classe neuronale se sub-divise aussi en deux groupes, en fonction des caractéristiques de décharge et de leur capacité d'adaptation aux stimulations. Les neurones RS à adaptation lente du premier groupe se caractérisent par une légère, ou même, aucune adaptation de la fréquence de décharge après le doublet ou le triplet de potentiels d'action initial. Les décharges de ce type neuronal présentent une après-hyperpolarisation rapide de 2 à 5.3 mV d'amplitude et une durée de $0,8 \pm 1,5$ ms. Environ

45% des neurones de ce sous-groupe déchargent spontanément. Les décharges sont toutes suivies par une après-hyperpolarisation rapide et dans certains cas, par une dépolarisation après-potentiel⁷⁸.

Les neurones RS à adaptation lente de deuxième groupe présentent une adaptation progressive de leur fréquence de décharge en réponse à des pulsations dépolarisantes soutenues. Ces neurones présentent tous une après-hyperpolarisation rapide d'amplitude de 4 à 9 mV et de durée de 1,2 à 2,6 ms de façon beaucoup plus proéminente que ce qui est observé pour le groupe 1. Aucune dépolarisation après-potentiel ne survient dans ce groupe de neurones et leur seuil de décharge augmente progressivement après les doublets ou triplets de décharges initiaux (augmentation moyenne de $4,3 \pm 1,7$ mV). Environ 55% des neurones de ce sous-groupe déchargent spontanément à une fréquence de $0,62 \pm 0,75$ Hz. Ces potentiels d'action sont suivis d'une après-hyperpolarisation rapide sans dépolarisation après-potentiel⁷⁸.

Les neurones RS à adaptation rapide répondent à des pulsations dépolarisantes d'intensité moyenne par un train de décharge initial de 3 à 11 décharges suivi d'un plateau dépolarisant. Ce mode de décharge a également été décrit pour les neurones pyramidaux du cortex moteur du chat²²⁴. Cette catégorie neuronale est caractérisée par une légère augmentation de la durée du train de décharge avec des pulsations dépolarisantes d'intensité plus élevée. Les intervalles inter-décharges du train augmentent également au fur et à mesure que ce dernier se complète et une faible dépolarisation survient à la fin des trains de décharges lors de stimulations d'intensité plus fortes ($1,0 \pm 0,4$ nA). Le potentiel d'action de ces neurones est suivi d'une après-hyperpolarisation rapide de 3,6 à 9,2 mV et de durée de 1,2 à 2,4 ms et une après-hyperpolarisation lente est observée après les décharges simples causées par des pulsations de faible intensité. Les neurones RS à adaptation rapide ne déchargent jamais spontanément et leur potentiel membranaire oscille beaucoup (tableau 1)⁷⁸.

5.1.1.2 Mode de décharge en bouffées intrinsèque (IB)

Cette classe de neurones est caractérisée par un mode de décharge en bouffées de 3 à 5 décharges dont l'amplitude diminue et la durée augmente au fur et à mesure que le train de bouffées s'effectue durant une période dépolarisante⁷⁸. La fréquence de décharge dans une bouffée est d'environ 77 ± 21 Hz. La stimulation à faible intensité (0,2 à 0,5 nA) de ces neurones déclenche des décharges en bouffées et des décharges simples. Une stimulation d'intensité moyenne cause des décharges soutenues dans lesquelles apparaissent quelques trains de décharges en bouffées. Des stimulations de forte intensité éliminent le mode de décharge en bouffées et ramènent les paramètres de décharge cellulaire à ceux des neurones RS.

Tous les neurones IB sont actifs spontanément et présentent une fréquence de décharge supérieure à celle des neurones RS ($3,1 \pm 2,6$ Hz). Le potentiel de repos membranaire est équivalent à celui des neurones RS mais le R_N est plus faible ($23,5 \pm 6,9$ M Ω). Les décharges simples sont suivies par une dépolarisation après-potential et parfois par une après-hyperpolarisation rapide. Une après-hyperpolarisation lente suit les décharges en bouffées et les décharges simples⁷⁸. Des PPSEs sont fréquemment observés dans ce type de neurones et peuvent produire, autant des potentiels d'action simples que des décharges en bouffées, de façon similaire à ce qui est produit par des pulsations dépolarisantes.

5.1.1.3 Mode de décharge en bouffées non-intrinsèque (NIB)

Les neurones NIB répondent de façon «tout ou rien» par un train de décharge en bouffées comprenant de 3 à 8 potentiels d'action à des pulsations dépolarisantes^{32, 78}. La durée des décharges et le seuil de décharge augmentent au fur et à mesure que le train de décharges en bouffées est effectué de façon à ce que la durée moyenne de la première décharge est environ de $1,9 \pm 0,4$ ms et celle de la dernière d'environ $4,3 \pm 1,4$ ms, tandis que l'augmentation moyenne du seuil de décharge est de $3,6 \pm 2,2$ mV. De plus, si la fréquence moyenne à même une décharge en bouffée demeure similaire à celle des

neurones de type IB, la probabilité de décharger en bouffée pour un neurone NIB augmente avec l'augmentation de l'intensité des stimulations dépolarisantes.

Le potentiel de repos membranaire des neurones NIB est similaire à celui des neurones RS mais la R_N est plus élevée ($42,3 \pm 12,3 \text{ M}\Omega$). Une après-hyperpolarisation rapide survient après le premier potentiel d'action des bouffées et après les décharges simples causées par des pulsations dépolarisantes tandis qu'une après-hyperpolarisation lente est observée suivant un potentiel d'action simple isolé. Une dépolarisation après-potentiel est présente dans les doublets et les bouffées mais rarement observée après les décharges isolées.

Les neurones NIB présentent un mode de décharge simple spontané accompagné de fréquents doublets et de bouffées de 3 à 6 décharges par bouffée. Le taux de décharge de ces neurones ($2,8 \pm 3,2 \text{ Hz}$) est similaire à celui des neurones IB mais plus élevé que les neurones RS⁷⁸.

Tableau 1. Propriétés électriques des différentes classes de neurones pyramidaux du CPF chez le rat

Catégories	V_m (mV)	R_N (M Ω)	Amplitude (mV)	Durée (ms)	Seuil (mV)	Rhéobase (nA)
RS adaptation lente	$-68,7 \pm 5,3$	$34,6 \pm 10,6$	$61,0 \pm 7,0$	$1,80 \pm 0,42$	$-50,8 \pm 5,8$	$0,30 \pm 0,15$
RS adaptation rapide	$-70,5 \pm 2,6$	$33,8 \pm 15,2$	$54,9 \pm 4,6$	$1,92 \pm 0,24$	$-48,5 \pm 3,9$	$0,42 \pm 0,20$
IB	$-68,5 \pm 2,8$	$23,5 \pm 6,9$	$66,6 \pm 8,3$	$2,10 \pm 0,50$	$-55,5 \pm 5,4$	$0,25 \pm 0,13$
NIB	$-68,4 \pm 5,0$	$42,3 \pm 12,3$	$60,1 \pm 6,8$	$1,91 \pm 0,53$	$-51,7 \pm 5,3$	$0,23 \pm 0,16$

Tableau tirée de la référence 78

5.1.2 Identification et description des différents paramètres analysés dans les bouffées

Par définition, une bouffée de décharge est produite lors de la stimulation des récepteurs NMDA, menant à l'ouverture d'un canal Ca^{2+} de type L, ce qui entraîne une dépolarisation membranaire soutenue et une probabilité plus élevée de déclencher un potentiel d'action, en réponse aux stimulations synaptiques subséquentes^{64, 159}. Il est cependant important de noter que la définition des bouffées est très variable d'un groupe à l'autre et peut s'appliquer à différentes périodes de temps. Quoiqu'il en soit, les mécanismes régulant la décharge en bouffées sont une combinaison des propriétés intrinsèques des neurones et des circuits locaux^{64, 87, 159, 271}. Les décharges en bouffées favorisent un largage plus grand de neurotransmetteurs dans la fente synaptique que le mode de décharge classique²²⁵. Ce mode de décharge est attribuable à la convergence des afférences excitatrices sur un neurone et est perçue comme étant une composante critique dans l'organisation du comportement. Il a d'ailleurs été proposé que, de passer d'un mode de décharge simple à un mode de décharge en bouffées était une stratégie mise en oeuvre par le CPF pour prédire la valeur des stimuli de récompense, pour se remémorer des souvenirs ou des connaissances et pour supporter les processus de décision et la flexibilité comportementale^{66, 211, 256, 287}.

