

Université de Montréal

**Étude du rôle de la dopamine et de la sérotonine dans
l'effet atténuateur des antipsychotiques et de l'OSU-
6162 sur la récompense induite par la stimulation du
faisceau médian prosencéphalique chez le rongeur.**

par

Faïza Benaliouad

Département de physiologie

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiæ Doctor (Ph.D.)

en sciences neurologiques

Octobre, 2009

copyright Faïza Benaliouad, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Étude du rôle de la dopamine et de la sérotonine dans l'effet atténuateur des antipsychotiques et de l'OSU-6162 sur la récompense induite par la stimulation du faisceau médian prosencéphalique chez le rongeur.

présentée par :

Faïza Benaliouad

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Vincent Castellucci, président-rapporteur
Dr Pierre-Paul Rompré, directeur de recherche
Dre Graciela Pineyro Filpo, membre du jury
Dr Robert Ranaldi, examinateur externe
Dr Louis-Éric Trudeau, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

La voie mésocorticolimbique est constituée d'un ensemble d'éléments nerveux issus de l'aire tegmentaire ventrale mésencéphalique et projetant vers des régions corticales et sous-corticales. Les neurones à dopamine (DA) qui en font partie modulent plusieurs fonctions cognitives dont l'attention, l'apprentissage et la récompense. L'activité nerveuse des cellules à DA augmente lorsque l'organisme anticipe et reçoit une récompense, ainsi qu'au cours de la phase d'apprentissage des comportements d'appétence. Or, si l'activité dopaminergique de la voie mésocorticolimbique est désordonnée, voire aberrante, des stimuli neutres deviennent saillants et prennent une signification erronée. Cette anomalie fonctionnelle du système dopaminergique pourrait être à l'origine des symptômes psychotiques observés dans la schizophrénie. Cette hypothèse est renforcée par le fait que les médicaments antipsychotiques efficaces ont tous une activité antagoniste aux récepteurs à DA de type 2 (D2); les antipsychotiques dits classiques (i.e. halopéridole) possèdent une forte affinité pour les récepteurs D2 tandis que les antipsychotiques dits atypiques (i.e. clozapine) présentent une plus forte affinité pour les récepteurs à sérotonine de type 2a (5-HT_{2a}) que pour les récepteurs D2. Les antipsychotiques atypiques semblent plus efficaces contre les symptômes négatifs (i.e. anhédonie) de la schizophrénie et induisent moins d'effets moteurs extrapyramidaux et de dysphorie que les antipsychotiques classiques. Il a été proposé que l'efficacité des antipsychotiques atypiques soit expliquée par leur double action antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a} et D2.

Afin de mieux comprendre les mécanismes de ces médicaments, nous avons étudié leurs effets sur la récompense en utilisant le modèle d'autostimulation intracérébrale (ASI) chez le rongeur. Le but de la première étude était d'évaluer l'effet d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2a}, le M100907, sur la récompense et sur l'atténuation de la récompense induite par l'halopéridole. L'hypothèse était que l'atténuation de la récompense induite par l'ajout du M100907 à l'halopéridole serait similaire à celle induite par la clozapine. Dans une seconde étude, l'effet sur la récompense d'un agoniste partiel aux récepteurs D₂, l'OSU-6162, a été caractérisé sous deux conditions : i) en condition de base et ii) lorsque la neurotransmission dopaminergique est altérée par l'administration systémique de quinpirole, un agoniste des récepteurs D₂/D₃. Les hypothèses étaient que l'OSU-6162 i) atténuerait la récompense induite par la stimulation et ii) empêcherait l'atténuation et la facilitation de la récompense induites par le quinpirole.

Les données obtenues montrent que le M100907 n'altère pas la récompense par lui-même mais réduit l'atténuation de la récompense induite par l'halopéridole. La co-administration du M100907 et de l'halopéridole induit une atténuation de la récompense d'amplitude similaire à celle induite par la clozapine, ce qui suggère que l'activité antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a} de la clozapine contribue à son efficacité. Les données de la seconde étude montrent que l'OSU-6162 atténue la récompense, de manière dose-dépendante, ainsi que la facilitation, mais pas l'atténuation de la récompense induite par le quinpirole. Cette dernière observation suggère que l'OSU-6162 agit comme un antagoniste fonctionnel aux récepteurs D₂ post-synaptiques.

Un ensemble de données suggèrent que le comportement d'ASI constitue un modèle valide permettant d'évaluer l'efficacité antipsychotique potentielle de nouvelles molécules. Le comportement d'ASI est atténué par les antipsychotiques cliniquement efficaces mais est peu ou pas modifié par des molécules dépourvues d'activité antipsychotique. Les données obtenues dans cette thèse permettent de supposer que l'OSU-6162 possède une activité antipsychotique de nature atypique, et cela sans altérer la neurotransmission sérotoninergique.

Mots-clés : antipsychotique, autostimulation intracérébrale, clozapine, dopamine, halopéridole, OSU-6162, psychose, récompense, schizophrénie, sérotonine.

ABSTRACT

The mesocorticolimbic pathway is composed of neural elements that originate in the mesencephalic ventral tegmental area and project to cortical and sub-cortical areas. Dopamine (DA) neurons that constitute a major portion of this pathway play a role in several cognitive functions such as the attention, learning and reward. DA cell activity increases when the organism anticipates and receives a reward, as well as during the learning phase of appetitive behaviors. When dopaminergic impulse flow becomes aberrant, stimuli that should be considered as neutral become salient and acquire an improper signification. This functional abnormality of the dopaminergic system underlies psychotic symptoms that are observed in schizophrenia. This hypothesis is reinforced by the fact that clinically effective antipsychotic drugs all display antagonism at the D2 sub-type of DA receptors. Classical antipsychotic drugs (i.e. haloperidol) possess a high affinity for D2 receptors while atypical antipsychotic drugs (i.e. clozapine) possess a higher affinity for type 2a (5-HT_{2a}) serotonin receptors than for D2 receptors. Atypical antipsychotics seem more effective against negative symptoms (i.e. anhedonia) of schizophrenia and induce less extrapyramidal side effects and dysphoria than classical antipsychotics. It has been proposed that this efficacy of atypical antipsychotics is explained by their antagonistic action at both, the 5-HT_{2a} and the D2 receptors.

To better understand the mechanisms of actions of these drugs, we studied their effects on reward using the intracranial self-stimulation (ICSS) model in rodents. The aim of a first study was to evaluate the effect of a selective 5-HT_{2a} receptor antagonist, M100907, on the reward, and on the reward attenuation induced

by haloperidol. The hypothesis was that the reward attenuation induced by the addition of M100907 to haloperidol is similar to the reward attenuation induced by clozapine alone. In a second study, the effect on reward of a D2 receptor partial agonist, OSU-6162, was characterized under two conditions: i) a basal condition and ii) under a state of abnormal dopaminergic neurotransmission elicited by systemic administration of quinpirole, a D2/D3 agonist. The hypotheses were that OSU-6162 i) should attenuate stimulation-induced reward and ii) prevent quinpirole-induced reward attenuation and reward facilitation.

Results showed that M100907, when give alone, did not alter reward; however when administered with haloperidol reduced the reward attenuation. Co-administration of M100907 and haloperidol induced a reward attenuation of a similar amplitude to that of clozapine, suggesting that 5-HT_{2a} antagonism activity of this latter drug contributes to its effects on reward. Results from the second study showed that OSU-6162 dose-orderly attenuates reward and quinpirole-induced reward facilitation; however it did not reduce quinpirole-induced reward attenuation. This last observation suggests that OSU-6162 acts like a functional antagonist at post-synaptic D2 receptors.

A large body of data suggests that the ICSS behavior constitutes a valid model to evaluate the antipsychotic potential of new compounds. ICSS behavior is attenuated by clinically effective antipsychotics is weakly, or not at all, altered by compounds without antipsychotic activity. Results obtained in this thesis allow us to predict that OSU-6162 possesses an antipsychotic activity that would be similar to that of atypical, without altering the serotonergic neurotransmission.

Keywords : antipsychotic, clozapine, dopamine, haloperidol, intracranial self-stimulation, OSU-6162, psychosis, reward, schizophrenia, serotonin.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iii
Abstract	vi
Liste des tableaux	xiii
Liste des figures	xiv
Liste des abréviations.....	xvi
Remerciements.....	xix
Introduction	1
1. Apprentissage et Motivation.....	1
1.1 Le conditionnement Pavlovien.....	1
1.2 La loi de l'effet de Thorndike.....	2
1.3 Le conditionnement opérant ou instrumental de Skinner.....	5
1.4 La théorie de la motivation de Hull.....	6
2. Bases neurobiologiques de la récompense.....	10
2.1 Introduction	10
2.2 Caractéristiques et avantages du modèle d'autostimulation intracérébrale.....	12
2.3 Études de la localisation et des propriétés physico-chimiques des fibres qui transmettent le signal de la récompense	21
2.3.1 <i>Considérations d'ordre méthodologique</i>	22
2.3.2 <i>Les études de cartographie</i>	22
2.3.3 <i>Les études de lésion</i>	25
2.3.3.1 <i>Lésions chimiques</i>	29
2.3.4 <i>Les études métaboliques</i>	30
2.3.4.1 <i>Les études d'activité cellulaire</i>	34
2.3.5 <i>Les études psychophysiques</i>	34
3. La dopamine	38
3.1 Les récepteurs à dopamine	41

3.2 Le système dopaminergique mésencéphalique	44
3.2.1 <i>La substance noire</i>	45
3.2.2 <i>L'aire tegmentaire ventrale</i>	46
3.3 Les fonctions de la dopamine	48
3.3.1. <i>La dopamine, la récompense et l'apprentissage de comportements motivés</i>	49
3.3.1.1 La dépendance aux drogues d'abus	53
3.3.1.2 La locomotion, un comportement dopamino-dépendant.	56
4. Rôle de la dopamine dans le l'autostimulation intracérébrale.....	58
4.1 Effets de l'administration systémique d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques	59
4.1.1 <i>Effets des molécules qui augmentent la neurotransmission dopaminergique</i>	59
4.1.2 <i>Rôle des récepteurs de la famille D1 et D2 dans l'effet de l'administration systémique des agonistes et antagonistes dopaminergiques</i>	62
4.2 Effets de l'administration intracérébrale d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques	65
4.2.1 <i>L'aire tegmentaire ventrale (ATV)</i>	65
4.2.2 <i>Études sur le rôle du noyau accumbens (NAc)</i>	67
4.2.3 <i>Études sur le rôle du cortex préfrontal (CPF)</i>	68
5. La schizophrénie, une maladie associée à un système de récompense dysfonctionnel	70
5.1 La schizophrénie.....	70
5.2 L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie	71
5.2.1 <i>La psychose : un état associé à une neurotransmission dopaminergique aberrante</i>	73
5.3 Les mécanismes d'action pharmacologiques des médicaments antipsychotiques dits <i>atypiques</i>	76
5.3.1 <i>Localisation des récepteurs 5-HT2a et leur interaction avec la neurotransmission dopaminergique</i>	79

5.3.1.1 Effets des antagonistes des récepteurs 5-HT _{2a} sur la neurotransmission dopaminergique	80
5.3.1.2 Effets des antagonistes des récepteurs 5-HT _{2a} sur les comportements dopamino-dépendants	82
5.4 Effets de l'interaction entre les récepteurs 5-HT _{2a} et D ₂ sur le modèle d'autostimulation intracérébrale.....	84
5.5. Potentiel antipsychotique d'un agoniste partiel aux récepteurs D ₂	87
Hypothèses et objectifs de recherche	90
Résultats	92
1. Contributions des co-auteurs	92
Article 1 publié dans <i>neuropsychopharmacology</i> (2007) 32, 551–561	93
Abstract	94
Introduction	96
Methods and materials.....	98
Results	103
Discussion	108
Acknowledgements	114
References	115
Titles and legends to figures.....	123
Article 2 publié dans <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2009) 19, 416–430	132
Abstract	133
Introduction	134
Materials and Methods	136
Results	143
Discussion	148
Aknowledgments.....	156
Disclosure/Conflict of interest.....	156
References	157
Figure legends	168

Discussion générale.....	179
1. Effets des antipsychotiques et de l'OSU-6162 sur le modèle d'autostimulation intracérébrale.....	179
2. La schizophrénie, un système de récompense aberrant.....	192
2.1 L'effet des antipsychotiques atypiques sur le système de récompense des schizophrènes.	195
2.2 L'autostimulation intracérébrale, un modèle animal d'hyperdopaminergie ... un modèle physiologique de la psychose.	196
2.2.1 <i>Le comportement d'ASI comme modèle animal de psychoses</i>	198
2.3 L'hypothèse des récepteurs D2 ^{High} dans l'émergence des psychoses	201
3. Conclusions	205
Références	207

LISTE DES TABLEAUX

Introduction

Tableau 1. Propriétés des récepteurs à dopamine.....	43
Tableau 2. Profils pharmacologiques des antipsychotiques atypiques pour les différents types de récepteurs.	78

LISTE DES FIGURES

Introduction

Figure 1. Courbe d'apprentissage de Thorndike.	4
Figure 2. Théorie de la diminution de la motivation de Hull.	9
Figure 3. Schéma illustrant les champs de stimulation supraliminaires de deux intensités de courant, une faible (cercles bleus) et une forte (cercles rouges).	14
Figure 4. Schéma représentant trois salves de stimulation comprenant un nombre différent de pulsions électriques.	15
Figure 5. Exemple du déplacement de la courbe F/C selon le modèle de Edmonds et Gallistel en fonction de l'intensité du courant.	17
Figure 6. Exemple des changements observés dans la forme de la courbe F/C selon le modèle de Edmonds et Gallistel en fonction de l'effort physique requis pour produire la réponse opérante.	18
Figure 7. Effets du curare et du méthocarbamol sur la courbe F/C.	20
Figure 8. Exemples de sites qui induisent un comportement d'ASI.	24
Figure 9. Le faisceau médian prosencéphalique (FMP).	27
Figure 10. Voie de synthèse de la dopamine.	39
Figure 11. Voies de dégradation de la dopamine.	40
Figure 12. Les ganglions de la base.	50
Figure 13. Théorie d'une neurotransmission dopaminergique aberrante à l'origine de la psychose.	74

Résultats

Article 1

Figure 1.	126
Figure 2.	127
Figure 3.	128
Figure 4.	129
Figure 5.	130
Figure 6.	131

Article 2

Figure 1.....	171
Figure 2.....	172
Figure 3.....	173
Figure 4.....	174
Figure 5.....	175
Figure 6.....	176
Figure 7.....	177
Figure 8.....	178
Discussion générale	
Figure 1. Corrélation entre l'effet de l'halopéridole (a) et de la clozapine (b) sur l'indice M50 et le pourcentage d'occupation des récepteurs D2.	181
Figure 2. Corrélation entre l'effet de l'halopéridole (a) et de la clozapine (b) sur la performance et le pourcentage d'occupation des récepteurs D2.	185
Figure 3. Corrélation entre l'effet de l'OSU-6162 sur l'indice M50 et le pourcentage d'occupation des récepteurs D2.....	189

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2-DG	2-déoxyglucose
3-MT	3-méthoxytyramine
5-HT	sérotonine
5-HT _{2a} , 2b, 2c	récepteurs sérotoninergiques de type 2a, 2b, 2c
6-OHDA	6-hydroxydopamine
A1, A2...A17	noyaux où il y a des neurones contenant de la dopamine
AA	acide arachidonique
AMPC	adénosine monophosphate cyclique
AMPT	α -méthyl- ρ -tyrosine
Amyg	amygdale
ASI	autostimulation intracérébrale
ATV	aire tegmentaire ventrale
COMT	catéchol-O-méthyltransférase
CPF	cortex préfrontal
D1, D2...D5	récepteurs dopaminergiques de type 1, 2...5
DA	dopamine
DAT	transporteurs de recapture de la dopamine
DOI	1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl-2-aminopropane]
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
FMP	faisceau médian prosencéphalique
GABA	γ -aminobutyrique
GIRK	canaux potassiques à rectification entrante activés par les protéines G
HL	hypothalamus latéral
HVA	acide homovanillique

L-DOPA	3,4-dihydroxyphénylalanine
M50	seuil de récompense définit comme la fréquence de stimulation requise pour induire un taux de réponse égale à 50% du taux de réponse maximal
MAO	monoamine oxydase
NAc	noyau accumbens
NR	Noyaux du raphé
NS	non stimulé
PBP	noyau parabrachilis pigmentosus
PCP	phencyclidine
PLC	phospholipase C
PN	noyau paranigralis
PPTg	Noyau pédunculo pontin tegmentaire
SAE	stimulation administrée par l'expérimentateur
Sep	Septum
SN	substance noire
SNe	substance noire pars compacta
SNr	substance noire pars reticularis
TH	tyrosine hydroxylase

*À mon grand-père Jean-Marie Johnson,
alias Mai*

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche le Dr Pierre-Paul Rompré sans qui cette thèse n'aurait jamais été. Merci Pierre-Paul pour ton intégrité scientifique mais également pour ton honnêteté. Merci d'avoir partagé avec moi ta curiosité intellectuelle, de m'avoir incitée à poser les bonnes questions et de ta grande disponibilité. Je vais me souvenir toute ma vie des fois où je suis allée dans ton bureau pour te poser une question et que tu m'as répondue : « *Imagine que tu es seule dans le désert... qu'est-ce que tu fais?* ». Pour m'avoir encouragée à devenir autonome, et du même coup, une chercheuse indépendante, merci.

Je remercie ma mère Michelle Johnson et mon père Farouk Benaliouad. Maman, papa, merci de m'avoir permise de réaliser tout ce que je souhaitais faire et de m'avoir encouragée dans tout ce que j'ai entrepris. Merci d'avoir été là quand j'en avais besoin. Merci de m'avoir donnée la chance de développer ma curiosité pour la vie en général. Merci d'avoir été et d'être toujours les parents que vous êtes.

Je remercie mon amour François qui est resté présent tout au long de mes études et même dans les moments où je ne pouvais pas être aussi présente pour lui. François, merci d'être toujours à mes côtés pour toutes les péripéties du quotidien. Merci de me permettre de développer mon sens de l'humour et ma folie. Je t'aime.

Je tiens à remercier la Dre Sandra Boye puisqu'elle a été pour moi un mentor exceptionnel. Sandra, merci de m'avoir guidée et poussée dans mes décisions et dans la réalisation de mes études. Tu es pour moi un modèle de détermination.

Je remercie le Dr Pierre Landry de m'avoir donnée ma première chance en recherche en tant que stagiaire d'été, lorsque j'étais au baccalauréat. Je me rappelle

la première fois que je suis allée te voir, je ne savais pas trop où je m'en allais à part peut-être que « le cerveau » m'intéressait. Merci d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions, d'avoir cru en moi. Tu m'as donnée la piquûre de la recherche!

Je voudrais remercier Claude Bouchard pour son grand talent de pédagogue mais surtout pour sa patience. Claude, merci de m'avoir enseignée ton savoir-faire, d'avoir été si généreux de ton temps. Merci de m'avoir encouragée quand j'avais certains problèmes techniques...Ce fut un sincère plaisir de travailler en ta compagnie.

Je remercie mes collègues qui ont égayé mes journées. Merci à Janick Boissonneault de m'avoir écoutée quand j'avais besoin de bavarder de tout et de n'importe quoi. Merci à Alexandra Gallo, la romantique, sans qui la fin de cette thèse n'aurait jamais été aussi agréable. Merci à Nicolas Audet, mon compatriote, ce fut un plaisir d'observer à traves les années ta métamorphose de « Jésus » à « Apollon ». Merci à Stéphanie Gormley, celle qui sait où elle va, à Marc Dufresne pour nos fous rires. Merci aussi à Caroline, François, Mélissa, Ouissame, Élodie et Mohammad.

Finalement, je remercie le Fonds de la recherche en santé du Québec, d'avoir financé mes études doctorales.

INTRODUCTION

1. APPRENTISSAGE ET MOTIVATION

1.1 Le conditionnement Pavlovien

Dès la naissance et tout au long de sa vie, l'Homme doit faire l'apprentissage de différents comportements ayant pour conséquence de combler ses besoins vitaux tels que manger, boire, trouver un refuge à l'abri des intempéries et des agresseurs; après la puberté, il doit trouver un partenaire afin d'assurer la survie de son espèce. Ces apprentissages, essentiels à sa survie, mettent à contribution des processus psychologiques et neurophysiologiques complexes qui ont suscité l'attention de nombreux scientifiques.

Lors d'une expérience visant à étudier la physiologie du système digestif chez le chien, le physiologiste et médecin russe Ivan Pavlov nota que le chien commençait à saliver avant qu'il lui présente sa nourriture quotidienne. En portant attention aux divers facteurs environnementaux qui coïncidaient avec la présentation de la nourriture, il s'aperçut en fait qu'une cloche se mettait à sonner au moment précédant le repas et que ce son déclenchait la salivation. Il émit alors l'hypothèse d'une association entre le son de la cloche, un stimulus *a priori* neutre, et la nourriture, un stimulus qui déclenche une réponse physiologique; cette hypothèse constitue la base de la théorie du *conditionnement classique* qu'il a par la suite élaborée. Dans sa théorie, Pavlov définit plusieurs concepts : i) stimulus *inconditionnel* : tout stimulus qui déclenche une réponse de l'organisme (i.e. la nourriture); ii) réponse inconditionnelle : réponse physiologique (ou psychologique) déclenchée par un

stimulus inconditionnel (i.e. la salivation); iii) stimulus conditionnel : tout stimulus qui associé à un stimulus inconditionnel déclenche une réponse physiologique similaire à la réponse inconditionnelle (i.e. le son de la cloche); et iv) réponse conditionnelle : réponse physiologique déclenchée par un stimulus conditionnel (i.e. la salivation). En d'autres mots, Pavlov avança qu'un des processus fondamentaux de l'apprentissage est *l'association* entre les stimuli. Malgré le fait que la théorie du conditionnement classique revêt une grande capacité heuristique, certaines lacunes demeurent. En effet, la théorie Pavlovienne ne rend pas compte du phénomène d'apprentissage qui résulte d'un comportement motivé; par exemple, chasser et attraper une proie dans le but de satisfaire un besoin, se nourrir par exemple.

1.2 La loi de l'effet de Thorndike

Au 17^e siècle, le philosophe John Locke a stipulé que tout apprentissage résulte des expériences passées et qu'il consiste en une association d'idées. Par exemple, lorsqu'un individu entend le mot esclave, il y a de fortes chances qu'il pense aux personnes de race noire, et ce, même si l'esclave, par définition, n'a aucun lien avec la couleur de la peau. Cette association entre l'esclave et la couleur de la peau vient du fait que dans l'environnement social de l'individu (la famille, l'école, les médias) les peuples de race noire ont de nombreuses fois été cités en exemple pour dénoncer les inégalités entre différentes races humaines. La conception de l'apprentissage de Locke faisant appel à des processus intellectuels et abstraits ne s'appliquait, toutefois, qu'aux êtres humains et pouvait difficilement expliquer l'apprentissage des comportements chez les organismes moins évolués.

Au cours de ses travaux de doctorat en 1898, le psychologue américain Edward Thorndike se pencha également sur la question de l'apprentissage et sur l'importance des expériences passées. Il effectua une expérience connue sous le nom de *puzzle-box*, qui fut à l'origine de sa théorie de l'apprentissage. Il mit un chat affamé dans une boîte munie d'une cloison, au delà de laquelle se trouvait un bol de nourriture. La première fois que le chat fut mis dans la boîte, il fit plusieurs comportements (il miaula, se frotta sur les murs et essaya de grimper) puis, par hasard, il tira sur une corde qui reliée à la cloison actionna son ouverture; le chat put donc sortir de la boîte et manger la nourriture qui se trouvait dans le bol. Thorndike remit immédiatement le chat dans la boîte et ferma la cloison. Le chat se comporta de la même manière et par hasard il tira sur la corde qui actionna l'ouverture de la cloison et lui donna accès à la nourriture. Ce que Thorndike observa c'est qu'au fur et à mesure qu'il remettait le chat dans la boîte, son comportement devenait de plus en plus orienté vers la corde et par conséquent il devenait de plus en plus efficace à ouvrir la cloison pour avoir accès à la nourriture (Figure 1); le chat avait appris à associer la manipulation de la corde (réponse comportementale) à l'accès à la nourriture (récompense). Sur la base de ces observations, Thorndike en vint à la conclusion que deux conditions sont essentielles pour qu'il y ait apprentissage. La première condition c'est la motivation; si le chat avait été en état de satiété, il aurait été moins persistant et la probabilité qu'il actionne le mécanisme d'ouverture de la cloison aurait été moindre. La seconde condition c'est la récompense, soit de la nourriture pour un animal affamé. Thorndike proposa que l'apprentissage survient seulement, et seulement si, la réponse comportementale est suivie d'une conséquence qui affecte l'état de l'organisme. C'est d'ailleurs d'après cette dernière observation

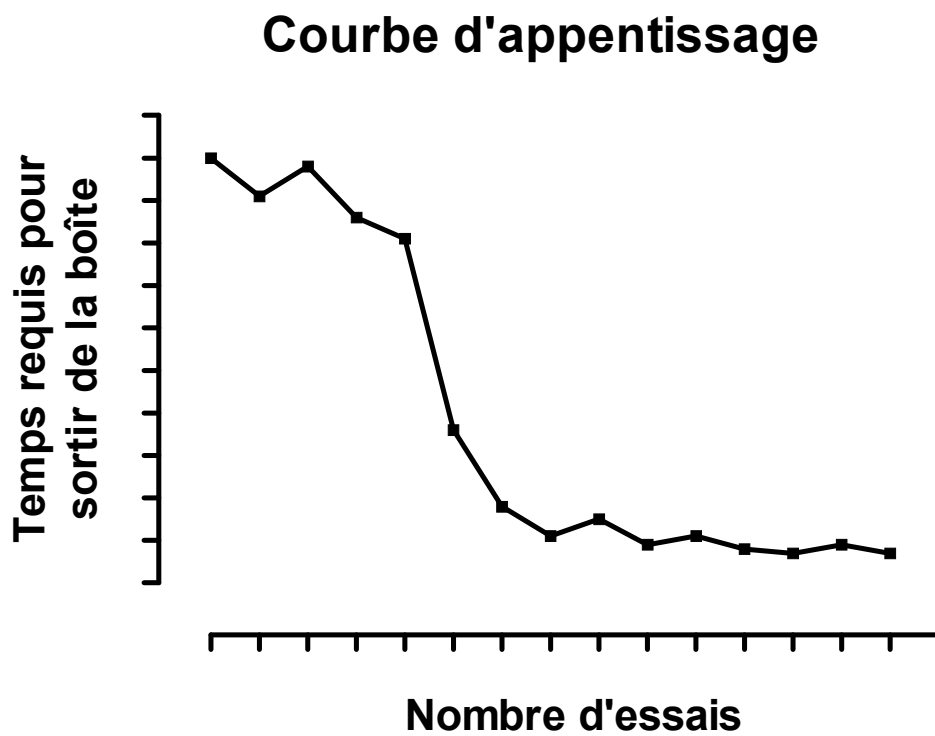


Figure 1. Courbe d'apprentissage de Thorndike. L'expérience de Thorndike dans laquelle un chat affamé doit tirer sur une corde afin de sortir de la boîte pour atteindre un bol de nourriture. La courbe représentée sur le graphique montre qu'à chaque fois que le chat est placé dans la boîte, le temps requis pour qu'il sorte de la boîte diminue, puisqu'il apprend à associer la réponse comportementale (tirer sur une corde) à la conséquence positive (le bol de nourriture). Modifier du livre de Bolles (1975).

qu'il nomma sa théorie la « *Loi de l'effet* ». La loi de l'effet prédit qu'il est plus probable que les comportements qui génèrent un sentiment de satisfaction soient répétés que ceux qui génèrent un comportement d'insatisfaction. Thorndike n'a jamais utilisé les concepts de « plaisir » et de « douleur », il parlait plutôt d'état de satisfaction (*satisfier*) et de son contraire, état non désiré (*annoyer*). Par satisfaction il entend un état que non seulement l'animal ne fait rien pour éviter mais plutôt qu'il cherche à obtenir ou à préserver tandis qu'il définit ce qui est non désiré comme un état que l'animal cherche normalement à éviter ou à abandonner.

1.3 Le conditionnement opérant ou instrumental de Skinner

Fortement inspiré par Thorndike, le psychologue Burrhus Frederic Skinner élabora la théorie du *conditionnement opérant ou instrumental*. Pour tester sa théorie, Skinner construisit une enceinte de test dans laquelle se trouvait un mécanisme muni d'un levier qui permettait la distribution de nourriture. Il plaça un animal affamé dans l'enceinte et observa que l'animal apprit très rapidement à appuyer sur le levier pour obtenir la nourriture. Skinner appela « réponse opérante » la réponse émise par l'animal pour obtenir le stimulus (i.e. la nourriture). Puisque que le stimulus augmente la probabilité d'apparition de la réponse opérante, il proposa le concept de renforcement *positif* ou récompense. La théorie de Skinner semble *a priori* très similaire à celle de Thorndike. Skinner, contrairement à Thorndike, rejete toutefois tout processus mental pouvant expliquer l'expression du comportement. Skinner est aussi plus nuancé puisqu'en plus de proposer le concept de renforcement, il fait la distinction entre un renforcement dit *positif* et un renforcement *néгатif*. En effet, l'animal peut facilement apprendre à appuyer sur un levier pour éviter l'apparition

d'un stimulus aversif (i.e. un léger choc électrique). L'évitement du stimulus aversif augmente la probabilité d'émission de la réponse opérante, il renforce le comportement; donc, le stimulus est considéré comme un renforcement négatif.

Skinner énonça également le concept de punition. Dans ce cas, l'objectif est de limiter, voire d'inhiber complètement la réponse opérante. Par exemple, si chaque appui sur le levier résulte en l'administration d'un bref choc électrique, l'animal apprendra à ne pas émettre ce type de réponse (appui sur le levier). Skinner a aussi proposé le concept d'extinction de la réponse opérante. Ce phénomène se produit progressivement lorsque la réponse opérante n'est plus accompagnée, ou suivie, de l'apparition du renforcement positif ou de la récompense; l'animal cesse progressivement de répondre puisque la réponse n'est plus renforcée. Ainsi, contrairement à la théorie de conditionnement classique de Pavlov, les théories de la loi de l'effet et du conditionnement opérant, permettent d'expliquer l'apparition, le maintien et l'extinction des comportements dits « motivés ». Ces théories ne s'opposent pas, au contraire, elles se complètent.

1.4 La théorie de la motivation de Hull

Thorndike et Skinner en mettant l'emphase sur les conséquences du comportement ont, selon Clark L. Hull (1884-1952), sous-estimé l'importance de la contribution du concept de motivation. Pour Hull le facteur le plus important dans l'apprentissage c'est la motivation. Par motivation, qu'il nomma « *drive* », il entend un état de besoin, ou d'inconfort (i.e. faim, soif, excitation sexuelle, douleur) qui active et génère des comportements non spécifiques; par exemple l'animal explore de façon non focalisée son environnement. Pour Hull, à l'opposé de Thorndike et de

Skinner, l'apprentissage d'un comportement spécifique ne reflète que le développement d'une *habitude*. Selon lui, deux animaux présentant le même besoin développeront des habitudes différentes s'ils sont placés dans des environnements différents. Afin de tester sa théorie, il fixa à des animaux une fistule au niveau de l'œsophage et une sonde au niveau de l'estomac. Il les priva de nourriture et les plaça dans un labyrinthe en T dont l'un des bras du T menait à un bol de nourriture et l'autre à l'expérimentateur qui procédait à un gavage gastrique. Il observa qu'initialement, les animaux préféraient aller dans le bras du T où ils pouvaient manger mais qu'après plusieurs essais, ils cessaient d'aller au bol de nourriture et entraient davantage dans le bras du T au bout duquel ils pouvaient recevoir un gavage gastrique (Figure 2). Hull conclut que les animaux cessaient de se nourrir parce que la nourriture ne se rendait jamais à l'estomac (à cause de la fistule œsophagienne) et par conséquent ne réduisait pas la faim (le besoin). À l'opposé, les animaux ont appris que le gavage gastrique réduisait la faim ce qui les a amenés à se diriger vers cette section du labyrinthe. Les résultats de cette expérience ont permis de confirmer que la motivation à réduire un besoin est un facteur essentiel à l'apprentissage d'un comportement.