Dans cette étude, les bouffées ont été définies sur la base des critères de Laviolette, Lipski et Grace¹⁷¹. De cette façon, une bouffée est définie comme un train d'au moins deux potentiels d'action dont le premier intervalle inter-décharge est équivalent ou inférieur à 45 ms et, dont l'intervalle inter-décharge final est égal ou supérieur à 90 ms. Quatre paramètres ont été considérés : le pourcentage de décharge dans une bouffée, le nombre de bouffées par seconde, l'intervalle inter-décharge d'une bouffée et la durée moyenne des bouffées. Tous ces paramètres sont représentatifs d'une libération accrue de neurotransmetteurs dans la fente synaptique de façon directe ou indirecte.

Le pourcentage de décharge contenu dans une bouffée fait référence au nombre total de décharges enregistrées. Ce paramètre établit le pourcentage de décharges retrouvées dans une bouffée par rapport au nombre total de décharges dans une période donnée. Comme mentionné précédemment, une bouffée est représentative d'une

libération accrue de neurotransmetteur. Le pourcentage de décharge contenue dans une bouffée démontre donc la valence accordée à une information transmise par ces neurones. En effet, il a été proposé que ce paramètre soit représentatif du ratio signal/bruit d'un message.

Le nombre de bouffées par seconde est plutôt représentatif de la fréquence de décharge en bouffées ce qui peut aussi être lié à la valence accordée à un certain stimulus. Comme pour le pourcentage de décharge contenu dans une bouffée, le nombre de bouffées par seconde est corrélé au largage de neurotransmetteurs.

L'intervalle inter-décharge est directement lié à la fréquence de décharge en bouffées puisque, plus cet intervalle augmente, plus rapidement le mode de décharge en bouffées passera au mode de décharge simple classique. Ce paramètre peut également nous renseigner sur l'habituation qui peut être effectuée lors de stimulations neuronales prolongées. Il agit indirectement sur le largage de neurotransmetteurs dans la fente synaptique puisque ce dernier dicte le passage du mode de décharge simple classique vers le mode en bouffées et vice-versa.

La durée moyenne des bouffées, encore une fois, nous renseigne sur les niveaux de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique. Ce paramètre est directement lié à l'intervalle inter-décharge. Comme le passage d'un mode de décharge simple classique à un mode de décharge en bouffées est impliqué dans les processus cognitifs, un certain «code» doit régner pour donner une valeur à un stimulus. Ainsi, la durée des décharges en bouffées doit réguler l'intensité et la valence d'un stimulus.

5.1.3 Application des analyses statistiques

Des tests d'ANOVA à une et deux voies ainsi que des T-Tests ont été effectués dans cette étude. L'analyse de variance est, par définition, une méthode statistique qui nous permet d'évaluer les différences de moyennes entre différentes populations.

Le test statistique clef pour l'ANOVA est le F-Test, qui mesure la différence entre les moyennes des groupes et, détermine si les moyennes des groupes formés des valeurs des variables indépendantes diffèrent assez pour ne pas être dues au hasard. Le F-Test évalue l'hypothèse nulle qui stipule que les moyennes de groupes de différent pas. Une

valeur de p (probabilité) égale ou inférieure à 0,05 au F-Test implique que l'effet est réel et non pas dû au hasard. Ce faisant, l'hypothèse nulle est rejetée et des tests de comparaisons multiples doivent s'appliquer pour déterminer quelles valeurs de la variable indépendante ont eu le plus d'effet sur cette relation.

Il est important de mentionner que l'ANOVA est effectuée en assumant que les valeurs suivent une certaine homogénéité dans leur variance. Les groupes doivent également être de nombre similaire et posséder des variances comparables à la variable dépendante (homogénéité). Finalement, ce test assume également une normalité multivariée : la variable dépendante possède une distribution normale pour chaque valeur des variables indépendantes.

Les tests de comparaisons multiples sont utilisés pour évaluer quelles moyennes de groupe diffèrent des autres après qu'un F-Test ait démontré qu'au moins une différence significative existe. Le test de Tukey est le test de comparaison multiple employé dans cette étude. Ce dernier est particulièrement utilisé quand le nombre de groupe est élevé puisqu'il est très conservatif. Ce dernier est effectivement le test qui accepte le plus facilement l'hypothèse nulle et donc aucun effet.

Le Student-T-Test est également utilisé pour comparer des moyennes de groupes mais s'applique plus particulièrement quand les groupes sont petits en nombre. Ce test paramétrique assume également une distribution normale de l'échantillonnage. Le Student T-Test utilisé dans cette étude est le T-Test pour les échantillons pairés qui compare les moyennes de deux groupes qui sont corrélés.

Plus en détail, dans cette étude, des ANOVA à une voie ont été mis à profit pour évaluer l'effet des différents courants d'éjection sur le taux de décharge et sur le pourcentage de variation du taux de décharge après l'éjection de NMDA et de 5-HT. Cette méthode nous a permis de déterminer si les augmentations et les diminutions du taux de décharge étaient significativement courant-dépendantes. Dans ce cas, la variable indépendante est le courant d'éjection et la variable dépendante est le taux de décharge ou le pourcentage de variation du taux de décharge.

Des ANOVA à deux voies ont également été effectuées afin de savoir si le traitement au MK-801 modifiait le taux de décharge ainsi que la réponse aux éjections microiontophorétiques de NMDA et de 5-HT. Cette méthode nous permet également de

déterminer si des interactions existent entre les différentes variables à l'étude. Dans ce cas, les variables indépendantes sont le traitement et le courant d'éjection et la variable dépendante est encore le taux de décharge ou le pourcentage de variation du taux de décharge.

Les ANOVA démontrant une différence significative ont été suivies d'un test de Tukey pour déterminer quel courant faisait varier significativement la moyenne des taux de décharge.

Dès T-Test on également été utilisés dans cette étude étant donné le faible N de notre échantillon. Dans ce cas-ci, nous avons mesuré l'effet de WAY100635 et de la ritanserine sur la moyenne des variations du taux de décharge suivant l'administration iontophorétique de 5-HT en comparant successivement la variation du taux de décharge suivant l'application de 5-HT des groupes contrôles, traités à la ritanserine et traités au WAY100635.

5. Sources documentaires

Bibliographie

1. Abel KM, Allin MP, Hemsley DR, Geyer MA. Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology*. 2003 May;44(6):729-37.
2. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):761-7.
3. Abi-Dargham A, Martinez D, Mawlawi O, Simpson N, Hwang DR, Slifstein M, Anjilvel S, Pidcock J, Guo NN, Lombardo I, Mann JJ, Van Heertum R, Foged C, Halldin C, Laruelle M. Measurement of striatal and extrastriatal dopamine D1 receptor binding potential with [11C]NNC 112 in humans: validation and reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Feb;20(2):225-43.
4. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3708-19.
5. Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*. 2003 Oct;9(5):404-16.
6. Adams BW, Moghaddam B. Effect of clozapine, haloperidol, or M100907 on phencyclidine-activated glutamate efflux in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2001 Nov 15;50(10):750-7.
7. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*. 1998;24(2):189-202.
8. Aghajanian GK, Foote WE, Sheard MH. Lysergic acid diethylamide: sensitive neuronal units in the midbrain raphe. *Science*. 1968 Aug 16;161(842):706-8.
9. Aghajanian GK, Graham AW, Sheard MH. Serotonin-containing neurons in brain: depression of firing by monoamine oxidase inhibitors. *Science*. 1970 Sep 11;169(950):1100-2.