Mais la réduction d'un état de besoin n'est peut-être pas aussi essentielle que le prétendait Hull pour le phénomène d'apprentissage. En effet, Sheffield et Roby (1950) ont montré que des animaux pouvaient facilement apprendre à produire une réponse opérante en l'absence de besoin ou dans le cas où la réponse comportementale n'a aucun impact sur leurs besoins primaires. Les chercheurs ont réussi, par exemple, à entraîner des animaux à parcourir une allée afin d'obtenir comme renforcement une solution de saccharine. Or, la saccharine est une substance

qui tout en ayant le goût du sucre est acalorique, elle ne réduit pas la faim. Cette expérience montre qu'une réponse opérante peut être émise dans le seul but de recevoir une récompense (une solution sucrée). D'ailleurs, comme nous le verrons dans la section sur le comportement d'autostimulation intracérébrale, il est possible d'apprendre à un animal à produire une réponse opérante pour laquelle il n'y a, *a priori*, aucun besoin biologique ou psychologique.

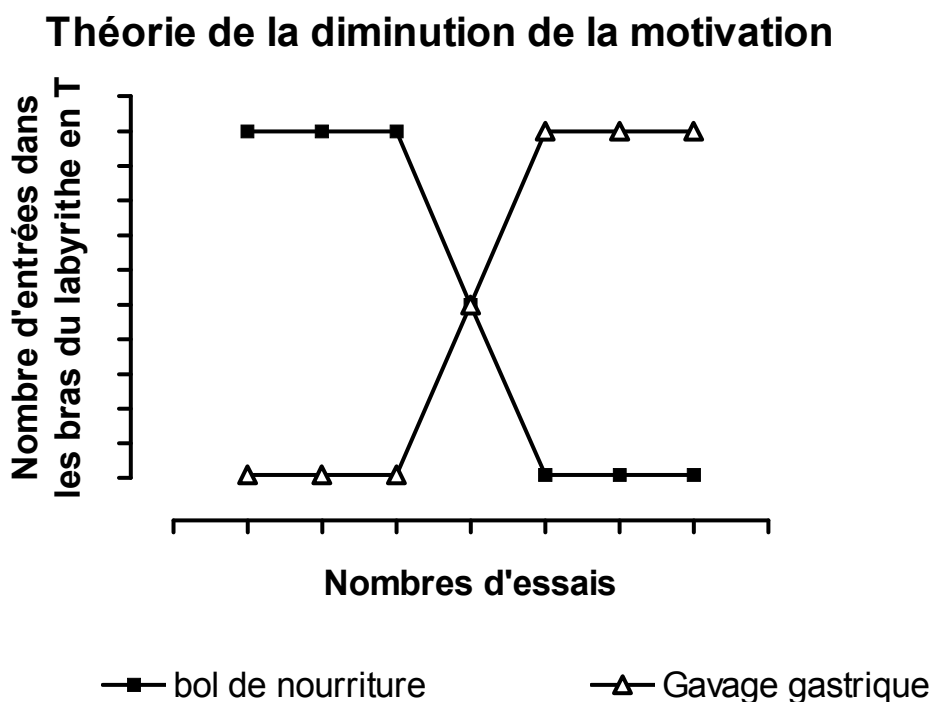


Figure 2. Théorie de la diminution de la motivation de Hull. Dans l'expérience de Hull, un animal affamé muni d'une fistule au niveau de l'œsophage et d'une sonde au niveau de l'estomac est placé dans un labyrinthe en forme de T au bout duquel un des bras du T mène à un bol de nourriture (courbe caractérisée par des carrés pleins) et l'autre bras du T mène à l'expérimentateur qui effectue un gavage gastrique (courbe identifiée par des triangles vides). Les premières fois que l'animal est placé dans le labyrinthe, il entre préférentiellement dans le bras du T qui mène au bol de nourriture. Après plusieurs essais, le nombre d'entrées dans le bras qui mène au bol de nourriture diminue et l'animal commence à entrer davantage dans celui qui mène au gavage gastrique. Modifié du livre de Bolles (1975).

2. BASES NEUROBIOLOGIQUES DE LA RÉCOMPENSE

Le modèle d'autostimulation intracérébrale

2.1 Introduction

La théorie du conditionnement opérant permet d'expliquer la pertinence des liens entre le comportement et sa(ses) conséquence(s) dans le phénomène d'apprentissage. Par exemple, elle explique pourquoi un stimulus qui est perçu comme une récompense par l'organisme augmente la probabilité d'émission de la réponse comportementale qui a conduit à son apparition. Quoique Skinner ait toujours rejeté la nécessité d'en comprendre les bases neurobiologiques (le phénomène de la boîte noire), bon nombre de chercheurs ont tout de même tenté de les élucider. Pour eux, une meilleure connaissance des bases neurobiologiques de la récompense constitue la base essentielle à une meilleure connaissance des comportements motivés normaux (boire, manger, se reproduire, se divertir, etc.) et anormaux (hyperphagie, hypersexualité, consommation et dépendance aux drogues psychotropes, etc.).

En 1953, un premier pas vers cet objectif a été franchi par deux chercheurs de l'université McGill à Montréal. À cette époque, James Olds, qui vient de terminer son doctorat en psychologie, décide d'entreprendre des études postdoctorales au département de psychologie de cette université québécoise. L'objectif de ses travaux est de démontrer que le tegmentum de la formation réticulée pontique joue un rôle important dans le phénomène d'apprentissage¹. Il demande alors à Peter M. Milner,

¹ À cette époque, le rôle de la formation réticulée pontique dans le système d'éveil et d'attention suscite énormément d'enthousiasme et les scientifiques discutent du rôle de cette région cérébrale dans le renforcement positif et la motivation.

un jeune chercheur de ce département, de lui enseigner comment implanter des électrodes de stimulation à demeure dans le système nerveux central des rongeurs. Olds apprend facilement à faire ce type de chirurgie et procède rapidement à l'étude de l'effet de la stimulation électrique de la région pontique sur le comportement des animaux. Il observe chez certains d'entre eux que la stimulation induit un comportement d'exploration intense et que ceux-ci ont tendance à retourner dans la partie de l'enceinte de test où ils se trouvaient lorsque Olds leur a administré la stimulation; en fait Olds s'est rendu compte qu'il pouvait diriger le comportement des animaux. Milner, sceptique des observations de Olds, lui demanda de vérifier l'emplacement des électrodes de stimulation. En effet, Milner avait noté, lors de ses études précédentes que les rats s'éloignaient ou évitaient systématiquement l'endroit où ils se trouvaient lorsque l'expérimentateur leur administrait la stimulation. Cette observation suggérait que la stimulation de la formation réticulée pontique avait des propriétés aversives et non appétitives (récompense). Lorsque Olds vérifia l'emplacement de ses électrodes (par rayon-X), il constata que ces dernières étaient localisées dans des régions du cerveau beaucoup plus antérieures que prévu, soit au niveau du septum et de l'hypothalamus antérieur. Afin de vérifier si le comportement des rats était réellement motivé et non pas dû simplement à une activation motrice focalisée, Olds et Milner ont construit une enceinte de test du même type que celle de Skinner: une boîte munie d'un levier permettant d'actionner le mécanisme de stimulation électrique. Cette expérience leur a permis de montrer que les animaux porteurs d'une électrode de stimulation dans l'hypothalamus apprenaient rapidement à appuyer sur le levier pour s'auto-administrer la stimulation électrique; ce fût la découverte du comportement d'autostimulation intracérébrale (Olds et Milner, 1954).

La rapidité avec laquelle les animaux ont appris à s'auto-administrer la stimulation et le fait qu'ils puissent s'auto-stimuler de manière persistante suggéraient que la stimulation électrique induisait un effet de récompense ou agissait comme un renforcement positif augmentant ainsi l'émission de la réponse opérant (appui sur le levier).

Les travaux de Olds et Milner ont démontré qu'il existe dans le système nerveux central des éléments nerveux qui transmettent un signal de nature appétitive. L'hypothèse proposée pour expliquer le comportement d'autostimulation intracérébrale (ASI) est que les éléments nerveux qui sont directement activés par la stimulation électrique sont les éléments nerveux qui sont activés par des stimuli naturels (boire, manger, partenaire sexuel réceptif) qui constituent une récompense ou un renforcement positif. Dans la prochaine section, je décrirai en quoi consiste le modèle d'ASI et ce qu'il nous a appris sur les substrats neuronaux qui transmettent le signal de la récompense.

2.2 Caractéristiques et avantages du modèle d'autostimulation intracérébrale

Tel que décrit dans la section précédente, le modèle d'ASI consiste à entraîner un animal à produire une réponse opérante pour obtenir une stimulation électrique intracérébrale de courte durée. La stimulation électrique est administrée au moyen d'une macroélectrode [fil métallique (généralement en acier inoxydable) isolé électriquement à l'exception de la pointe] implantée dans une région profonde du cerveau. La stimulation électrique consiste généralement (cela peut varier d'une étude à l'autre) en une salve de pulsions cathodales rectangulaires de très courte durée (i.e. 0,1-0,2 ms). Le nombre de fibres nerveuses (axones) stimulées (induction d'un

potentiel d'action/fibre) est fonction de l'intensité du courant de chaque pulsion (exprimé en μA); plus l'intensité est grande plus la région de stimulation supraliminaire dont le point central est la pointe de l'électrode est grande (Figure 3). La durée est déterminée afin que les pulsions soient suffisamment courtes pour induire un seul potentiel d'action par fibre; elle est en fait de beaucoup inférieure à la durée de la période réfractaire absolue des axones les plus excitables du système nerveux central (voir Ranck, 1975). Le nombre total de potentiels d'action générés par salve est égal au nombre de pulsions multiplié par le nombre de fibres nerveuses activées par pulsion. Selon le modèle développé par Gallistel et ses collègues (1981), lorsque l'intensité du courant et la durée de la salve sont constantes l'ampleur du signal de récompense induit par la stimulation électrique est fonction du nombre de pulsions par salve (Figure 4).

Edmonds et Gallistel (1974) ont développé le paradigme du déplacement de la courbe fréquence/comportement (*curve-shift paradigm*) pour quantifier la récompense induite par la stimulation électrique et pour mesurer l'augmentation ou la diminution de la récompense induite par diverses manipulations expérimentales (i.e. drogues, lésions focalisées). Ce paradigme s'inspire de celui utilisé dans les études pharmacologiques pour étudier l'effet d'une drogue sur une réponse physiologique donnée (*courbe dose/réponse*). La courbe dose/réponse revêt une forme sigmoïdale comprenant trois portions : un plancher, une portion ascendante et une portion asymptotique. De cette courbe le pharmacologue infère un indice d'efficacité de la drogue qui est généralement égal à la dose requise pour induire une réponse physiologique égale à 50% de la réponse maximale ou asymptotique (le EC50).

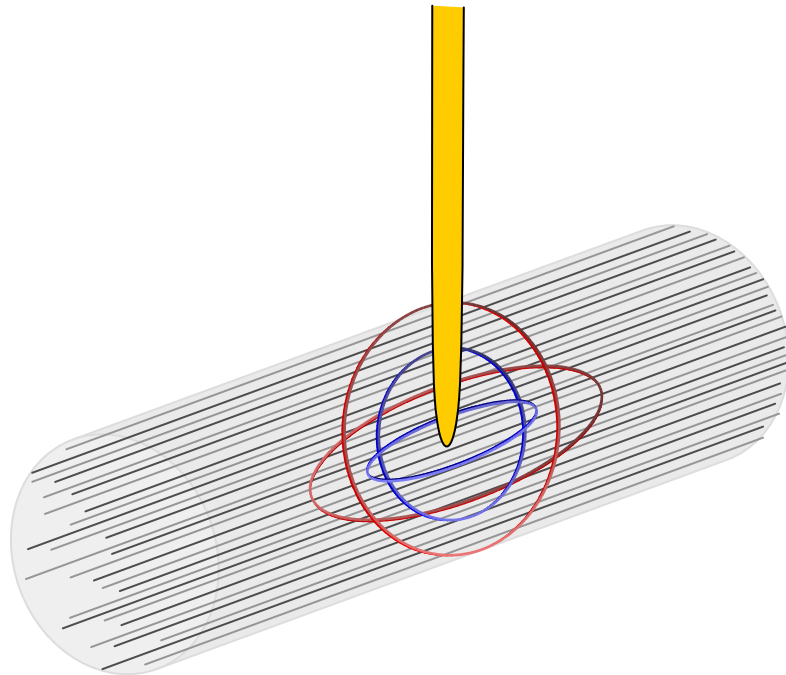


Figure 3. Schéma illustrant les champs de stimulation supraliminaire de deux intensités de courant, une faible (cercles bleus) et une forte (cercles rouges). On suppose que l'électrode est positionnée au centre d'un faisceau de fibres nerveuses qui ont le même seuil d'activation. Dans ces conditions, le nombre de fibres nerveuses activées est fonction de l'intensité du courant.

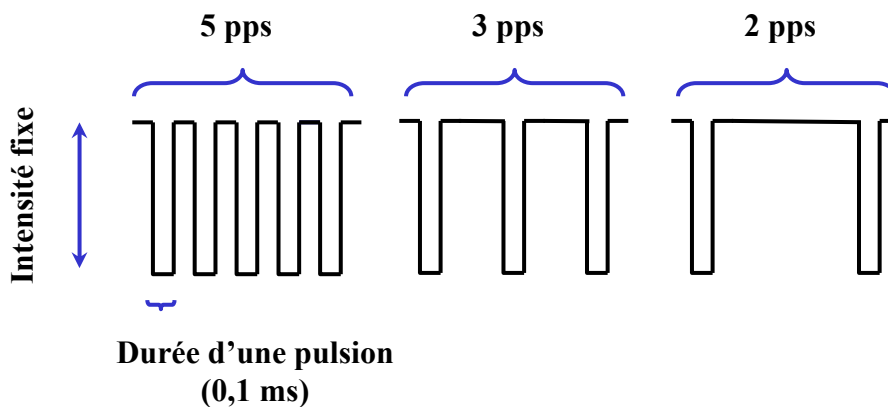


Figure 4. Schéma représentant trois salves de stimulation comprenant un nombre différent de pulsions électriques. Selon le modèle de Gallistel et coll (1981), le nombre de potentiels d'action générés par une salve de stimulation est égal au nombre de pulsions par salve (pps) multiplié par le nombre de fibres activées. Lorsque l'intensité (exprimé en μA) des pulsions est constante, une salve de 5 pulsions (gauche) génère un plus grand nombre de potentiels d'action que des salves de 3 (centre) et 2 (droite) pulsions. Le signal de récompense varie en fonction du nombre de pps.