10. Aghajanian GK, Haigler HJ, Bloom FE. Lysergic acid diethylamide and serotonin: direct actions on serotonin-containing neurons in rat brain. *Life Sci*. 1972 Jul 1;11(13):615-22.
11. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology*. 1997 Apr-May;36(4-5):589-99.
12. (1) Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin, via 5-HT_{2A} receptors. Increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res*. 1999 Apr 17; 825(1-2): 161-171.
13. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2Suppl): 16S-23S.
14. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):302-12.
15. Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE Jr, Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Mar;50(3):178-87.
16. Amargos-Bosch M, Bortolozzi A, Puig MV, Serrat J, Adell A, Celada P, Toth M, Mengod G, Artigas F. Co-expression and in vivo interaction of serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2004; 14:281-299.
17. Amargos-Bosch M, Artigas F, Adell A. Effects of acute olanzapine after sustained fluoxetine on extracellular monoamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 2005 Jun 15;516(3):235-8.
18. Amargos-Bosch M, Lopez-Gil X, Artigas F, Adell A. Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Oct;9(5):565-73.
19. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Association Press, Washington, DC

20. Andine P, Widermark N, Axelsson R, et al. Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Sep;290(3):1393-408.
21. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982 Jul;39(7):789-94.
22. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Sep 3;93(18):9985-90.
23. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet.* 1997 Jun 14;349(9067):1730-4.
24. Angrist B, van Kammen DP. CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci.* 1984 7:388-90.
25. Araneda R, Andrade R. 5-Hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience.* 1991;40(2):399-412.
26. Ase AR, Amdiss F, Hebert C, Huang N, van Gelder NM, Reader TA. Effects of antipsychotic drugs on dopamine and serotonin contents and metabolites, dopamine and serotonin transporters, and serotonin_{1A} receptors. *J Neural Transm.* 1999;106(1):75-105.
27. Ashby CR Jr, Edwards E, Wang RY. Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse.* 1994 Jul;17(3):173-81.
28. Avila MT, Weiler MA, Lahti AC, Tamminga CA, Thaker GK. Effects of ketamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002 Sep;159(9):1490-6.
29. Balderson D, Roberts D, Owen F, Deakin J. Increased abundance of 5-HT_{1A} receptor mRNA in schizophrenic orbital frontal cortex. *Schizophr Res.* 1994 11: 124-125.

30. Balestrieri, A., Fontanari, D.: Acquired and crossed tolerance to mescaline, LSD-25, and BOL-148. *Arch. gen. Psychiat.* 1959 1 : 279–282.
31. Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol.* 2001 Mar;15(1):37-46.
32. Baranyi A, Szente MB, Woody CD. Electrophysiological characterization of different types of neurons recorded in vivo in the motor cortex of the cat. II. Membrane parameters, action potentials, current-induced voltage responses and electrotonic structures. *J Neurophysiol.* 1993 Jun;69(6):1865-79.
33. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999 Aug;38(8):1083-152.
34. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Nov;48(11):996-1001.
35. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CT, Frank JA, Tedeschi G, Weinberger DR. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry.* 1996 Dec;153(12):1554-63.
36. Blue ME, Yagaloff KA, Mamounas LA, Hartig PR, Molliver ME. Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex. *Brain Res.* 1988 Jun 21;453(1-2):315-28.
37. Blier P, de Montigny C. Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse.* 1987;1(5):470-80.
38. Boast C, Bartolomeo AC, Morris H, Moyer JA. 5HT antagonists attenuate MK801-impaired radial arm maze performance in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 1999 May;71(3):259-71.
39. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Mar;49(3):206-15.
40. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic,

- prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Dec;49(12):921-6.
41. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 1997 Jun;154(6):805-11.
 42. Bubenikova-Valesova V, Votava M, Palenicek T, Horacek J. The opposite effect of a low and a high dose of serotonin-1A agonist on behavior induced by MK-801. *Neuropharmacology*. 2007 Mar;52(4):1071-8.
 43. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Hanlon TE, Levine J, Carpenter WT Jr. Clinical predictors of relapse following neuroleptic withdrawal. *Biol Psychiatry*. 1992 Jul 1;32(1):72-8.
 44. Burnet PW, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain. *Brain Res*. 1995 Apr 3;676(1):157-68.
 45. Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Nov; 15(5): 442-55.
 46. Burnet PW, Chen CP, McGowan S, Franklin M, Harrison PJ. The effects of clozapine and haloperidol on serotonin-1A, -2A and 2C receptor gene expression and serotonin metabolism in the rat forebrain. *Neuroscience*. 1996 Jul;73(2): 531-40.
 47. Callado LF, Hopwood SE, Hancock PJ, Stamford JA. Effects of dizocilpine (MK 801) on noradrenaline, serotonin and dopamine release and uptake. *Neuroreport*. 2000 Jan 17;11(1):173-6.
 48. Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*. 2000 May 15;20(10):3864-73.
 49. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140-4.

50. Carlsson ML. The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist MDL 100,907 counteracts the psychomotor stimulation ensuing manipulations with monoaminergic, glutamatergic or muscarinic neurotransmission in the mouse--implications for psychosis. *J Neural Transm Gen Sect.* 1995;100(3):225-37.
51. Carlsson ML, Martin P, Nilsson M, Sorensen SM, Carlsson A, Waters S, Waters N. The 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 is more effective in counteracting NMDA antagonist- than dopamine agonist-induced hyperactivity in mice. *J Neural Transm.* 1999;106(2):123-9.
52. Cartmell J, Monn JA, Schoepp DD. The metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268 selectively attenuate phencyclidine versus d-amphetamine motor behaviors in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Oct;291(1):161-70.
53. Cartmell J, Salhoff CR, Perry KW, Monn JA, Schoepp DD. Dopamine and 5-HT turnover are increased by the mGlu_{2/3} receptor agonist LY379268 in rat medial prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Brain Res.* 2000 Dec 29;887(2):378-84.
54. Cartmell J, Perry KW, Salhoff CR, Monn JA, Schoepp DD. Acute increases in monoamine release in the rat prefrontal cortex by the mGlu_{2/3} agonist LY379268 are similar in profile to risperidone, not locally mediated, and can be elicited in the presence of uptake blockade. *Neuropharmacology.* 2001 Jun;40(7):847-55.
55. Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med.* 1994 Jun;35(6):935-41.
56. Ceglia I, Carli M, Baviera M, Renoldi G, Calcagno E, Invernizzi RW. The 5-HT receptor antagonist M100,907 prevents extracellular glutamate rising in response to NMDA receptor blockade in the mPFC. *J Neurochem.* 2004 Oct;91(1):189-99.
57. Celada P, Puig MV, Casanovas JM, Guillazo G, Artigas F. Control of dorsal raphe serotonergic neurons by the medial prefrontal cortex: Involvement of serotonin-1A, GABA(A), and glutamate receptors. *J Neurosci.* 2001 Dec 15;21(24):9917-29.