Tout comme la courbe dose/réponse obtenue lors des expériences de pharmacologie, la courbe fréquence/comportement (F/C), revêt une forme quasi-sigmoïdale comprenant les mêmes trois portions. De cette courbe, Edmonds et Gallistel proposent d'inférer un indice d'efficacité renforçante de la stimulation qui est égal à la fréquence de stimulation requise pour induire une réponse opérante égale à 50% de la réponse maximale ou asymptotique (M50; Figure 5). En réduisant l'intensité du courant (intensité en μA de chaque pulsion) la courbe se déplace vers des fréquences de stimulation plus élevées (vers la droite), le M50 est alors augmenté et reflète une réduction de l'efficacité renforçante de chacune des pulsions; cette réduction est expliquée par le fait que le champ de stimulation supraliminaire est plus petit, donc le nombre de fibres activées par pulsion est moindre. Pour induire le même effet de récompense il faut donc compenser en augmentant le nombre de pulsions. À l'opposé, si on augmente l'intensité du courant, la courbe se déplace vers des fréquences de stimulation plus faibles et l'indice M50 est réduit, un effet explicable par le fait que le nombre de fibres stimulées par pulsion est plus élevé puisque le champ de stimulation supraliminaire est plus grand. Pour induire le même effet de récompense il faut donc compenser en réduisant le nombre de pulsions. Un déplacement du nombre maximal de réponses (de la portion asymptotique de la courbe F/C) reflète selon Edmonds et Gallistel soit une augmentation (déplacement vers le haut) soit une diminution (déplacement vers le bas) de la performance, c'est-à-dire de la capacité de l'animal à produire la réponse opérante (Figure 6).

Les premiers travaux effectués par Edmonds et Gallistel (1974) avaient pour objectifs de déterminer la fidélité et la validité du modèle qu'ils ont développé.

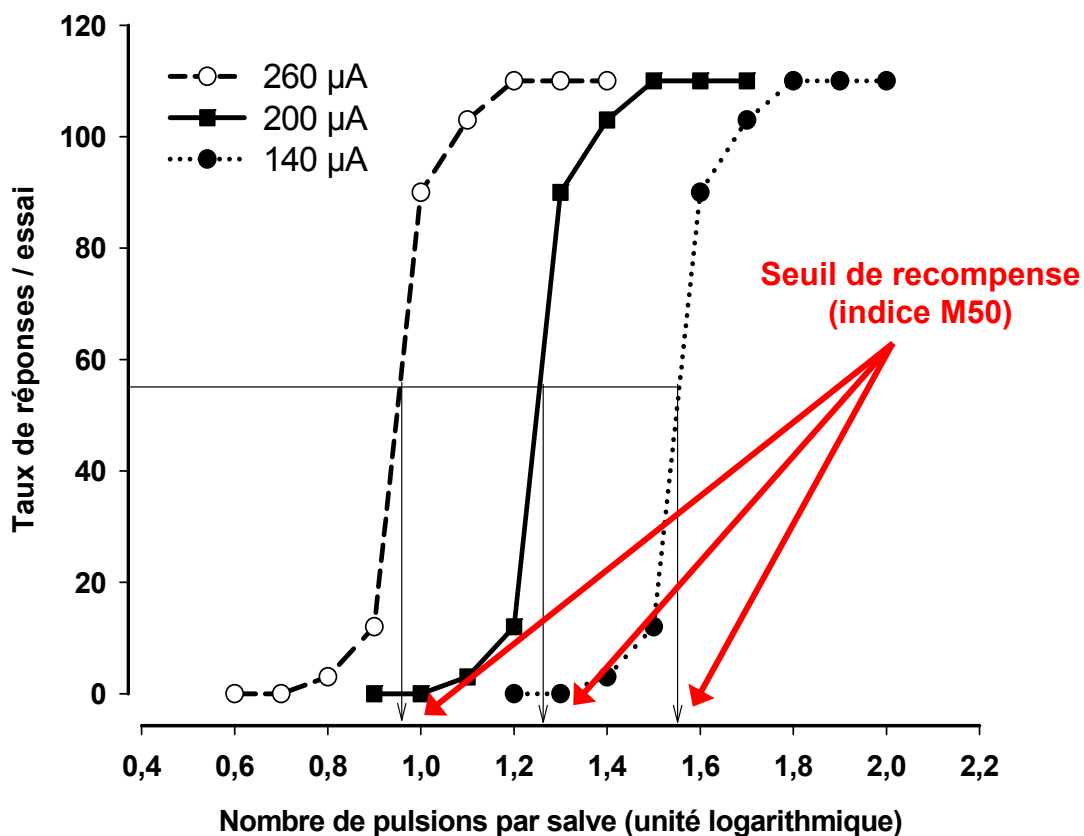


Figure 5. Exemple du déplacement de la courbe F/C selon le modèle de Edmonds et Gallistel en fonction de l'intensité du courant. Lorsque l'intensité des pulsions est augmentée de 200 à 260 μA , l'animal répond à des fréquences plus faibles et la courbe F/C est déplacée vers la gauche (cercles vides); l'indice M50 est réduit ce qui reflète une augmentation de l'efficacité renforçante de la stimulation. À l'opposé, lorsque l'intensité des pulsions est réduite de 200 à 140 μA , l'animal répond à des fréquences plus élevées et la courbe F/C est déplacée vers la droite (cercles pleins). L'indice M50 est ainsi augmenté et reflète une réduction de l'efficacité renforçante de la stimulation.

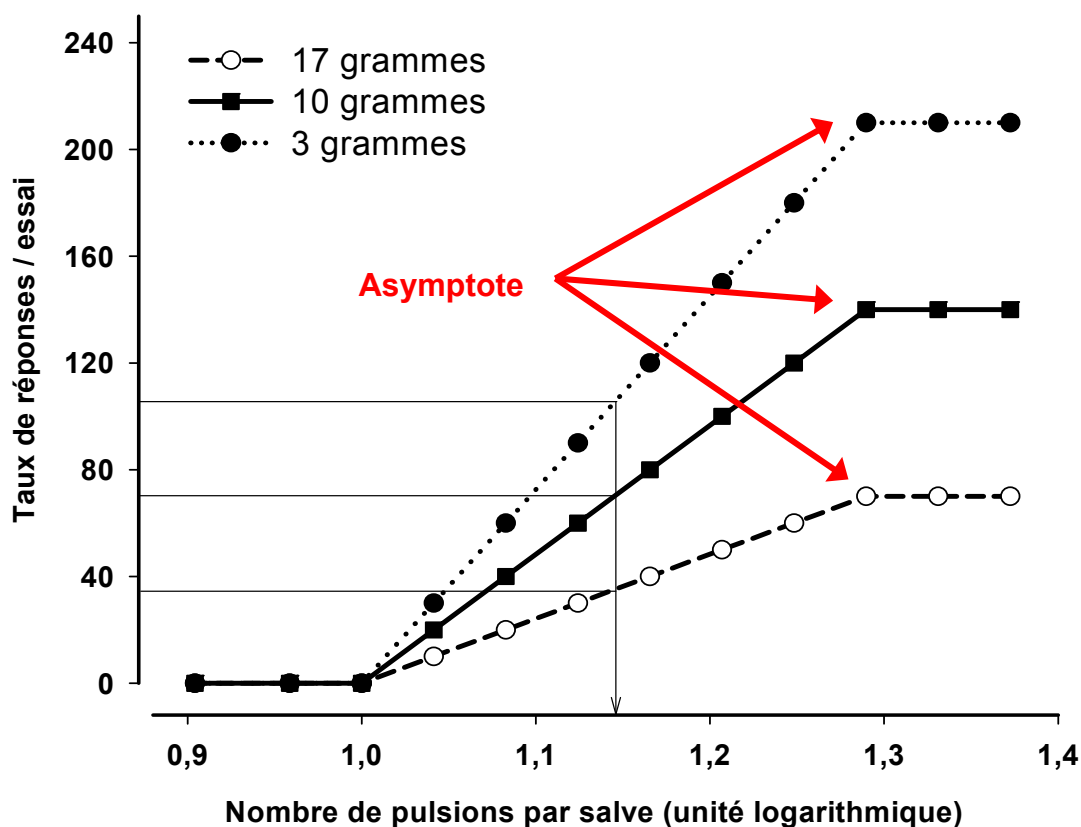


Figure 6. Exemple des changements observés dans la forme de la courbe F/C selon le modèle de Edmonds et Gallistel en fonction de l'effort physique requis pour produire la réponse opérante. Lorsque la force requise pour activer le levier passe d'un équivalent de 10 (carrés pleins) à 3 (cercles pleins) grammes, la courbe se déplace vers le haut. À l'opposé, lorsque la force requise passe d'un équivalent de 10 à 17 grammes (cercles vides), la courbe se déplace vers le bas. Puisque dans les deux cas, le déplacement de la courbe sur l'axe des ordonnées est proportionnel au taux de réponse initial à chaque fréquence de stimulation (carrés pleins), l'indice M50 demeure inchangé.

Ils ont utilisé des rats porteurs d'une électrode de stimulation dans l'hypothalamus latérale (HL) et une allée comprenant un compartiment de départ et un compartiment d'arrivée dans lequel se trouvait un levier : un appui sur le levier activait le stimulateur et permettait à l'animal de recevoir une salve de stimulation. Dans ce paradigme, la variable dépendante est la vitesse à laquelle le rat se déplace du compartiment de départ au compartiment d'arrivée après avoir reçu une salve d'amorce dans le compartiment de départ (*priming stimulation*). Edmonds et Gallistel ont d'abord constaté que la courbe F/C qui décrit la vitesse de déplacement en fonction de la fréquence de stimulation prend une forme quasi-sigmoïdale, comprenant une portion ascendante suivie d'une portion asymptotique, tel que prédit. Ils ont aussi observé que la courbe F/C se déplace sur l'axe des abscisses (fréquence de la stimulation) en fonction de l'intensité des pulsions; la courbe se déplace vers la gauche (vers des fréquences plus faibles) lorsqu'on augmente l'intensité du courant et vers la droite (vers des fréquences plus élevées) lorsqu'on la diminue. Ils ont aussi évalué l'effet de certains traitements pharmacologiques qui ont pour effet d'atténuer le tonus musculaire et montré qu'ils produisent une diminution de la vitesse de déplacement de sorte que la vitesse asymptotique est réduite mais que la valeur de l'indice M50 est peu ou pas altérée (Figure 7), un effet prédit par le modèle. Une quinzaine d'années plus tard, les groupes de Miliareisis (1986) et de Fouriezos (1990) ont réalisé une série d'études visant à déterminer si les conclusions de Edmonds et Gallistel pouvaient s'appliquer aux mesures de l'ASI dans une boîte de Skinner. Tel que prédit par le modèle, ils ont observé que des manipulations qui altèrent l'effort requis pour produire la réponse opérante ont un effet limité sur

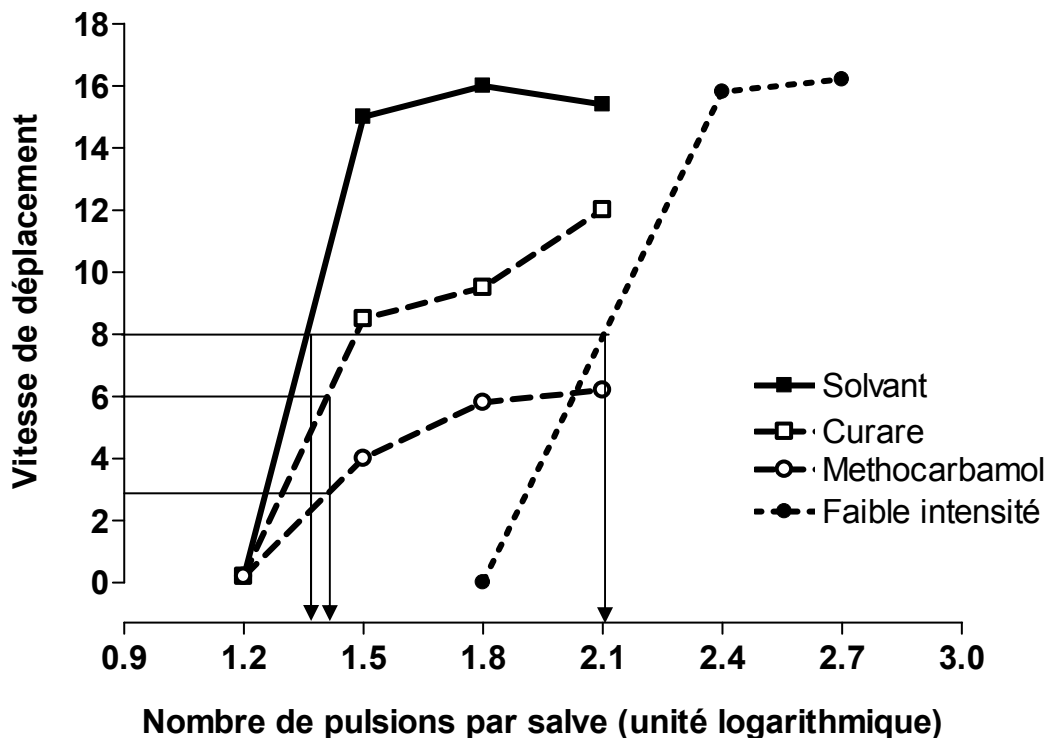


Figure 7. Effets du curare et du méthocarbamol sur la courbe F/C. Dans le paradigme utilisé ici l'animal doit courir le long d'une allée pour atteindre le levier qui une fois actionné déclenche la stimulation intracérébrale. La courbe témoin est illustrée par les carrés pleins. Le curare et le méthocarbamol, deux drogues qui réduisent le tonus musculaire, diminuent la vitesse de déplacement de façon quasi proportionnelle à chacune des fréquences de stimulation; par conséquent l'indice M50 demeure presque inchangé. Par contre, une réduction de l'intensité du courant réduit le nombre de fibres activées par pulsion ce qui se traduit par un déplacement parallèle de la courbe vers la droite et une augmentation de l'indice M50; la vitesse de déplacement maximale demeure toutefois inchangée. Adaptée de Edmonds et Gallistel (1974).

l'indice M50, produisant un déplacement vertical de la courbe F/C et un léger déplacement latéral. Ils sont arrivés aux conclusions suivantes. Si un traitement pharmacologique ou autre manipulation produit une augmentation de l'indice M50 et peu ou pas de changement de la réponse asymptotique, on peut inférer avec confiance que le traitement ou la manipulation a produit une atténuation spécifique de l'efficacité renforçante de la stimulation (récompense). Mais dans le cas où l'on observe une diminution notable de la réponse asymptotique ($> \sim 60\%$) et une augmentation minimale de l'indice M50 ($< 10\%$), il est hasardeux de conclure à une atténuation de l'efficacité renforçante de la stimulation. Ces travaux montrent que l'indice M50 proposé par Edmonds et Gallistel constitue une mesure valide de la récompense; ils permettent d'établir les limites à l'intérieur desquelles son altération (réduction ou augmentation) reflète fidèlement un changement de l'efficacité renforçante de la stimulation, changement résultant d'une action directe sur le circuit nerveux de la récompense. Le paradigme du déplacement de la courbe F/C est maintenant couramment utilisé dans les études d'ASI et c'est celui que nous avons utilisé dans les études qui sont décrites dans cette thèse.

2.3 Études de la localisation et des propriétés physico-chimiques des fibres qui transmettent le signal de la récompense

Les études sur la localisation des fibres nerveuses qui transmettent le signal de récompense (que nous appellerons maintenant *fibres de récompense* pour une raison de style) peuvent être divisées en trois catégories; i) les études de cartographie, ii) les études de lésion et iii) les études métaboliques.

2.3.1 Considérations d'ordre méthodologique

Avant de décrire plus en détail la cartographie de ces fibres nerveuses, il est important de faire une mise au point sur certains aspects méthodologiques. La stimulation électrique étant non sélective, c'est-à-dire qu'elle active tous les éléments nerveux qui se retrouvent à l'intérieur du champ de stimulation supraliminaire dont le point central est la pointe de l'électrode, le comportement d'ASI peut être accompagné d'une ou plusieurs manifestations comportementales. Cette(ces) manifestation(s) peut(vent) avoir un impact plus ou moins grand sur le comportement d'ASI; elle(s) peut(vent) soit l'atténuer ou l'augmenter. Miliareisis et collaborateurs (1982) ont montré que les résultats de cartographie qui ont été obtenus au moyen d'une méthode de stimulation à paramètres fixes sont fortement influencés par ces variables imprévisibles et par conséquent peuvent, selon le site étudié, générer un grand nombre de faux négatifs. Pour pallier à ce problème, ils ont proposé d'utiliser le paradigme du déplacement de la courbe et ont montré qu'il permet d'obtenir une mesure fidèle de la récompense et de réduire le nombre de faux négatifs. Par conséquent, dans les sections qui suivent nous passerons en revue presque exclusivement (sauf dans le cas des études initiales qui sont résumées) les résultats des études de cartographie et de lésion où le paradigme du déplacement de la courbe a été utilisé.

2.3.2 Les études de cartographie

Les études de cartographie ont pour objectif de localiser les sites dans le système nerveux central où la stimulation électrique induit un effet de récompense. Ces études qui ont débuté tôt après la découverte du comportement d'ASI ont révélé

que les sites positifs (site où la stimulation induit l'ASI) s'étendent du télencéphale au tronc cérébral, en passant par le diencephale, le mésencéphale et le cervelet (Figure 8). Yeomans (1989) a estimé que les régions du système nerveux central où l'ASI peut être induit constituent l'équivalent de 20% du volume total du cerveau. Toutefois, cette estimation est basée sur les résultats d'études qui pour la plupart ont utilisé une méthode de stimulation à paramètres fixes; on peut donc émettre l'hypothèse que la valeur proposée par Yeomans est une sous-estimation de la réalité et que le système de récompense est très diffus.

Les résultats des études de cartographie suggèrent que les fibres de récompense occupent une zone continue entre le mésencéphale médian, au niveau antéropostérieur des noyaux raphé dorsal et raphé médian, et l'hypothalamus antérieur, passant par l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et le faisceau médian prosencéphalique (Blander et Wise, 1989; Boye et Rompré, 1996; Forgie and Shizgal 1993; Gratton et Wise, 1983; Rompré and Boye, 1989; Rompré et Miliareisis, 1985). On retrouve également des fibres de récompense dans les noyaux prosencéphaliques antérieurs tels que le noyau accumbens (NAc), le noyau caudé ainsi que dans le cortex préfrontal (CPF) (Bielajew et Trzcińska, 1998; Moody et Frank, 1990; Prado-Alcala et Wise, 1984; Prado-Alcala et coll., 1984; Trzcińska et Bielajew, 1998). Vachon et Miliareisis (1992) ont aussi montré que les fibres de récompense occupent plusieurs régions médo-latérales du thalamus.

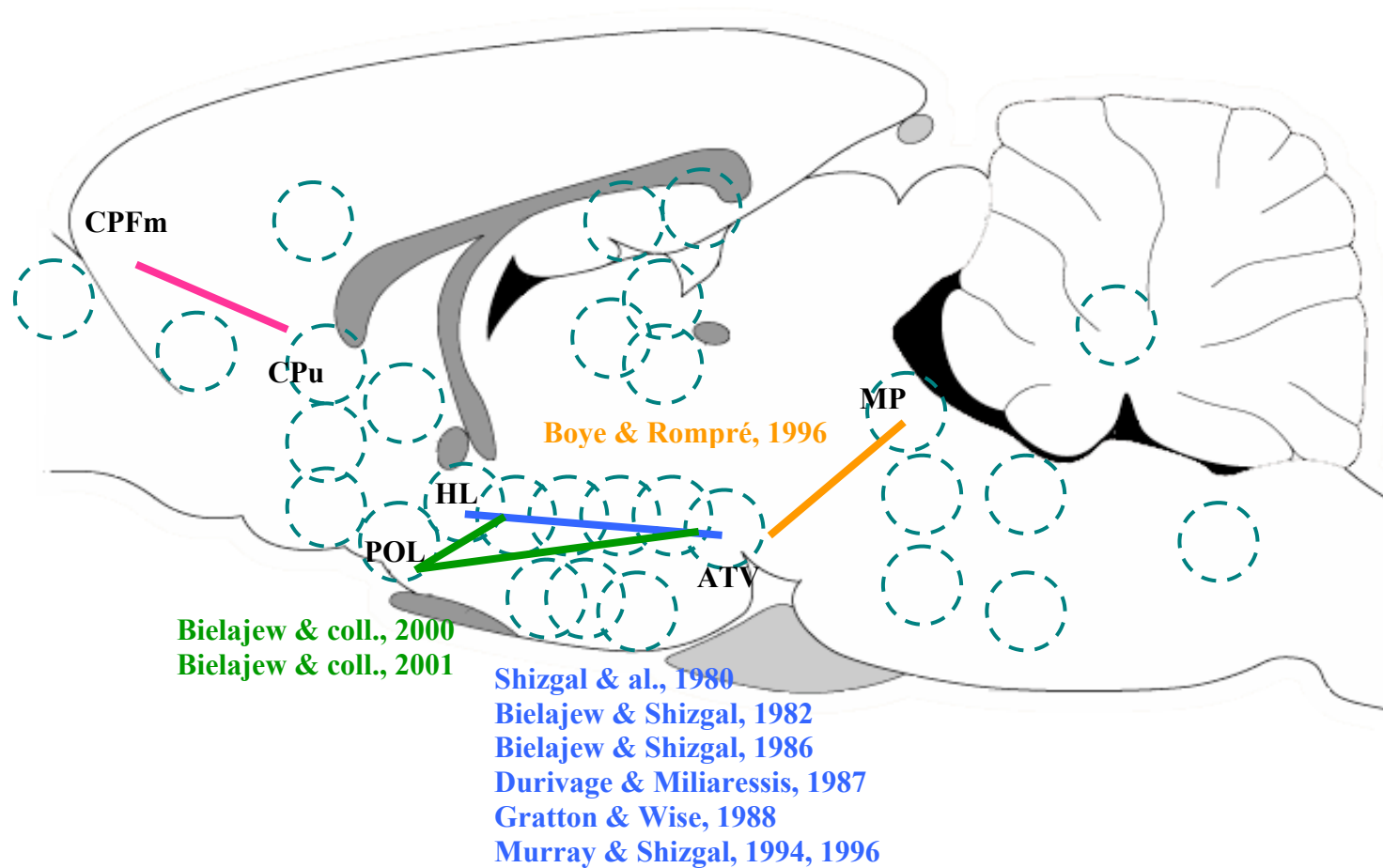


Figure 8. Exemples de sites qui induisent un comportement d'ASI. Les cercles en pointillé dispersés sur le schéma représentent des sites où la stimulation induit un effet de récompense. ATV = aire tegmentaire ventrale; CPFm = cortex préfrontal médian; CPu = caudé/Putamen; HL = hypothalamus latéral; MP = mésencéphale postérieur; POL = aire préoptique latérale.

2.3.3 Les études de lésion

Tel que mentionné précédemment, les résultats des études de cartographie ont révélé un continuum de sites positifs entre le mésencéphale, le diencephale et le prosencéphale. Ceci permet d'émettre l'hypothèse de l'existence d'un circuit unique de fibres de récompenses qui relie l'ensemble de ces régions ou de plusieurs circuits inhérents à chacune des régions mais fonctionnellement reliés l'un avec l'autre. Une des méthodes utilisées pour tester chacune de ces hypothèses est la méthode de lésions. Cette méthode consiste à induire un comportement d'ASI par la stimulation d'un site et d'étudier l'impact d'une lésion d'un site distant, connu pour contenir des fibres de récompenses, sur ce comportement d'ASI. Diverses méthodes ont été employées pour effectuer des lésions parmi lesquelles on retrouve les lésions mécaniques, électrolytiques et les lésions chimiques.

Un grand nombre d'études ont été réalisées chez des animaux porteurs d'une électrode de stimulation dans le faisceau médian prosencéphalique (FMP). Les études de cartographie ont montré que la stimulation électrique du FMP, entre l'ATV et l'hypothalamus antérieur induit un comportement d'ASI peu contaminé par d'autres effets comportementaux. Il s'agit d'une voie nerveuse qui comprend plus d'une cinquantaine de types de fibres de passage ascendantes et descendantes qui relie principalement des régions du prosencéphale à celles du mésencéphale (Figure 9) dont le CPF, le NAc, l'ATV, le noyau du raphé dorsal et d'autres régions caudales tel que le noyau pédunculo-pontin tegmentaire (PPTg). Une grande inconsistance ressort des études dans lesquelles une lésion a été effectuée au niveau d'une région dont les efférences et/ou les afférences font partie du FMP ou au niveau du FMP lui-même. En effet, la destruction des structures du prosencéphale par des lésions

mécaniques (Stellar et coll., 1982), du septum, de la bande diagonale et de l'aire préoptique antérieure (Waraczynski, 1988), par des lésions électrolytiques ou excitotoxiques de l'amygdale (Bielajew et coll., 2002), du noyau hypothalamique dorsomédian (Waraczynski et coll., 1992), de l'hypothalamus latéral (HL) (Stellar et coll., 1991; Simmons et coll., 1998; Sprick et coll., 1985), du noyau parabrachial (Waraczynski et Shizgal, 1995), du pallidum ventral et de l'ATV (Tehrani et Stellar, 1992), du raphé dorsal et de la substance grise périaqueductale (Waraczynski et coll., 1998), du raphé médian, de la décussation des pédoncules cérébelleux supérieurs ou du noyau interpédonculaire (Waraczynski et coll., 1999) ainsi que des noyaux cholinergiques pontiques (Waraczynski et Perkins, 1998) n'ont peu ou pas d'effet à long terme sur la récompense (indice M50) induite par la stimulation du FMP, lorsque les lésions sont faites du côté ipsilatéral au site d'ASI. Toutefois, certaines études ont rapporté des résultats positifs. Par exemple, Murray et Shizgal (1996) ont effectué des lésions électrolytiques de l'hypothalamus antérieur et observé, chez certains rats, des augmentations persistantes et de grandes amplitudes du seuil de récompense induit par la stimulation du FMP (postérieure à la lésion) et de l'ATV ipsilatéral. À la suite d'une analyse détaillée des résultats des études de lésion, Malette et Miliareisis (1995) ont émis l'hypothèse que le circuit de la récompense est constitué de projections et de liens synaptiques inter-hémisphériques, des caractéristiques qui font en sorte qu'un dommage localisé au niveau ipsilatéral a peu d'impact sur le fonctionnement du circuit. De plus, les auteurs de ces études n'ont pas tenté de vérifier s'il n'existait un lien fonctionnel entre le site de stimulation et le site de lésion.

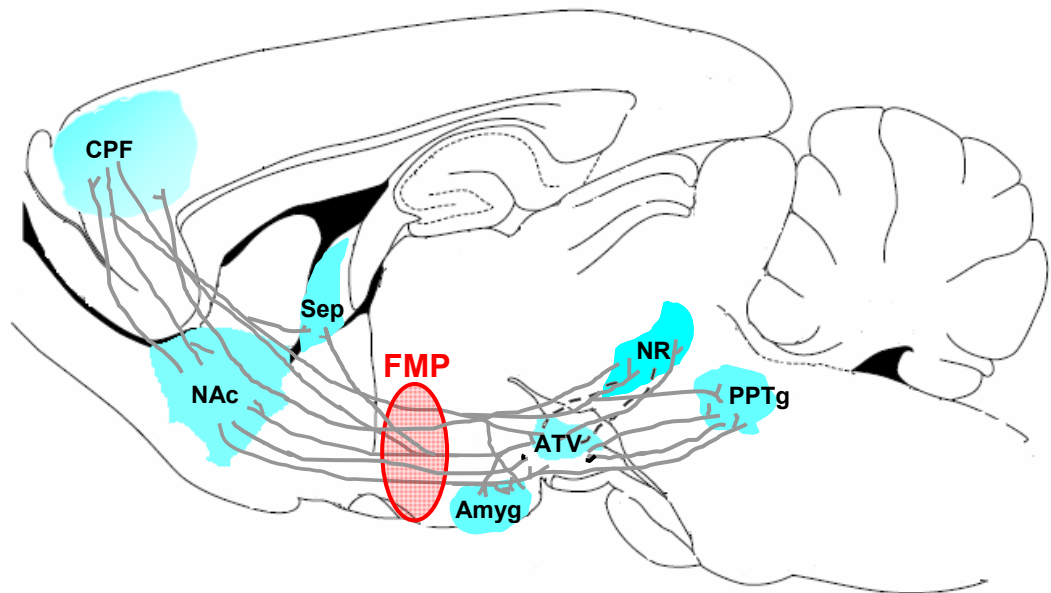


Figure 9. Le faisceau médian prosencéphalique (FMP). Le FMP est une voie neuronale où passent les fibres de passage descendantes et ascendantes qui relient les régions cérébrales antérieures aux régions postérieures. Amyg = amygdale; ATV = aire tegmentaire ventrale; CPF = cortex préfrontal; NAc = noyau accumbens; NR = noyaux du raphé; PPTg = noyau pédonculopontin tegmentaire; Sep = Septum.

Selon Malette et Miliareisis, cela pourrait expliquer le grand nombre de résultats négatifs. Tenant compte de ces limites, ils ont étudié l'effet d'une lésion du FMP au niveau de l'HL sur la stimulation de l'ATV ipsilatéral et contralatéral. Ils ont également utilisé des électrodes de stimulation mobiles et ont effectué au préalable des tests avec la technique de double stimulation. Cette technique permet de déterminer si les fibres de récompense stimulées à un site passent dans le champ de stimulation supraliminaire de l'électrode d'un autre site (voir Shizgal et Murray, 1989 pour l'explication du test de collision). En appliquant ces méthodes, ils ont montré que les fibres de récompense relient des sites inter-hémisphériques. Il est intéressant de noter que malgré cette méthodologie rigoureuse, Malette et Miliareisis n'ont pas eu beaucoup plus de succès que leurs prédécesseurs; c'est-à-dire que les effets atténuateurs des lésions qu'ils ont pratiquées à plusieurs sites ipsi- et contralatéraux à l'électrode de stimulation n'étaient pas très grands et étaient observés chez un petit nombre d'animaux. Ceci suggère que le circuit de la récompense est ramifié, complexe et résilient. Pour Gallistel et collaborateurs (1996) la localisation du site lésé par rapport au site de stimulation sur le plan rostro-caudal est un facteur important. Ils ont donc mesuré l'effet d'une lésion électrolytique ou mécanique sur la récompense induite par la stimulation du FMP lorsqu'elle est pratiquée dans la partie du FMP rostrale ou caudale à l'électrode de stimulation. Cette expérience a montré qu'une lésion rostrale ne change pas l'effet de récompense alors qu'une lésion caudale atténue de manière significative la récompense induite par la stimulation du FMP. Les résultats obtenus par Gallistel et collaborateurs montrent que l'on peut atténuer la récompense induite par la stimulation du FMP et que le signal induit par cette stimulation se propage dans la direction rostro-caudale. Il est intéressant de

noter que le nombre d'animaux présentant un effet atténuateur était, tout comme dans les autres études, très petit et qu'il n'y avait pas de corrélation significative (parmi l'ensemble des animaux) entre l'effet de la lésion, le site de stimulation, le site de lésion, et l'étendue de la lésion.