58. Chemerinski E, Nopoulos PC, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, Magnotta V. Morphology of the ventral frontal cortex in schizophrenia: relationship with social dysfunction. *Biol Psychiatry*. 2002 Jul 1;52(1):1-8.
59. Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, Nahmias C, Garnett ES. Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug;149(8):1062-9.
60. Clineschmidt B.V., Martin G.E., Bunting P.R., Papp N.L. Central sympathomimetic activity of (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,d]cyclohepten-5,10-imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties. *1982 Drug Development Research* 2: 135-145.
61. Clineschmidt B.V., Williams M., Witoslawski J.J., Bunting P.R., Risley E.A., Totaro J.A. 1982b Restoration of shock-suppressed behavior by treatment with (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,d]cyclohepten-5,10-imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties *Drug Development Research* 2: 147-163.
62. Clineschmidt B.V., Martin G.E., Bunting P.R. 1982a Anticonvulsant activity of (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,d]cyclohepten-5,10-imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic, and apparent anxiolytic properties *Drug Development Research* 2: 123-134.
63. Cochilla AJ, Alford S. Metabotropic glutamate receptor-mediated control of neurotransmitter release. *Neuron*. 1998 May;20(5):1007-16.
64. Connors BW, Gutnick MJ. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci*. 1990 Mar;13(3):99-104.
65. Cornea-Hebert V, Riad M, Wu C, Singh SK, Descarries L. Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *J Comp Neurol*. 1999 Jun 28;409(2):187-209.
66. Cooper DC. The significance of action potential bursting in the brain reward circuit. *Neurochem Int*. 2002 Nov;41(5):333-40.

67. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976 Apr 30;192(4238):481-3.
68. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*. 1980 Oct;137:383-6.
69. Curran PJ, Hussong AM. The use of latent trajectory models in psychopathology research. *J Abnorm Psychol*. 2003 Nov;112(4):526-44.
70. Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. demonstration of monoamines in cell bodies of brain-stem neurons. *Acta Physiol Scand*. 1964 62(suppl) 232: 1-55
71. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 148:1474-86.
72. Daviss SR, Lewis DA. Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res*. 1995 Nov 29;59(1-2):81-96.
73. Dean B, Hayes W, Hill C, Copolov D. Decreased serotonin_{2A} receptors in Brodmann's area 9 from schizophrenic subjects. A pathological or pharmacological phenomenon? *Mol Chem Neuropathol*. 1998 Jun-Aug;34(2-3):133-45.
74. Dean B, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Keks N, Copolov D. No change in the density of the serotonin_{1A} receptor, the serotonin₄ receptor or the serotonin transporter in the dorsolateral prefrontal cortex from subjects with schizophrenia. *Neurochem Int*. 1999 Feb;34(2):109-15.
75. Dean B, Pavey G, McLeod M, Opeskin K, Keks N, Copolov D. A change in the density of [(3)H]flumazenil, but not [(3)H]muscimol binding, in Brodmann's Area 9 from subjects with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001 Oct;66(2-3):147-58.
76. Dean B. Understanding the pathology of schizophrenia: recent advances from the study of the molecular architecture of postmortem CNS tissue. *Postgrad Med J*. 2002 Mar;78(917):142-8.

77. DeFelipe J, Arellano JI, Gomez A, Azmitia EC, Munoz A. Pyramidal cell axons show a local specialization for GABA and 5-HT inputs in monkey and human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 2001 Apr 23;433(1):148-55.
78. Degenetais E, Thierry AM, Glowinski J, Gioanni Y. Electrophysiological properties of pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study. *Cereb Cortex*. 2002 Jan;12(1):1-16.
79. Deutch AY. The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl*. 1992;36:61-89.
80. Domino EF, Caldwell DF, Henke R. Effects of psychoactive agents on acquisition of conditioned pole jumping in rats. *Psychopharmacologia*. 1965 Nov 16;8(4):285-9.
81. (1) Duncan GE, Moy SS, Knapp DJ, Mueller RA, Breese GR. Metabolic mapping of the rat brain after subanesthetic doses of ketamine: potential relevance to schizophrenia. *Brain Res*. 1998 Mar 23;787(2):181-90.
82. (2) Duncan GE, Leipzig JN, Mailman RB, Lieberman JA. Differential effects of clozapine and haloperidol on ketamine-induced brain metabolic activation. *Brain Res*. 1998 Nov 23;812(1-2):65-75.
83. Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN, Lieberman JA. Comparison of brain metabolic activity patterns induced by ketamine, MK-801 and amphetamine in rats: support for NMDA receptor involvement in responses to subanesthetic dose of ketamine. *Brain Res*. 1999 Oct 2;843(1-2):171-83.
84. Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot AP, O'Carroll RE, Goodwin GM. Single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1993 Apr 1;33(7):487-95.
85. Farber NB, Kim SH, Dikranian K, Jiang XP, Heinkel C. Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):32-43.
86. Francis PT, Sims NR, Procter AW, Bowen DM. Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's

- disease: investigative and therapeutic perspectives. *J Neurochem.* 1993 May;60(5):1589-604.
87. Friedman A, Gutnick MJ. Low-threshold calcium electrogenesis in neocortical neurons. *Neurosci Lett.* 1987 Oct 16;81(1-2):117-22.
88. Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci.* 1997 Oct;20(10):451-9.
89. Fuster JM. The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron.* 2001 May;30(2):319-33.
90. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol.* 2002 Mar-Jun;31(3-5):373-85.
91. Gaddum JH, Hammeed KA. Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol.* 1954 9: 240- 248.
92. Gallager DW, Aghajanian GK. Effect of antipsychotic drugs on the firing of dorsal raphe cells. II. Reversal by picrotoxin. *Eur J Pharmacol.* 1976 Oct;39(2):357-64.
93. Gass P, Herdegen T, Bravo R, Kiessling M. Induction and suppression of immediate early genes in specific rat brain regions by the non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801. *Neuroscience.* 1993 Apr;53(3):749-58.
94. Gao XM, Hashimoto T, Tamminga CA. Phencyclidine (PCP) and dizocilpine (MK801) exert time-dependent effects on the expression of immediate early genes in rat brain. *Synapse.* 1998 May;29(1):14-28.
95. Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff DL. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull.* 1990 Sep;25(3):485-98.
96. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology.* 2001 Jul;156(2-3):117-54.
97. Gigg J, Tan AM, Finch DM. Glutamatergic hippocampal formation projections to prefrontal cortex in the rat are regulated by GABAergic inhibition and show convergence with glutamatergic projections from the limbic thalamus. *Hippocampus.* 1994 Apr;4(2):189-98.

98. Giovannini MG, Mutolo D, Bianchi L, Michelassi A, Pepeu G. NMDA receptor antagonists decrease GABA outflow from the septum and increase acetylcholine outflow from the hippocampus: a microdialysis study. *J Neurosci*. 1994 Mar;14(3 Pt 1):1358-65.
99. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996 Feb 15;379(6566):606-12.
100. Gleason SD, Shannon HE. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Jan;129(1):79-84.
101. Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci*. 1984 Dec 17;35(25):2505-11.
102. Goda Y, Stevens CF. Two components of transmitter release at a central synapse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Dec 20;91(26):12942-6.
103. Gogos A, Kusljic S, van den Buuse M. 8-OH-DPAT-induced effects on prepulse inhibition: pre- vs. post-synaptic 5-HT_{1A} receptor activation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jul;81(3):664-72.
104. Goldman-Rakic PS, Muly EC 3rd, Williams GV. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):295-301.
105. Gratton A, Hoffer BJ, Freedman R. Electrophysiological effects of phencyclidine in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropharmacology*. 1987 Sep;26(9):1275-83.
106. Greene R. Circuit analysis of NMDAR hypofunction in the hippocampus, in vitro, and psychosis of schizophrenia. *Hippocampus*. 2001;11(5):569-77.
107. Greifenstein, F. E., M. DeVault, J. Yoshitake and J. E. Gajewski. 1-Arylcyclohexylamine for Anesthesia, *Current Res. Anesthesia, Analgesia*. 37, 283-294, 1958.

108. Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohman AH. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res.* 1990;85:95-116.
109. Grunze HC, Rainnie DG, Hasselmo ME, Barkai E, Hearn EF, McCarley RW, Greene RW. NMDA-dependent modulation of CA1 local circuit inhibition. *J Neurosci.* 1996 Mar 15;16(6):2034-43.
110. Gurevich EV, Joyce JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry.* 1997 Oct 1;42(7):529-45.
111. Haigler HJ, Aghajanian GK. Mescaline and LSD: direct and indirect effects on serotonin-containing neurons in brain. *Eur J Pharmacol.* 1973 Jan;21(1):53-60.
112. Haigler HJ, Aghajanian GK. Peripheral serotonin antagonists: failure to antagonize serotonin in brain areas receiving a prominent serotonergic input. *J Neural Transm.* 1974;35(4):157-273.
113. Hajos M, Richards CD, Szekely AD, Sharp T. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience.* 1998 Nov;87(1):95-108.
114. Hajos M, Gartside SE, Varga V, Sharp T. In vivo inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphe nuclei: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology.* 2003 Jul;45(1):72-81.
115. Hammer RP Jr, Herkenham M, Pert CB, Quirion R. Correlation of regional brain metabolism with receptor localization during ketamine anesthesia: combined autoradiographic 2-[³H]deoxy-D-glucose receptor binding technique. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982 May;79(9):3067-70.
116. Hammer RP Jr, Herkenham M. Altered metabolic activity in the cerebral cortex of rats exposed to ketamine. *J Comp Neurol.* 1983 Nov 10;220(4):396-404.
117. Harandi M, Aguera M, Gamrani H, Didier M, Maitre M, Calas A, Belin MF. gamma-Aminobutyric acid and 5-hydroxytryptamine interrelationship in the rat nucleus raphe dorsalis: combination of radioautographic and immunocytochemical

techniques at light and electron microscopy levels. *Neuroscience*. 1987 Apr;21(1):237-51.

118. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):417-9.

119. Harrow M, Lanin-Kettering I, Prosen M, Miller JG. Disordered thinking in schizophrenia: intermingling and loss of set. *Schizophr Bull*. 1983;9(3):354-67.

120. Hashimoto T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C. Increase in serotonin 5-HT_{1A} receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*. 1991;48(4):355-63.

121. Heidbreder CA, Groenewegen HJ. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Oct;27(6):555-79.

122. Herrero I, Miras-Portugal MT, Sanchez-Prieto J. Positive feedback of glutamate exocytosis by metabotropic presynaptic receptor stimulation. *Nature*. 1992 Nov 12;360(6400):163-6.

123. Hertel P, Mathe JM, Nomikos GG, Iurlo M, Mathe AA, Svensson TH. Effects of D-amphetamine and phencyclidine on behavior and extracellular concentrations of neurotensin and dopamine in the ventral striatum and the medial prefrontal cortex of the rat. *Behav Brain Res*. 1995 Dec 14;72(1-2):103-14.

124. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW. Hippocampal and superior temporal gyrus volume in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jun;57(6):618-9.

125. Hoyer D, Engel G, Kalkman HO. Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with [³H]5-HT, [³H]8-OH-DPAT, (-)[¹²⁵I]iodocyanopindolol, [³H]mesulergine and [³H]ketanserin. *Eur J Pharmacol*. 1985 Nov 26;118(1-2):13-23.

126. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Dannals RF, Tamminga CA. Brain activation patterns in schizophrenic and comparison volunteers during a matched-performance auditory recognition task. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1634-45.

127. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Cullen T, Tamminga CA. Effects of noncompetitive NMDA receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Dec;30(12):2275-82.
128. Homayoun H, Stefani MR, Adams BW, Tamagan GD, Moghaddam B. Functional Interaction Between NMDA and mGlu5 Receptors: Effects on Working Memory, Instrumental Learning, Motor Behaviors, and Dopamine Release. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jul;29(7):1259-69.
129. Homayoun H, Moghaddam B. Bursting of prefrontal cortex neurons in awake rats is regulated by metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptors: rate-dependent influence and interaction with NMDA receptors.
130. Houser CR, Barber RP, Vaughn JE. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in the dorsal lateral vestibular nucleus: evidence for an intrinsic and extrinsic GABAergic innervation. *Neurosci Lett*. 1984 Jun 29;47(3):213-20.
131. Huettner JE, Bean BP. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Feb;85(4):1307-11.
132. Hughes P, Beilharz E, Gluckman P, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is induced as an immediate early gene following N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neuroscience*. 1993 Nov;57(2):319-28.
133. Huntley GW, Vickers JC, Morrison JH. Cellular and synaptic localization of NMDA and non-NMDA receptor subunits in neocortex: organizational features related to cortical circuitry, function and disease. *Trends Neurosci*. 1994 Dec;17(12):536-43.
134. Hurley KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol*. 1991 Jun 8;308(2):249-76.
135. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*. 2001 Mar;76(5):1521-31.

136. Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jun 1;101(22):8467-72.
137. Jakab RL, Goldman-Rakic PS. 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jan 20;95(2):735-40.
138. Jakab RL, Goldman-Rakic PS. Segregation of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 2000 Feb 14;417(3):337-48.
139. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991 Oct;148(10):1301-8.
140. Jay TM, Witter MP. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*. 1991 Nov 22;313(4):574-86.
141. Jay TM, Thierry AM, Wiklund L, Glowinski J. Excitatory Amino Acid Pathway from the Hippocampus to the Prefrontal Cortex. Contribution of AMPA Receptors in Hippocampo-prefrontal Cortex Transmission. *Eur J Neurosci*. 1992;4(12):1285-1295.
142. Jentsch JD, Elsworth JD, Redmond DE Jr, Roth RH. Phencyclidine increases forebrain monoamine metabolism in rats and monkeys: modulation by the isomers of HA966. *J Neurosci*. 1997 Mar 1;17(5):1769-75.
143. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Mar;20(3):201-25.
144. Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, Maier W, Schild HH, Heun R. Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1305-12.

145. Jodo E, Chiang C, Aston-Jones G. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience*. 1998 Mar;83(1):63-79.
146. Jodo E, Suzuki Y, Takeuchi S, Niwa S, Kayama Y. Different effects of phencyclidine and methamphetamine on firing activity of medial prefrontal cortex neurons in freely moving rats. *Brain Res*. 2003 Feb 7;962(1-2):226-31.
147. Jones EG, Tighilet B, Tran BV, Huntsman MM. Nucleus- and cell-specific expression of NMDA and non-NMDA receptor subunits in monkey thalamus. *J Comp Neurol*. 1998 Aug 3;397(3):371-93.
148. Kahn RS, Harvey PD, Davidson M, Keefe RS, Apter S, Neale JM, Mohs RC, Davis KL. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophr Res*. 1994 Feb;11(3):217-24.
149. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789-96.
150. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*. 2000 Mar;25(2):161-6.
151. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):360-9.
152. Kashiwa A, Nishikawa T, Nishijima K, Umino A, Takahashi K. Dizocilpine (MK-801) elicits a tetrodotoxin-sensitive increase in extracellular release of dopamine in rat medial frontal cortex. *Neurochem Int*. 1995 Mar;26(3):269-79.
153. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 1;48(7):627-40.
154. Kehne JH, Ketteler HJ, McCloskey TC, Sullivan CK, Dudley MW, Schmidt CJ. Effects of the selective 5-HT2A receptor antagonist MDL 100,907 on

- MDMA-induced locomotor stimulation in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Aug;15(2):116-24.
155. Killcross S, Coutureau E. Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex*. 2003 Apr;13(4):400-8.
156. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*. 1980 Dec;20(3):379-82.
157. Kim SH, Price MT, Olney JW, Farber NB. Excessive cerebrocortical release of acetylcholine induced by NMDA antagonists is reduced by GABAergic and alpha2-adrenergic agonists. *Mol Psychiatry*. 1999 Jul;4(4):344-52.
158. Knable MB, Weinberger DR. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 1997;11(2):123-31.
159. Kobayashi T, Nagao T, Fukuda H, Hicks TP, Oka JI. NMDA receptors mediate neuronal burst firing in rat somatosensory cortex in vivo. *Neuroreport*. 1993 Jun;4(6):735-8.
160. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep;169(3-4):215-33.
161. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Mar;51(3):199-214.
162. Kurumaji A, Nehls DG, Park CK, McCulloch J. Effects of NMDA antagonists, MK-801 and CPP, upon local cerebral glucose use. *Brain Res*. 1989 Sep 4;496(1-2):268-84.
163. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Aug;13(1):9-19.

164. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Oct;25(4):455-67.
165. Langsjo JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipila H, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99(3):614-23.
166. Langsjo JW, Salmi E, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Viljanen T, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology*. 2004 May;100(5):1065-71.
167. Langsjo JW, Maksimow A, Salmi E, Kaisti K, Aalto S, Oikonen V, Hinkka S, Aantaa R, Sipila H, Viljanen T, Parkkola R, Scheinin H. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology*. 2005 Aug;103(2):258-68.
168. Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Oct;50(10):810-8.
169. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry*. 1999 Jul 1;46(1):56-72.
170. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov;1003:138-58.
171. Laviolette SR, Lipski WJ, Grace AA. A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4-receptor-dependent basolateral amygdala input. *J Neurosci*. 2005 Jun 29;25(26):6066-75.
172. Lejeune F, Gobert A, Rivet JM, Millan MJ. Blockade of transmission at NMDA receptors facilitates the electrical and synaptic activity of ascending serotonergic neurones. *Brain Res*. 1994 Sep 12;656(2):427-31.

173. Lewine RR, Fogg L, Meltzer HY. Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1983;9(3):368-76.
174. Li Q, Clark S, Lewis DV, Wilson WA. NMDA receptor antagonists disinhibit rat posterior cingulate and retrosplenial cortices: a potential mechanism of neurotoxicity. *J Neurosci.* 2002 Apr 15;22(8):3070-80.
175. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry.* 1987 Aug;151:145-51.
176. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;91(4):415-33.
177. Liu J, Moghaddam B. Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Sep;274(3):1209-15.
178. Lodge D, Anis NA. Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *Eur J Pharmacol.* 1982 Jan 22;77(2-3):203-4.
179. Lodge D, Davies SN, Jones MG, Millar J, Manallack DT, Ornstein PL, Verberne AJ, Young N, Beart PM. A comparison between the in vivo and in vitro activity of five potent and competitive NMDA antagonists. *Br J Pharmacol.* 1988 Nov;95(3):957-65.
180. Lopez-Gill X, Babot Z, Amargos-Bosch M, Sunol C, Artigas F, Adell A. Clozapine and Haloperidol Differently Suppress the MK-801-Increased Glutamatergic and Serotonergic Transmission in the Medial Prefrontal Cortex of the Rat. *Neuropsychopharmacology.* 2007, Mar 14.
181. Lopez-Gimenez JF, Mengod G, Palacios JM, Vilaro MT. Selective visualization of rat brain 5-HT_{2A} receptors by autoradiography with [³H]MDL 100,907. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1997 Oct;356(4):446-54.
182. Lorrain DS, Baccei CS, Bristow LJ, Anderson JJ, Varney MA. Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience.* 2003;117(3):697-706.

183. Loscher W, Annies R, Honack D. Comparison of competitive and uncompetitive NMDA receptor antagonists with regard to monoaminergic neuronal activity and behavioural effects in rats. *Eur J Pharmacol*. 1993 Oct 5;242(3):263-74.
184. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959 Mar;81(3):363-9.
185. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*. 1998 Aug 1;44(3):151-62.
186. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, Breier A. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Sep;17(3):141-50.
187. Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 1989 Dec;2(4):299-308.
188. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994 Jun;151(6):825-35.
189. Marek GJ, Aghajanian GK. Excitation of interneurons in piriform cortex by 5-hydroxytryptamine: blockade by MDL 100,907, a highly selective 5-HT_{2A} receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1994 Jul 1;259(2):137-41.
190. Marek GJ, Aghajanian GK. 5-Hydroxytryptamine-induced excitatory postsynaptic currents in neocortical layer V pyramidal cells: suppression by mu-opiate receptor activation. *Neuroscience*. 1998 Sep;86(2):485-97.
191. Martin P, Waters N, Carlsson A, Carlsson ML. The apparent antipsychotic action of the 5-HT_{2a} receptor antagonist M100907 in a mouse model of schizophrenia is counteracted by ritanserin. *J Neural Transm*. 1997;104(4-5):561-4.
192. Martin P, Carlsson ML, Hjorth S. Systemic PCP treatment elevates brain extracellular 5-HT: a microdialysis study in awake rats. *Neuroreport*. 1998 Sep 14;9(13):2985-8.

193. Mathe JM, Nomikos GG, Hildebrand BE, Hertel P, Svensson TH. Prazosin inhibits MK-801-induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol.* 1996 Aug 1;309(1):1-11.
194. Mathe JM, Nomikos GG, Schilstrom B, Svensson TH. Non-NMDA excitatory amino acid receptors in the ventral tegmental area mediate systemic dizocilpine (MK-801) induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurosci Res.* 1998 Mar 1;51(5):583-92.
195. Mathe JM, Nomikos GG, Blakeman KH, Svensson TH. Differential actions of dizocilpine (MK-801) on the mesolimbic and mesocortical dopamine systems: role of neuronal activity. *Neuropharmacology.* 1999 Jan;38(1):121-8.
196. Maurel-Remy S, Bervoets K, Millan MJ. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by clozapine and MDL 100,907 in rats reflects antagonism of 5-HT_{2A} receptors. *Eur J Pharmacol.* 1995 Jul 4;280(2):R9-11.
197. McMahon HT, Nicholls DG. Transmitter glutamate release from isolated nerve terminals: evidence for biphasic release and triggering by localized Ca²⁺. *J Neurochem.* 1991 Jan;56(1):86-94.
198. Mechri A, Saoud M, Khiari G, d'Amato T, Dalery J, Gaha L. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: clinical research studies with ketamine *Encephale.* 2001 Jan-Feb;27(1):53-9.
199. Meltzer HY, Young M, Metz J, Fang VS, Schyve PM, Arora RC. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant. *J Neural Transm.* 1979;45(2):165-75.
200. Meltzer HY, Nash JF. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev.* 1991 Dec;43(4):587-604.
201. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull.* 1992;18(3):515-42.
202. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry.* 1995 Feb;152(2):183-90.

203. Meltzer HY, Fatemi SH. 1996. The role of serotonin in schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs. In: Kane JM, Moller HJ, Awouters F (Eds). Serotonergic Mechanisms in antipsychotic treatment. New York
204. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, Mason EA, Cola PA. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Mar;124(1-2):176-87.
205. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of Clozapine, Risperidone and Olanzapine on Cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999, 25 (2): 233- 255.
206. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):106S-115S.
207. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Oct;27(7):1159-72.
208. Meneses A. Involvement of 5-HT(2A/2B/2C) receptors on memory formation: simple agonism, antagonism, or inverse agonism? *Cell Mol Neurobiol*. 2002 Dec;22(5-6):675-88.
209. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):853-61.
210. Miller DW, Abercrombie ED. Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. *Brain Res Bull*. 1996;40(1):57-62.
211. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
212. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 8:14-7; discussion 18-9.
213. Miwa A, Robinson HP, Kawai N. Presynaptic glutamate receptors depress inhibitory postsynaptic transmission in lobster neuromuscular synapse. *J Neurophysiol*. 1993 Sep;70(3):1159-67.

214. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol.* 1980;14(2-3):69-97.
215. Moghaddam B, Bolinao ML. Glutamatergic antagonists attenuate ability of dopamine uptake blockers to increase extracellular levels of dopamine: implications for tonic influence of glutamate on dopamine release. *Synapse.* 1994 Dec;18(4):337-42.
216. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 1997 Apr 15;17(8):2921-7.
217. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science.* 1998 Aug 28;281(5381):1349-52.
218. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell.* 1999 Aug 20;98(4):427-36.
219. Murase S, Mathe JM, Grenhoff J, Svensson TH. Effects of dizocilpine (MK-801) on rat midbrain dopamine cell activity: differential actions on firing pattern related to anatomical localization. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993;91(1):13-25.
220. Nakki R, Sharp FR, Sagar SM. FOS expression in the brainstem and cerebellum following phencyclidine and MK801. *J Neurosci Res.* 1996 Jan 15;43(2):203-12.
221. Nelson SR, Howard RB, Cross RS, Samson F. Ketamine-induced changes in regional glucose utilization in the rat brain. *Anesthesiology.* 1980 Apr;52(4):330-4.
222. Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Olney JW. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Feb;20(2):106-18.
223. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L, Audinot V, Millan MJ. Agonist and antagonist actions of antipsychotic

- agents at 5-HT_{1A} receptors: a [³⁵S]GTPγS binding study. *Eur J Pharmacol.* 1998 Aug 21;355(2-3):245-56.
224. Nunez A, Amzica F, Steriade M. Electrophysiology of cat association cortical cells in vivo: intrinsic properties and synaptic responses. *J Neurophysiol.* 1993 Jul;70(1):418-30.
225. O'Donnell P, Grace AA. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J Neurosci.* 1995 May;15(5 Pt 1):3622-39.
226. O'Hearn E, Molliver ME. Organization of raphe-cortical projections in rat: a quantitative retrograde study. *Brain Res Bull.* 1984 Dec;13(6):709-26.
227. Okugawa G, Sedvall GC, Agartz I. Reduced grey and white matter volumes in the temporal lobe of male patients with chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002 Jun;252(3):120-3.
228. Okugawa G, Tamagaki C, Agartz I. Frontal and temporal volume size of grey and white matter in patients with schizophrenia : An MRI parcellation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Aug;257(5):304-7.
229. Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science.* 1991 Dec 6;254(5037):1515-8.
230. Olney JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1995 Dec;13(4):335-45.
231. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1999 Nov-Dec;33(6):523-33.
232. Pallotta M, Segieth J, Whitton PS. N-methyl-d-aspartate receptors regulate 5-HT release in the raphe nuclei and frontal cortex of freely moving rats: differential role of 5-HT_{1A} autoreceptors. *Brain Res.* 1998 Feb 9;783(2):173-8.
233. Pawlowski L, Mathe JM, Svensson TH. Phencyclidine activates rat A10 dopamine neurons but reduces burst activity and causes regularization of firing. *Acta Physiol Scand.* 1990 Jul;139(3):529-30.

234. Paximos G. 2004. The rat nervous system. 3rd edition. Elsevier Academic Press, San Diego, USA.
235. Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H]5-hydroxytryptamine, [3H]lysergic acid diethylamide and [3H]spiroperidol. *Mol Pharmacol*. 1979 Nov;16(3):687-99.
236. Peyron C, Petit JM, Rampon C, Jouvet M, Luppi PH. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience*. 1998 Jan;82(2):443-68.
237. Pichot P. Un siècle de psychiatrie, Les empêcheurs de penser en rond, 1996, Synthélabo Groupe, Le Plessis-Robinson.
238. Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT1A receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci*. 1992 Feb;12(2):440-53.
239. Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994 Apr;23(1-2):163-78.
240. Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A, Weizman R. Effect of the 5-HT2 antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Mar;13(2):123-8.
241. Pralong D, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Copolov D, Dean B. Serotonin(2A) receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000 Jul 7;44(1):35-45.
242. Puig MV, Artigas F, Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb Cortex*. 2005 Jan;15(1):1-14.
243. Radant AD, Bowdle TA, Cowley DS, Kharasch ED, Roy-Byrne PP. Does ketamine-mediated N-methyl-D-aspartate receptor antagonism cause schizophrenia-like oculomotor abnormalities? *Neuropsychopharmacology*. 1998 Nov;19(5):434-44.
244. Ransom RW, Stec NL. Inhibition of N-methyl-D-aspartate evoked sodium flux by MK-801. *Brain Res*. 1988 Mar 15;444(1):25-32.

245. Rapport, M.M., Green, A.A. and Page, I.H., 1948. Crystalline serotonin. *Science* 108, pp. 329–330.
246. Reynolds GP, Rossor MN, Iversen LL. Preliminary studies of human cortical 5-HT₂ receptors and their involvement in schizophrenia and neuroleptic drug action. *J Neural Transm Suppl.* 1983;18:273-7.
247. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Zorn SH. Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol.* 1997 Nov 5;338(2):R3-5.
248. Roth BL, Hanizavareh SM, Blum AE. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Jun;174(1):17-24.
249. Rujescu D, Bender A, Keck M, et al. A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry.* 2006 Apr 15;59(8):721-9.
250. Rung JP, Carlsson A, Ryden Markinhuhta K, Carlsson ML. (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Jun;29(5):827-32.
251. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet.* 1997 Jun 14;349(9067):1735-9.
252. Santana N, Bortolozzi A, Serrat J, Mengod G, Artigas F. Expression of serotonin 1A and serotonin_{2A} receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2004 Oct; 14(10):110-1109.
253. Sams-Dodd F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol.* 1996 Jan;7(1):3-23.
254. Sams-Dodd F. Effects of continuous D-amphetamine and phencyclidine administration on social behaviour, stereotyped behaviour, and locomotor activity in rats. *Neuropsychopharmacology.* 1998 Jul;19(1):18-25.

255. Schreiber R, Brocco M, Audinot V, Gobert A, Veiga S, Millan MJ. (1-(2,5-dimethoxy-4 iodophenyl)-2-aminopropane)-induced head-twitches in the rat are mediated by 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors: modulation by novel 5-HT_{2A/2C} antagonists, D1 antagonists and 5-HT_{1A} agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Apr;273(1):101-12.
256. Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:473-500.
257. Schwabe K, Koch M. Role of the medial prefrontal cortex in N-methyl-D-aspartate receptor antagonist induced sensorimotor gating deficit in rats. *Neurosci Lett*. 2004 Jan 23;355(1-2):5-8.
258. Schwartz NE, Alford S. Physiological activation of presynaptic metabotropic glutamate receptors increases intracellular calcium and glutamate release. *J Neurophysiol*. 2000 Jul;84(1):415-27.
259. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975 Jun 20;188(4194):1217-9.
260. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*. 1998 Mar 16;392(3):402-12.
261. Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol*. 1989 Dec 8;290(2):213-42.
262. Sharp FR, Jasper P, Hall J, Noble L, Sagar SM. MK-801 and ketamine induce heat shock protein HSP72 in injured neurons in posterior cingulate and retrosplenial cortex. *Ann Neurol*. 1991 Dec;30(6):801-9.
263. Sharp AH, Black JL 3rd, Dubel SJ, Sundarraj S, Shen JP, Yunker AM, Copeland TD, McEnery MW. Biochemical and anatomical evidence for specialized voltage-dependent calcium channel gamma isoform expression in the epileptic and ataxic mouse, stargazer. *Neuroscience*. 2001;105(3):599-617.