2.3.3.1 Lésions chimiques

Vers la fin des années 70s, Wise a proposé, sur la base d'un grand nombre d'études pharmacologiques que les neurones dopaminergiques localisés dans l'ATV constituent un important élément du circuit de la récompense (voir Wise, 1978 et section 3.3.1 de cette thèse). Ainsi, Fibiger et collaborateurs (1987) ont étudié l'impact d'une lésion neurochimique des neurones dopaminergiques sur la récompense induite par la stimulation de l'ATV. Il existe en effet une toxine, la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) qui détruit de façon sélective les neurones catécholaminergiques (dopamine (DA) et noradrénaline); il est possible de détruire sélectivement les neurones dopaminergiques en traitant les animaux avec un bloqueur du site de recapture de la noradrénaline. Utilisant cette technique, Fibiger et collaborateurs (1987) ont observé une augmentation du seuil de récompense lorsque l'électrode de stimulation est située du côté ipsilatéral à la lésion mais aucun changement dans les seuils de récompense lorsque l'électrode de stimulation se trouve du côté contralatéral. Ces observations indiquent donc que les neurones dopaminergiques constituent des éléments importants du circuit de récompense. Puisque ces lésions ont atténué que partiellement l'effet de récompense, on peut émettre l'hypothèse que d'autres types de neurones, non sensibles à cette toxine sont impliqués. Colle et Wise (1987) se sont aussi intéressés au rôle de la DA dans la

récompense. Mais au lieu d'utiliser la toxine spécifique ils ont plutôt choisi d'effectuer une ablation unilatérale des noyaux du système limbique qui reçoivent une innervation dopaminergique issue des neurones de l'ATV, soit le cortex frontal, le striatum dorsal, le NAc, le septum et le tubercule olfactif. Ils ont observé une augmentation des seuils de récompense d'environ 30% lorsque l'électrode de stimulation se trouvait du côté ipsilatéral à l'ablation; fait intéressant, la grandeur de l'effet atténuateur était proportionnelle à la taille de la lésion (du tissu prélevé). Aussi, ils ont observé une disparition de l'effet après quelques semaines, ce qui suggère que le circuit de récompense est résilient, voire plastique, et lorsque lésé, enclenche des mécanismes compensatoires qui permettent de rétablir un niveau fonctionnel de base. Cette caractéristique pourrait expliquer les résultats obtenus au moyen d'autres types de lésion (voir ci-haut).

2.3.4 Les études métaboliques

Les études métaboliques sont complémentaires aux études de cartographie et de lésions. Elles permettent d'identifier les régions du cerveau qui sont activées par la stimulation électrique. Une des techniques utilisées pour mesurer l'activité métabolique des cellules est la technique de 2-déoxyglucose (2-DG), une technique qui est également utilisée chez l'humain. Elle consiste à administrer à des rats du 2-DG radio-marqué et de mesurer sa concentration dans différentes régions du cerveau au moyen de la technique d'autoradiographie. Le 2-DG est un sucre analogue au glucose, le carburant des cellules nerveuses; plus une cellule est active plus elle consomme du glucose. On s'attend donc que les cellules activées contiennent une plus grande quantité de 2-DG radio-marqué que les cellules non-activées ou inhibées

à un temps donné. Cette technique a donc été utilisée afin d'identifier les régions activées par la récompense induite par la stimulation du FMP et de l'ATV. Yadin et collaborateurs (1983) ont montré qu'il y a un chevauchement des structures activées par la stimulation du FMP antérieur et postérieur. Cependant, les structures qui présentent une augmentation de l'utilisation du glucose suite à la récompense induite par la stimulation du CPF médian sont différentes de celles activées par la stimulation du FMP. Ces données suggèrent que les circuits neuronaux activés par la stimulation du FMP et du CPF sont indépendants et que différents substrats neuronaux contribuent à la récompense induite par la stimulation de chacun de ces sites. En accord avec les travaux de Yadin et collaborateurs, une autre étude a montré que la stimulation de l'ATV induit une activation spécifique et non diffuse de certaines régions cérébrales (Esposito et coll., 1984). En effet, le niveau d'activité métabolique, tel que mesuré à l'aide de la technique du 2-DG montre une augmentation de l'utilisation du glucose dans l'ATV, la substance noire (SN) pars compacta (SNc), les fibres ascendantes du FMP qui projettent vers la bande diagonale de Broca et l'aire préoptique, ainsi que dans certaines aires de projection rostrales à l'ATV dont le NAc, le septum latéral, l'hippocampe et le noyau du thalamus médiodorsal. Esposito et collaborateurs ont également observé une augmentation de l'activité métabolique dans le raphé dorsal, le PPTg, le noyau parabrachial médial et le locus coeruleus, des régions caudales au site de stimulation ainsi que dans des aires sensori-motrices dont le noyau caudé, le cortex somatosensoriel et le cortex moteur.

Gallistel (1986) a utilisé cette méthode afin de déterminer si les neurones dopaminergiques sont activés par la stimulation renforçante du FMP. Il a comparé le niveau d'activation métabolique induit par la stimulation du FMP à celui induit par

des drogues qui atténuent (pimozide) ou augmentent (amphétamine) l'effet de récompense. Tel qu'attendu, le pimozide et l'amphétamine ont respectivement produit une augmentation et une diminution de 2-DG dans le NAc et le noyau caudé (régions qui reçoivent une innervation dopaminergique); le pimozide et l'amphétamine induisant une augmentation et une atténuation du taux de décharge des cellules à DA (voir chapitre 3 sur la DA). Pour ce qui est du comportement d'ASI, Gallistel n'a observé aucune variation de l'activité métabolique. Ces résultats montrent que la technique du 2-DG est suffisamment sensible pour détecter un changement dans l'activité métabolique des cellules qui reçoivent une innervation dopaminergique; ils vont à l'encontre de l'hypothèse d'une activation dopaminergique par la stimulation renforçante du FMP. Une autre technique utilisée pour étudier les substrats neuronaux impliqués dans le comportement d'ASI est le métabolisme oxydatif produit par l'action du cytochrome oxydase. Tout comme la technique de 2-DG, elle est basée sur le postulat qu'une augmentation de l'activité cellulaire génère une augmentation du métabolisme cellulaire, donc oxydatif, un effet détectable par la technique de radio marquage. Bielajew (1991) a utilisé cette technique afin de détecter une augmentation de l'activité métabolique après l'ASI du FMP. Ses résultats sont similaires à ceux obtenus avec la technique de 2-DG et ne permettent pas de conclure que la récompense augmente l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV.

Les études mentionnées ci-haut ont identifié des circuits et régions cérébrales activés dans le comportement d'ASI, néanmoins, elles ne permettent pas de séparer les régions cérébrales impliquées dans la récompense de celles impliquées dans l'augmentation de l'activité locomotrice induite par la stimulation. Par ailleurs, il est

à noter que la stimulation non-contingente induit peu ou pas de récompense et peut même devenir aversive. En effet, il a été montré que des rats qui, auparavant, appuyaient sur un levier afin d'obtenir une stimulation électrique, apprenaient à effectuer cette réponse opérante pour éviter de recevoir la même stimulation lorsque celle-ci leur était administrée de manière non-contingente (Steiner et coll., 1969). Afin de pouvoir cerner les régions spécifiquement impliquées dans la récompense, Porrino et collaborateurs (1984) ont mesuré l'activité métabolique (technique du 2-DG) chez trois groupes de rats. Pour le premier groupe (autostimulation intracérébrale; ASI) la stimulation de l'ATV était contingente à la production de la réponse opérante (appui sur un levier), pour le second groupe (stimulation administrée par l'expérimentateur; SAE), la stimulation était non-contingente et pour le troisième groupe (non stimulé; NS) les rats pouvaient se déplacer librement dans l'enceinte de test mais ne recevaient pas de stimulation. Les résultats montrent que le patron d'activation métabolique des groupes ASI et SAE diffèrent; i) certaines régions démontrent une augmentation de l'activité métabolique seulement dans le groupe ASI (le NAc, le CPF médian, le noyau parabrachial médian et le locus coeruleus, ii) d'autres régions présentent une augmentation de l'utilisation du glucose dans les deux groupes mais ces régions sont activées de manière bilatérale dans le groupe ASI tandis qu'elle présente une activité métabolique accrue que dans l'hémisphère ipsilatéral à l'électrode de stimulation pour le groupe SAE. L'étude de Porrino et collaborateurs met en évidence la contribution de certaines structures cérébrales, telles que le NAc et le CPF médian, qui sont spécifiquement activées dans des comportements dirigés vers un but, dont le comportement d'ASI.

2.3.4.1 Les études d'activité cellulaire.

Les techniques qui mesurent la consommation de 2-DG ou l'activité du cytochrome oxydase permettent de déterminer les régions activées directement ou indirectement par la stimulation électrique; toutefois elles présentent une faible résolution spatiale (Sharp et coll., 1993). Une autre technique permet une mesure de l'activité cellulaire plus précise et ce, à l'aide d'un anticorps marqué qui lie la protéine nucléaire Fos (Sharp et coll., 1993); la production de cette protéine résulterait d'une augmentation de l'activité de la cellule. À l'aide de cette technique, des études ont montré que la stimulation FMP induit une augmentation du nombre de cellules qui expriment Fos, entre autres dans l'ATV, la SNc, le NAc, le CPF, le septum latéral, le noyau de la strie terminale, la substantia innominata, le PPTg, le HL et l'aire préoptique (Arvanitogiannis et coll., 1997, 2000; Flores et coll., 1997; Hunt et McGregor 2002; Nakahara et coll., 1999). Plus récemment, Marcangione et Rompré (2008) ont montré que l'ASI est corrélé avec une augmentation de l'activité cellulaire principalement dans les portions rostrales et caudales de l'ATV. Ils ont également montré que l'activité cellulaire dans l'ATV, la substance noire, le noyau de la strie terminale et le noyau accumbens est dépendante de l'efficacité renforçante de la stimulation. Ces résultats appuient l'hypothèse d'un rôle des neurones de l'ATV et de la SN ainsi que des régions qui reçoivent leurs afférences dans la récompense.

2.3.5 Les études psychophysiques

Une autre approche utilisée afin de caractériser et identifier le circuit de la récompense est la technique de double pulsion. Elle permet d'identifier les propriétés biophysiques (périodes réfractaires, vitesse de conduction et direction de propagation

du signal) des fibres qui sont directement stimulées à la pointe de l'électrode. Par ailleurs, puisque les fibres dopaminergiques ascendantes font partie des éléments nerveux qui constituent le FMP, ces études ont, entre autres, été utilisées afin de déterminer si la stimulation du FMP activait directement les fibres dopaminergiques qui sont des fibres ascendantes qui projettent vers des régions rostrales au FMP. Sommairement, ces études ont montré que les fibres de récompense du FMP directement activées par la stimulation électrique possèdent de courtes périodes réfractaires (0,4-1,2 msec; Bielajew et Sizgal, 1980; Bielajew et Shizgal, 1982; Yeomans et Davis, 1975; Yeomans, 1979; Yeomans et coll., 1979) et une vitesse de conduction du signal se situant entre 2-8 m/sec (Bielajew et Shizgal, 1982; Shizgal et coll., 1980). Il est possible d'inférer, sur la base de ces données, que les fibres directement activées par la stimulation électrique sont des axones myélinisés et de petit diamètre (0,5-2 μm). De plus, sur la base de leurs propriétés biophysiques, il est possible d'inférer que ces axones ne sont pas issus des neurones monoaminergiques (sérotonine (5-HT), DA ou noradrénaline). Les études anatomiques et électrophysiologiques ont montré que les axones des neurones monoaminergiques ont un petit diamètre, ne sont pas myélinisés, et possèdent des périodes réfractaires beaucoup plus longues (> 1,5 msec) ainsi qu'une vitesse de conduction du signal beaucoup plus lente (<0,5 m/sec, voir Gallistel et coll., 1981). Bielajew et Shizgal (1982, 1986) ont aussi montré que le signal de récompense induit par la stimulation du FMP se propage dans le sens rostro-caudal, il ne peut donc être transmis par les neurones dopaminergiques puisque ceux-ci projettent dans la direction opposée. Cette dernière observation concorde avec l'étude de lésion de Gallistel et collaborateurs (1996) mentionnée précédemment.

Sur la base des observations que i) les neurones à dopamine ne sont pas directement activés, que ii) le PPTg reçoit des afférences provenant du HL (Steininger et coll., 1992) et que iii) les neurones cholinergiques du PPTg envoient des projections à l'ATV (Oakman et coll., 1995), Yeomans et collaborateurs (1993) ont proposé que les fibres cholinergiques provenant du PPTg joueraient un rôle dans la récompense induite par la stimulation du FMP. En appuie à cette hypothèse, ils ont montré que l'infusion d'un agoniste muscarinique dans le PPTg, qui inhibe les neurones cholinergiques, induit une augmentation de l'indice M50 tandis que l'application d'un antagoniste muscarinique, qui désinhibe les neurones cholinergiques, réduit l'indice M50 (Yeomans et coll., 1993). De plus, l'injection d'antagonistes des récepteurs cholinergiques nicotinique et muscarinique dans l'ATV augmentent l'indice M50 (Kofman et coll., 1990; Yeomans et coll., 1985; Yeomans et Batista, 1997).

En résumé, les animaux apprennent à produire une réponse opérante afin de recevoir une salve de stimulation électrique et cela dans un grand nombre de sites dans le cerveau. Les études au moyen de diverses techniques montrent que le circuit de la récompense passe par le FMP et que ce circuit est constitué des fibres myélinisées qui transmettent le signal de la récompense dans le sens rostro-caudal. Les évidences empiriques accumulées à ce jour suggèrent également que les fibres dopaminergiques ascendantes ne sont pas directement activées par la stimulation électrique mais qu'elles participent probablement au phénomène de la récompense. Pour expliquer le rôle de la DA dans la récompense induite par la stimulation du FMP, deux modèles ont été proposés. Un premier modèle suggère que les cellules dopaminergiques représentent une seconde étape du circuit de la récompense (Wise,

1978). Selon ce modèle, les fibres directement activées par l'électrode activeraient par voie monosynaptique les cellules dopaminergiques de l'ATV et ces dernières transmettraient à leur tour le signal de récompense. Cependant, ce modèle ne reçoit pas un support empirique rigoureux. Un second modèle suggère que les cellules dopaminergiques sont activées par voies trans-synaptiques. Par exemple, les fibres du FMP directement activées par la stimulation activeraient, à leur tour, les cellules de l'ATV dont les cellules à DA (Yeomans et coll., 1993). Le modèle d'activation des neurones à DA par voies trans-synaptiques suggère également que la DA joue un rôle de modulateur du signal de récompense; ce neurotransmetteur ne transmet pas le signal en seconde étape mais facilite plutôt la transmission du signal de récompense (Gallistel, 1986). Ce second modèle est attrayant puisque qu'il permet de réconcilier les résultats des études psychophysiques et métaboliques qui démontrent que les neurones dopaminergiques ne sont pas directement activés par la stimulation électrique avec les études pharmacologiques qui montrent que les drogues qui altèrent la neurotransmission dopaminergique altèrent la récompense (voir section suivante).