264. Shipley J : M100907 Phase IIB trial. Presented at Hoechst Marion Roussel Conference on M100907, 1998. West Palm Beach Florida, April 1998
265. Sheldon PW, Aghajanian GK. Excitatory responses to serotonin (5-HT) in neurons of the rat piriform cortex: evidence for mediation by 5-HT_{1C} receptors in pyramidal cells and 5-HT₂ receptors in interneurons. *Synapse*. 1991 Nov;9(3):208-18.
266. Sheppard G, Gruzelier J, Manchanda R, Hirsch SR, Wise R, Frackowiak R, Jones T. 15O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet*. 1983 Dec 24-31;2(8365-66):1448-52.
267. Simpson MD, Lubman DI, Slater P, Deakin JF. Autoradiography with [3H]8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT(1A) receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1996 Jun 1;39(11):919-28.
268. Smiley JF, Goldman-Rakic PS. Silver-enhanced diaminobenzidine-sulfide (SEDS): a technique for high-resolution immunoelectron microscopy demonstrated with monoamine immunoreactivity in monkey cerebral cortex and caudate. *J Histochem Cytochem*. 1993 Sep;41(9):1393-404.
269. Soyka M, Koch W, Moller HJ, Ruther T, Tatsch K. Hypermetabolic pattern in frontal cortex and other brain regions in unmedicated schizophrenia patients. Results from a FDG-PET study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Oct;255(5):308-12.
270. Sprouse JS, Aghajanian GK. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists. *Synapse*. 1987;1(1):3-9.
271. Steriade M, Amzica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol*. 1994 Nov;72(5):2051-69.
272. Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin_{1A} receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res*. 1996 Feb 5;708(1-2):209-14.
273. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C, Jayathilake K, Meltzer HY. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia

by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1722-5.

274. Suzuki Y, Jodo E, Takeuchi S, Niwa S, Kayama Y. Acute administration of phencyclidine induces tonic activation of medial prefrontal cortex neurons in freely moving rats. *Neuroscience*. 2002;114(3):769-79.
275. Svensson TH. Dysfunctional brain dopamine systems induced by psychotomimetic NMDA-receptor antagonists and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):320-9.
276. Swerdlow NR, Bakshi V, Waikar M, Taaid N, Geyer MA. Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Nov;140(1):75-80.
277. Szechtman H, Woody E, Bowers KS, Nahmias C. Where the imaginal appears real: a positron emission tomography study of auditory hallucinations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Feb 17;95(4):1956-60.
278. (1) Takahashi S, Kazutoshi H, Takeshi K. Effects of a novel, selective, sigma-1-ligand, MS-377, on phencyclidine-induced behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2001 Jul;364(1):81-6.
279. (2) Takahashi S, Horikomi K, Kato T. MS-377, a novel selective sigma(1) receptor ligand, reverses phencyclidine-induced release of dopamine and serotonin in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2001 Sep 21;427(3):211-9.
280. Takahata R, Moghaddam B. Activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex sustains the motoric and dopaminergic effects of phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Jun;28(6):1117-24.
281. Tamminga CA, Tanimoto K, Kuo S, Chase TN, Contreras PC, Rice KC, Jackson AE, O'Donohue TL. PCP-induced alterations in cerebral glucose utilization in rat brain: blockade by metaphit, a PCP-receptor-acylating agent. *Synapse*. 1987;1(5):497-504.
282. Tao R, Auerbach SB. Regulation of serotonin release by GABA and excitatory amino acids. *J Psychopharmacol*. 2000 Jun;14(2):100-13.
283. Titeler M, Lyon RA, Glennon RA. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and

- phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology* (Berl). 1988;94(2):213-6.
284. Tomitaka M, Tomitaka S, Rajdev S, Sharp FR. Fluoxetine prevents PCP- and MK801-induced HSP70 expression in injured limbic cortical neurons of rats. *Biol Psychiatry*. 2000 May 1;47(9):836-41.
285. Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol*. 1953 175: 157-161
286. Umbricht D, Vollenweider FX, Schmid L, Grubel C, Skrabo A, Huber T, Koller R. Effects of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin on mismatch negativity generation and AX-continuous performance task: implications for the neuropharmacology of cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Jan;28(1):170-81.
287. Valentine PA, Eggermont JJ. Spontaneous burst-firing in three auditory cortical fields: its relation to local field potentials and its effect on inter-area cross-correlations. *Hear Res*. 2001 Apr;154(1-2):146-57.
288. Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Aug;40(8):877-83.
289. Varty GB, Bakshi VP, Geyer MA. M100907, a serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Apr;20(4):311-21.
290. Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci*. 1996 Jan;16(1):373-9.
291. Vincent JP, Kartalovski B, Geneste P, Kamenka JM, Lazdunski M. Interaction of phencyclidine ("angel dust") with a specific receptor in rat brain membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979 Sep;76(9):4678-82.
292. Volkow ND, Brodie JD, Wolf AP, Angrist B, Russell J, Cancro R. Brain metabolism in patients with schizophrenia before and after acute neuroleptic administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Oct;49(10):1199-1202.

293. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997 Feb;7(1):9-24.
294. Wang QP, Ochiai H, Nakai Y. GABAergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat studied by electron microscopy double immunostaining. *Brain Res Bull.* 1992 Dec;29(6):943-8.
295. Wedzony K, Klimek V, Golembiowska K. MK-801 elevates the extracellular concentration of dopamine in the rat prefrontal cortex and increases the density of striatal dopamine D1 receptors. *Brain Res.* 1993 Sep 17;622(1-2):325-9.
296. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry.* 1986 Feb;43(2):114-24.
297. Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;537:330-8.
298. Weiner WJ, Goetz C, Westheimer R, Klawans HL Jr. Serotonergic and antiserotonergic influences on amphetamine-induced stereotyped behavior. *J Neurol Sci.* 1973 Dec;20(4):373-9.
299. Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci.* 2002 Apr 1;22(7):2843-54.
300. Willins DL, Meltzer HY. Direct injection of 5-HT_{2A} receptor agonists into the medial prefrontal cortex produces a head-twitch response in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Aug;282(2):699-706.
301. Winstanley CA, Chudasama Y, Dalley JW, Theobald DE, Glennon JC, Robbins TW. Intra-prefrontal 8-OH-DPAT and M100907 improve visuospatial attention and decrease impulsivity on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 May;167(3):304-14.

302. Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Dec;49(12):959-65.
303. Wong EH, Kemp JA, Priestley T, Knight AR, Woodruff GN, Iversen LL. The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Sep;83(18):7104-8.
304. Wong EH, Knight AR, Woodruff GN. [3H]MK-801 labels a site on the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex in rat brain membranes. *J Neurochem*. 1988 Jan;50(1):274-81.
305. Wooley DW, Shaw A. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci*. 1954 40: 228- 231.
306. Wright DE, Seroogy KB, Lundgren KH, Davis BM, Jennes L. Comparative localization of serotonin1A, 1C, and 2 receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol*. 1995 Jan 16;351(3):357-73.
307. Yang CR, Seamans JK, Gorelova N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2):161-94.
308. Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K. Inhibitory effect of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):334-40.
309. Yonezawa Y, Kuroki T, Kawahara T, Tashiro N, Uchimura H. Involvement of gamma-aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 1998 Jan 2;341(1):45-56.
310. Zukin SR, Zukin RS. Specific [3H]phencyclidine binding in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979 Oct;76(10):5372-6.