3. LA DOPAMINE

La DA est un neurotransmetteur découvert par Arvid Carlsson en 1958 et qui fait parti de la famille des catécholamines, un sous-groupe des monoamines qui comprend également la noradrénaline (NA) et l'adrénaline; ces molécules sont constituées d'un noyau aromatisé et d'un groupe aminé (Carlsson et coll., 1958). La première étape de la synthèse de DA (Figure 10) est la transformation de l'acide aminé, l-tyrosine, en 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) par la tyrosine hydroxylase (TH). Cette étape est cruciale pour la synthèse de DA car c'est le niveau d'activité de la TH qui limite la production de la DA. La L-DOPA subit ensuite une décarboxylation par la L-DOPA décarboxylase ce qui résulte en la formation de DA. Une fois synthétisée, le devenir de la DA peut emprunter plusieurs voies, elle peut être i) transportée à l'intérieur des vésicules cytoplasmiques par un transporteur vésiculaire monoaminergique, ce qui permet sa libération synaptique selon le mécanisme d'exocytose classique et prévient sa dégradation; ii) transformée en noradrénaline par la dopamine-beta-hydroxylase; iii) métabolisée. Une fois libérée dans la fente synaptique, la DA peut soit se fixer aux récepteurs dopaminergiques synaptiques, soit être recapturée dans le cytoplasme en se liant au transporteur membranaire de recapture (DAT) ou être métabolisée. La dégradation de la DA se fait par l'action de deux enzymes, la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (Figure 11). Lorsque métabolisée, la DA est principalement transformée en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et en 3-Méthoxytyramine (3-MT) puis les métabolites subissent eux-mêmes une

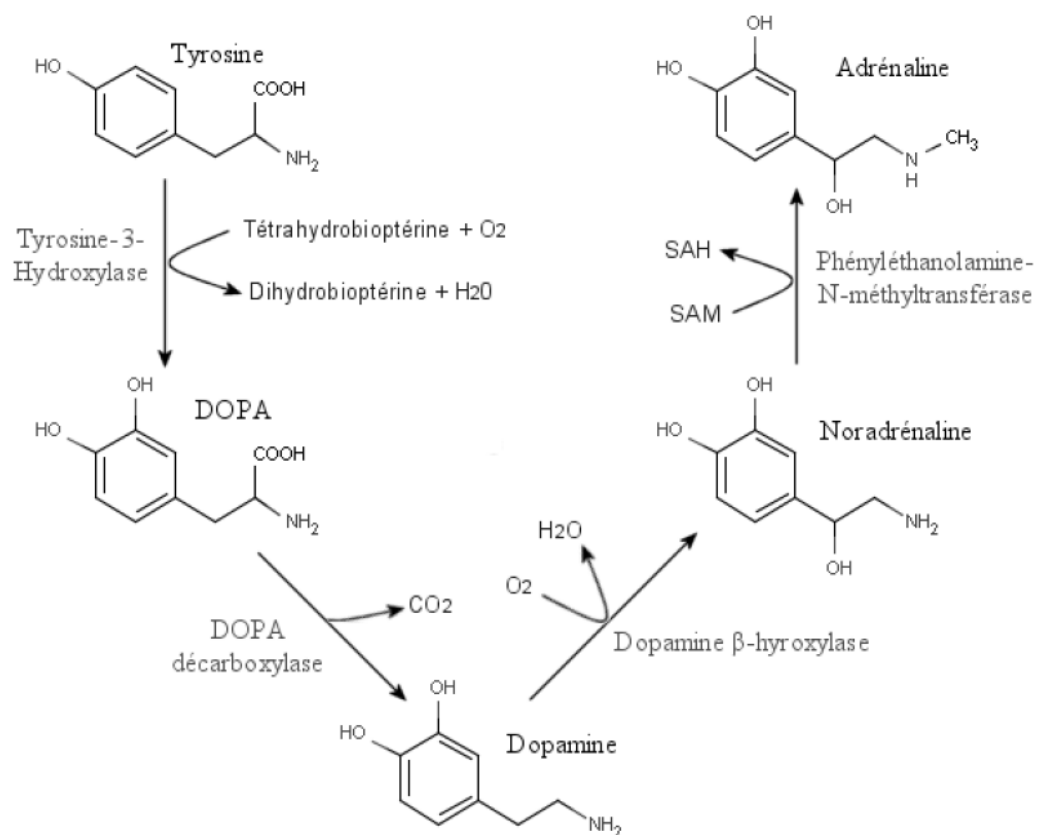


Figure 10. Voie de synthèse de la dopamine.

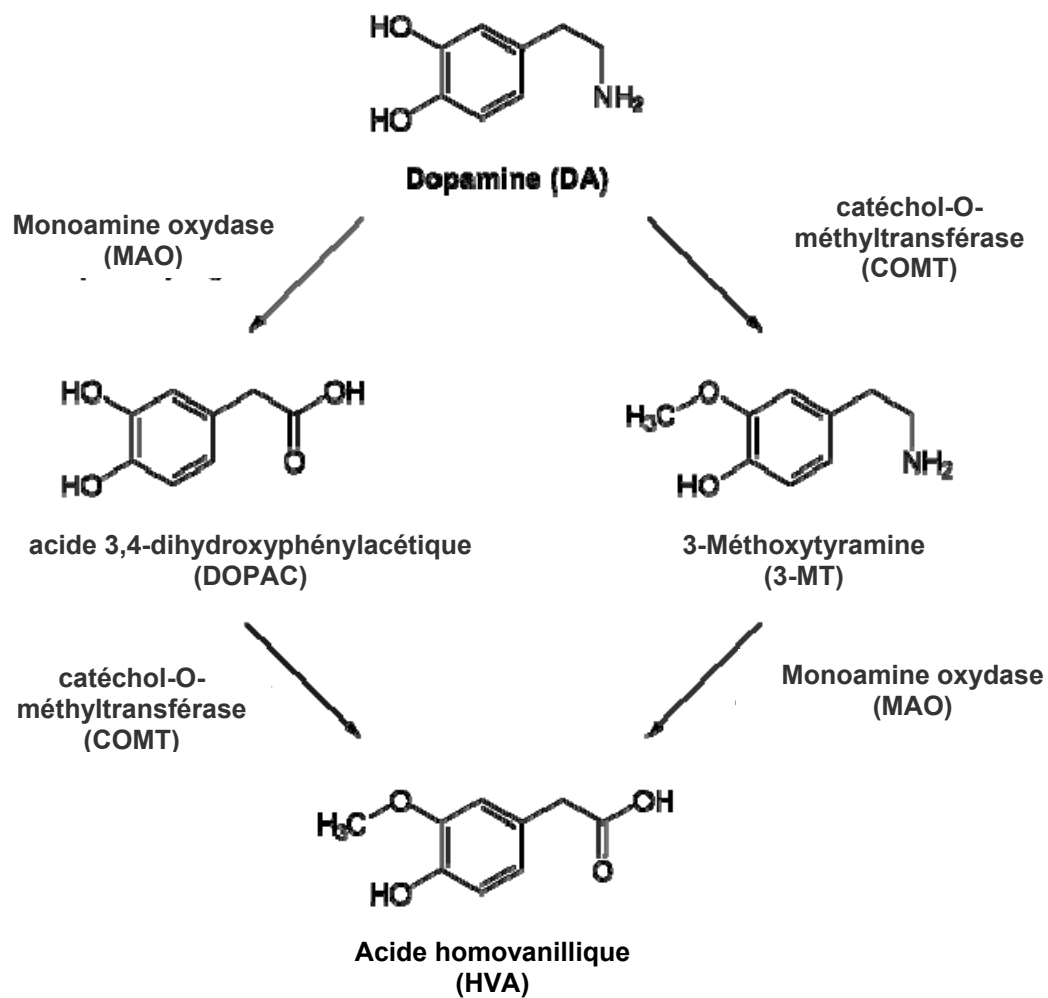


Figure 11. Voies de dégradation de la dopamine.

transformation dont le principal métabolite secondaire est l'acide homovanillique (HVA).

La concentration extracellulaire de DA est limitée par une protéine synaptique qui fixe la DA afin de la retourner dans le cytoplasme. Certaines molécules, telles que la cocaïne et le GBR-12909, augmentent la concentration extracellulaire de DA en bloquant le DAT. La concentration extracellulaire de DA peut également être augmentée par des molécules, telles que la dextro-amphétamine (d-amphétamine), qui fixent les transporteurs vésiculaires et le DAT et produisent le transport inverse, c'est-à-dire qu'en liant soit les transporteurs vésiculaires, soit le DAT, elles libèrent la DA emmagasinée dans les vésicules ce qui augmente sa concentration cytoplasmique et induit l'exocytose de la DA cytoplasmique. La neurotransmission dopaminergique peut aussi être facilitée à l'aide de molécules qui inhibent l'action de la MAO et préviennent ainsi la dégradation de la DA.

3.1 Les récepteurs à dopamine

Jusqu'à présent, cinq récepteurs à DA ont été clonés, soit les récepteurs D1 à D5. Ces récepteurs font parti de la classe de récepteurs à sept passages transmembranaires couplés aux protéines G et se divisent en deux grandes familles; la famille des récepteurs de type D1 qui comprend les récepteurs D1 et D5 et la famille des récepteurs de type D2 qui inclut les sous-types D2, D3 et D4 (Tableau 1). Les récepteurs de la première famille sont positivement couplés à l'adénylate cyclase via la protéine Gs et ce faisant, ils augmentent la concentration plasmatique d'AMPc et active la protéine kinase A. À l'opposé, les récepteurs de type 2 régulent négativement l'adénylate cyclase via la protéine Gi/o ce qui se traduit par une

diminution de la production d'AMPc et par conséquent, une diminution de l'activation de la protéine Kinase A (voir Missale et coll., 1998). De plus, l'activation des récepteurs de la famille D2 produit l'ouverture des canaux potassiques à rectification entrante activés par les protéines G (GIRK) (voir Missale et coll., 1998).

En plus d'être localisés sur les neurones recevant une innervation dopaminergique comme les récepteurs D1, D3, D4 et D5, les récepteurs D2 se trouvent également exprimés sur le corps cellulaire, les dendrites et les terminaisons des neurones à DA; cette particularité leur confère le statut d'autorécepteur. – Afin de simplifier la lecture, les récepteurs D2 exprimés sur les neurones qui font synapse avec les cellules à DA seront désignés comme étant des récepteurs post-synaptiques tandis que le terme pré-synaptique sera employé lorsqu'il sera question des autorécepteurs D2 exprimés sur les cellules à DA. – Au niveau des corps cellulaires et des dendrites, les récepteurs D2 ont pour fonction de réguler négativement le taux de décharge des cellules à DA. Par exemple, l'application d'agonistes dopaminergiques indirectes et de molécules qui agissent comme agoniste aux récepteurs D2 au niveau des corps cellulaires et des dendrites produisent une diminution du taux de décharge (Lacey et coll., 1987; Lehmann et coll., 1983). À l'inverse, les molécules qui bloquent l'activation des récepteurs D2 augmentent le taux de décharge des cellules à DA (Bowery et coll., 1994; Bunney et coll., 1973; Pucak et Grace, 1996).

	Protéines G couplées	Transduction du signal intracellulaire	Distribution
Récepteurs de type D1			
D1	Gs	↑AMPc ↑PLC ↑Ca ²⁺	cortex cérébral, noyau caudé / putamen, noyau accumbens, tubercule olfactif, amygdale
D5	Gs	↑AMPc	hippocampe, hypothalamus
Récepteurs de type D2			
D2 _S /D2 _L	Gi/o	↓AMPc ↑GIRK ↓Ca ²⁺ ↑AA	cortex cérébral, noyau caudé / putamen, noyau accumbens, tubercule olfactif, amygdale, hippocampe, substance noire, aire tegmentaire ventrale
D3	Gi/o	↓AMPc	îles de Calleja, tubercule olfactif, noyau accumbens
D4	Gi/o	↓AMPc	cortex cérébral, amygdale, hippocampe, hypothalamus

Tableau 1. Propriétés des récepteurs à dopamine. AA = acide arachidonique; AMPc = adénosine monophosphate cyclique; GIRK = canaux potassiques à rectification entrante activés par les protéines G; PLC = phospholipase C

Au niveau des terminaisons dopaminergiques, les récepteurs D2 régulent négativement la synthèse et la libération de DA. De fait, des études de microdialyse ont montré que l'administration de DA ou d'un agoniste des récepteurs D2 diminue la concentration extracellulaire de DA ce qui est interprété comme une diminution de la libération de DA (Bull et Sheehan, 1991; Kalivas et Duffy, 1991). À l'inverse, le blocage des récepteurs D2 par un antagoniste sélectif induit une augmentation de la concentration synaptique de DA (Pehek et Yamamoto, 1994; Waters et coll., 1994; Moghaddam et Bunney, 1990).

3.2 Le système dopaminergique mésencéphalique

Dans le système nerveux central, il existe 17 noyaux, identifiés de A1 à A17, dans lesquels des cellules contenant de la DA ont été identifiées; les groupes de neurones A1 à A12 s'étalent de la medulla oblongata à l'hypothalamus (Dahlström et Fuxe, 1964), quant aux noyaux A13 à A17, ils sont localisés dans le diencephale, le bulbe olfactif et la rétine (Hökfelt et coll., 1984). Bien que les noyaux A1 à A7 contiennent de la DA, les neurones localisés dans ces régions sont noradrénergiques. Des autres noyaux, originent plusieurs voies dopaminergiques, dont les principales sont la voie mésostriée (A9), les voies mésocorticale et mésolimbique (A10) ainsi que la voie tubéro-infundibulaire (A12). Dans la région rétro-rubrale, ou aire A8 (postérieure au noyau rouge), les neurones à DA projettent en parti dans le striatum dorsal et constituent ainsi une portion de la voie mésostriée alors que les autres neurones à DA projettent vers les aires corticales en passant par la voie mésocorticale. Étant donné que ce sont les neurones dopaminergique des noyaux A8-10 qui semblent constituer des éléments importants (ou pertinents) du circuit de la

récompense, je limiterai la description à la voie mésostriée dont l'origine se situe dans la SNc et aux voies mésocorticale et mésolimbique qui prennent naissance dans l'ATV. À elles-seules, ces trois voies constituent les principales voies dopaminergiques avec plus de 70% des neurones à DA retrouvés dans le système nerveux central (voir Björklund et Dunnett, 2007).

3.2.1 La substance noire

La SN, qui est située dans le mésencéphale ventral et plus précisément de manière dorsomédiale au pédoncule cérébral et postérieur au noyau sous-thalamique, doit son nom à son apparence particulièrement noire due à la présence de mélanine dans les cellules dopaminergiques humaines (Dahlström et Fuxe, 1964). La SN se divise en deux principales parties : la SNc, une région riche en neurones qui expriment la TH et la SN pars reticularis (SNr), une région principalement peuplée de cellules qui contiennent l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (Gonzalez-Hernandez et Rodriguez, 2000). La SN jouant principalement un rôle dans le contrôle sensori-moteur (voir section 3.3 sur les fonctions de la DA), elle reçoit des afférences glutamatergiques et GABAergiques des ganglions de la base (le striatum dorsal qui comprend le noyau du caudé et le putamen, le globus pallidus et le noyau sous-thalamique), du cortex prélimbique ainsi que du cortex sensori-moteur (Beckstead, 1979; Jessel et coll., 1978). La SN reçoit également des afférences sérotoninergiques qui proviennent du raphé (Dray et coll., 1978; Imai et coll., 1986; van der Kooy et Kuypers, 1979; van der Kooy et Hattori, 1980), des afférences noradrénergiques du

locus coeruleus (Grenhoff et coll., 1993) ainsi que des afférences cholinergiques qui originent du PPTg (Oakman et coll., 1995).

Les cellules de la SN projettent, entre autres, vers les ganglions de la base, le thalamus, les aires corticales ainsi que vers le raphé, le locus coeruleus et le pedunculo-pontin tegmentaire (Beckstead, 1976; Beckstead et coll., 1979; Loughlin et Fallon, 1984; Parent et coll., 1983).

3.2.2 *L'aire tegmentaire ventrale*

L'ATV, qui a d'abord été identifiée chez l'opossum, se situe dans le mésencéphale ventral, en position postérieure au fasciculus retroflexus médiale à la SN et latérodorsale au noyau interpedunculaire (Tsai, 1925). Elle est définie comme une aire, en opposition à un noyau, puisqu'elle n'est pas clairement délimitée; elle forme un continuum avec la SN. En fait, la distinction entre l'ATV et la SN a été principalement basée selon la topographie de leurs neurones de projection; les cellules de la SN projettent de manière préférentielle vers le striatum dorsal tandis que celles de l'ATV envoient des projections principalement vers le striatum ventrale (voir texte ci-dessous). Jusqu'à récemment l'ATV était divisée en deux compartiments, soit le noyau parabrachialis pigmentosus (PBP) et le noyau paranigralis (PN) (Phillipson, 1979). Cependant, Ikemoto (2007) a proposé une subdivision de l'ATV en quatre parties; en plus du PBP et du PN qui constituent les deux zones dans lesquelles il y a une dense population de cellules qui expriment la TH, il inclut l'aire rétroflexus parafasciculus et la queue du tegmentum ventral, deux régions dont la densité en cellules qui expriment la TH est faible. En plus des cellules à DA, l'ATV est composé de deux autres types de cellules primaires, soit les

cellules GABAergiques qui agissent localement en tant qu'interneurones ou à distance en envoyant des axones de projections (Mugnaini et Oertel, 1985; Olson et Nestler, 2007) et glutamatergiques (Kawano et coll., 2006; Yamaguchi et coll., 2007). Les cellules glutamatergiques ayant été identifiées que récemment, les circuits neuronaux dans lesquels elles sont impliquées ne sont pas identifiés; il n'y a pas encore d'évidences à savoir si ce sont des neurones de projection et/ou des interneurones.

L'ATV reçoit des afférences glutamatergiques principalement du CPF (Beckstead et coll., 1979; Carr et Sesack, 2000), de l'amygdale (Wallace, 1989) et de l'habénula (Matsuda et Fujimura, 1992). Les principales afférences GABAergiques proviennent, quant à elles, du CPF médian (Kaufling et coll., 2009), du NAc (Kalivas, 1993; Walaas et Fonnum, 1980; Yim et Mongenson, 1980), du pallidum ventral (Kalivas 1993; Kaufling et coll., 2009; Zahm, 1989;) ainsi que du septum latéral, du noyau du lit de la strie terminale, de l'habénula latérale et de la bande diagonale de Broca (Kalivas, 1993; Kaufling et coll., 2009). Tout comme la SN, l'ATV est innervée par des fibres sérotoninergiques qui proviennent du raphé (Hervé et coll., 1987; Parent et coll., 1981; Simon et coll., 1979; Vertes, 1992), des fibres noradrénergiques du locus coeruleus (Grenhoff et coll., 1993) ainsi que des fibres cholinergiques provenant du PPTg et du noyau latérodorsal tegmentaire (Oakman et coll., 1995; Omelchenko et Sesack, 2005).

Les afférences dopaminergiques et non-dopaminergiques de l'ATV innervent le NAc, le tubercule olfactif, le septum, l'amygdale ainsi que d'autres régions limbiques (Dahlström et Fuxe, 1964; Swanson, 1982; Ungerstedt, 1971; Van Bockstaele et Pickel, 1995); ces afférences dopaminergiques forment ainsi la dite

voie mésolimbique. D'autres types de cellules à DA innervent le cortex cérébral et en particulier le CPF médian pour former la voie mésocorticale (Lindvall et coll., 1974). Afin d'alléger le texte qui suit, les voies mésolimbique et mésocorticale seront présentées comme formant une seule voie appelée la voie mésocorticolimbique.

3.3 Les fonctions de la dopamine

Dans le système nerveux central, la DA joue un rôle de modulateur dans plusieurs fonctions cognitives et motrices ainsi que dans les comportements d'appétence. Par exemple, la SN fait partie d'un ensemble de structures nommé les ganglions de la base, ou noyaux gris centraux (Figure 12) qui est impliqué dans l'initiation et le contrôle de la motricité et également dans la mémoire procédurale. Lorsqu'un stimulus nouveau ou saillant est perçu par le système sensoriel (par exemple les aires corticales frontale, sensorielle et visuelle, les structures sensori-motrices telles que le colliculus supérieur) il s'ensuit une activation des neurones à DA de la SNc qui projettent vers le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) (voir Redgrave et coll., 2008). La stimulation subséquente des récepteurs D1 et D2 du striatum dorsal induit l'activation de réseaux neuronaux qui facilitent ou inhibent la motricité, selon le cas, afin de maintenir une fluidité de mouvements. Une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc telle qu'observée dans la maladie de Parkinson (Jellinger, 1987), induit des dysfonctions motrices comme des troubles d'initiation du mouvement et des tremblements (pour une revue détaillée de la maladie de Parkinson voir Galvan et Wichmann, 2008).

Pour ce qui est des fonctions cognitives, la DA, via la voie mésocorticolimbique, est impliquée dans l'apprentissage de comportements d'appétence et module l'attention ainsi que les états affectifs positifs tels que le plaisir. De fait, un dysfonctionnement de la voie mésocorticolimbique jouerait un rôle dans les troubles de dépendance aux drogues d'abus, dans la motivation et les émotions ainsi que dans certains symptômes de la schizophrénie tels que les psychoses (voir chapitre 5).

3.3.1. La dopamine, la récompense et l'apprentissage de comportements motivés

Le rôle de la DA dans les comportements d'appétence et le phénomène de récompense a été soulevé par le fait que les drogues, telles que l'amphétamine, la cocaïne, l'héroïne, le cannabis et la nicotine, qui procurent un renforcement positif et qui sont consommées de manière abusive par l'Homme, induisent toutes une augmentation de la neurotransmission dopaminergique. Les animaux de laboratoire apprennent à produire une réponse opérante afin de s'auto-administrer des drogues d'abus par voie intraveineuse ou intracérébrale (Bozarth et Wise, 1981; Hoebel et coll., 1983) et l'administration de composés qui bloquent la neurotransmission dopaminergique ou de toxines qui détruisent les fibres dopaminergiques (par exemple la 6-OHDA) produit une extinction du comportement d'auto-administration (voir Wise et Rompré, 1989). Par exemple, le comportement d'auto-administration de molécules telles que la d-amphétamine et la cocaïne, qui ne sont pas sélectives pour le DAT mais agissent aussi sur les transporteurs membranaires de recapture de la noradrénaline et de la 5-HT, est bloqué par un antagoniste spécifique pour les récepteurs dopaminergiques mais pas par un antagoniste des récepteurs

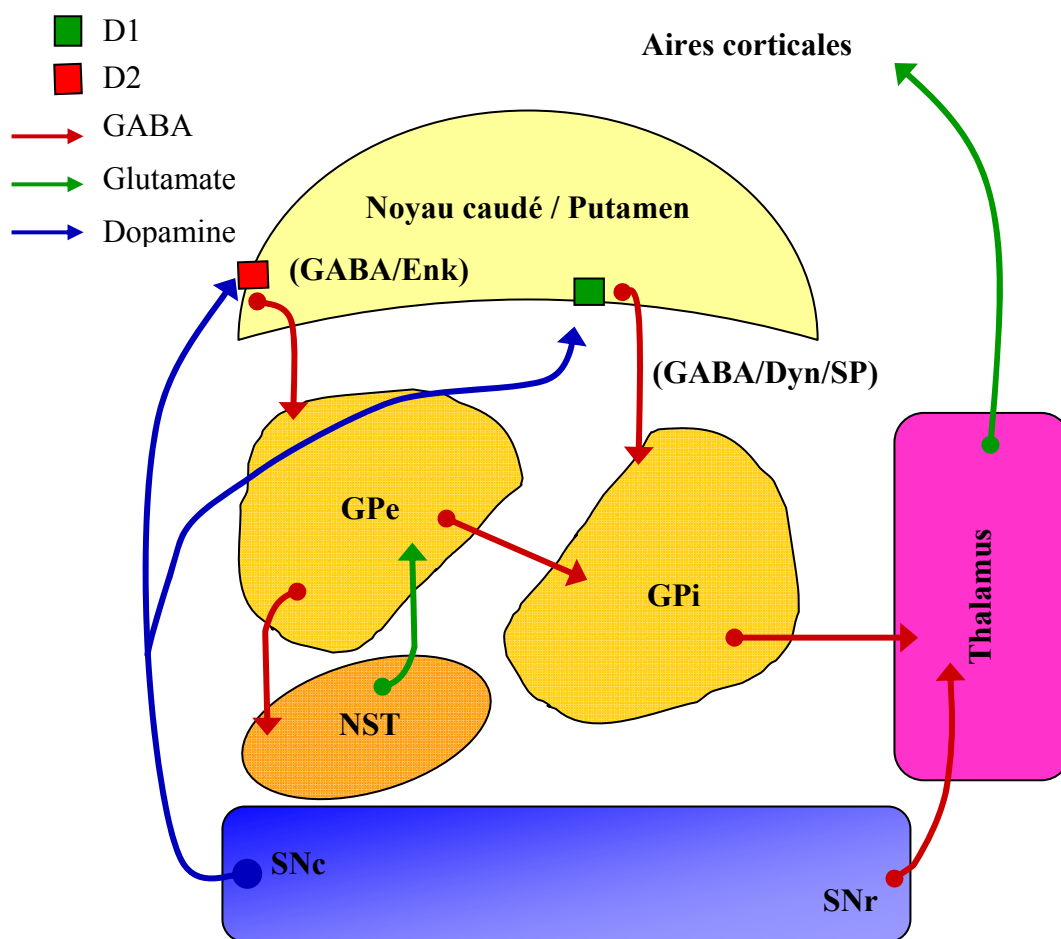


Figure 12. Les ganglions de la base. Les ganglions de la base comprennent quatre structures : le striatum dorsal (noyau caudé/putamen), le globus pallidus (segment externe (GPe) et segment interne (GPi), le noyau sous-thalamique (NST) et la substance noire (SN). Deux grandes voies connectent les ganglions de la base au thalamus. Lorsque les récepteurs D1 sont stimulés par la DA, la voie directe (putamen → GPi → thalamus) est activée. Lorsque les récepteurs D2 sont stimulés, la voie indirecte (putamen → GPe → NST et GPi → thalamus) est activée.

noradrénergiques (De Wit et Wise, 1977; Hoebel et coll., 1983; Risner et Jones, 1980; Yokel et Wise, 1976). Chez le primate, les cellules à DA présentent un taux de décharge plus élevé suite à la présentation d'une solution sucrée ou du jus de fruit en guise de récompense pour la production d'une réponse comportementale correcte (Ljungberg et coll., 1992; Waelti et coll., 2001), ce qui suggère que la DA serait également impliqué dans les comportements d'appétence tel que manger et boire, qui procurent une récompense dite « primaire ».

Outre le fait que les cellules à DA répondent suite à la présentation d'une récompense, les travaux de Schultz et collaborateurs ont démontré que les cellules à DA sont également impliquées dans l'apprentissage de comportements dits « motivés » (voir Schultz, 1998, 2001). Par exemple, dans une expérience de conditionnement opérant, des primates apprennent à toucher une cible sur un écran (réponse opérante; action) suite à la présentation d'une lumière verte et ce, afin de recevoir une solution du jus de fruit comme récompense ou à l'inverse, apprennent à refréner la réponse opérante (non-action) suite à la présentation d'une lumière rouge afin de recevoir la même récompense. À l'aide du paradigme action-non-action similaire à celui exposé ci-dessus, Schultz et Romo (1990) ont montré que lorsque les animaux reçoivent la récompense les cellules à DA présentent un taux de décharge plus élevé et ce indépendamment si l'animal a produit ou pas la réponse opérante, suggérant que c'est la récompense qui induit une augmentation de l'activité électrique des neurones à DA et non la production de la réponse motrice. De plus, les expériences d'action-non-action montrent que la voie mésolimbique est davantage sollicitée lors de la présentation de la récompense que la voie mésostriée, tel qu'inféré par la fait que les cellules du striatum ventral (NAC) sont deux fois plus nombreuses à

répondre à la récompense que celles du striatum dorsal (caudé/putamen) (Apicella et coll., 1991), étayant le rôle de la voie mésolimbique dans le phénomène de récompense. L'étude de Waelti et collaborateurs (2001) a également montré le rôle de la DA dans l'apprentissage d'une association entre un stimulus et une récompense. Dans cette étude, utilisant un paradigme de type conditionnement classique, des primates apprennent à associer un stimulus visuel X à la présentation de jus de fruit et un stimulus visuel Y à l'absence de jus de fruit. Dans cette expérience, lorsque le jus de fruit est donné pour la première fois, les cellules à DA présentent une augmentation du taux de décharge. Cependant après entraînement, les cellules à DA cessent de répondre à la récompense mais commencent à augmenter leur activité électrique suite à la présentation du stimulus visuel X qui lui est associée, mais pas suite à la présentation du stimulus Y. Dans la situation où la présentation du jus de fruit est retardée, l'augmentation du taux de décharge des cellules à DA est amplifiée. Ces dernières observations suggèrent qu'une fois l'association entre le stimulus visuel X et le jus de fruit est établie, les cellules à DA répondent à l'anticipation de la récompense, et non à la récompense en elle-même. Par ailleurs, dans le cas où la récompense anticipée n'est pas obtenue, les cellules dopaminergiques présentent une atténuation de leur niveau d'activité. Si les primates continuent d'être entraînés et qu'à un moment donné, l'expérimentateur donne du jus de fruit également suite à la présentation du stimulus Y, la prochaine fois que les animaux seront exposés aux stimuli X et Y, les cellules à DA déchargeront davantage suite à la présentation du stimulus Y que suite au stimulus X. L'interprétation de ce phénomène est que lorsque les animaux perçoivent le stimulus X, ils savent avec certitude que le jus de fruit suivra, mais lorsque le stimulus Y est présenté, ils sont dans l'incertitude et les

cellules à DA déchargent beaucoup, c'est ce que Schultz nomme la théorie de l'erreur de prédiction (voir Schultz, 1998, 2001). En d'autres mots, la théorie stipule que l'activité électrique des cellules à DA augmente proportionnellement avec le degré d'incertitude de recevoir une récompense.

Plus récemment, Berridge (2007) a proposé que la DA serait non pas impliquée dans l'apprentissage de comportement d'appétence ou dans l'impact hédonique d'une récompense mais plutôt dans la *motivation incitative*, c'est-à-dire dans le processus neuronal qui engendre le désir (*wanting*) et qui motive un individu à agir afin d'obtenir la récompense. Par exemple, en présence d'un stimulus conditionnel pairé à une récompense, la DA serait impliquée dans l'augmentation du désir de recevoir la récompense et donc, entraînerait l'augmentation de la motivation à produire la réponse opérante. La théorie de la motivation dite « incitative » ne peut cependant pas être démontrée à l'aide du paradigme de déplacement de la courbe effectué dans des enceintes de test de Skinner, telles qu'utilisées dans les études présentées dans cette thèse. Cependant, les résultats des études d'ASI effectués au moyen d'une allée (runway) sont en désaccord avec la théorie de Berridge. En effet, le pimozide, un antagoniste dopaminergique, atténue le renforcement, mais pas l'effet de *priming (motivation)* induit par des salves de stimulation non-contingentes (Gallistel et coll., 1982; Wasserman et coll., 1982).

3.3.1.1 La dépendance aux drogues d'abus

L'association américaine de psychiatrie (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), quatrième édition; DSM-IV-Tr) définit la dépendance comme étant « *un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une*

altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative ». Le système dopaminergique et plus précisément la voie mésocorticolimbique jouant un rôle central dans le phénomène de récompense, il a été proposé qu'une dysfonction dans la neurotransmission mésocorticolimbique soit impliquée dans au moins une des trois étapes de la dépendance, c'est-à-dire l'initiation, le maintien et la rechute.

Chez l'animal de laboratoire, l'initiation du comportement d'auto-administration se caractérise par un nombre élevé de prises de drogue dans les premières minutes, puis par la suite, l'animal s'auto-administre la drogue à intervalles réguliers. Ce patron d'auto-administration est fortement corrélé avec la concentration plasmatique de la drogue; dans les premières minutes, l'animal « fait le plein » de drogue afin d'obtenir une concentration plasmatique suffisante pour percevoir un effet de récompense puis dépendamment de la dose et de la vitesse à laquelle la substance est métabolisée, des prises supplémentaires sont nécessaires afin de maintenir l'effet de récompense. Par exemple, lorsqu'un animal s'auto-administre une forte dose de cocaïne, l'intervalle de temps entre chaque prise de drogue est de plus longue durée que celui observé avec une faible dose de cocaïne. De la même manière, l'auto-administration de cocaïne, une drogue dont la demi-vie est de courte durée, se caractérise par un nombre de prises supérieur et un intervalle de temps entre chaque prise inférieur à ce qui est observé lors de l'auto-administration d'héroïne qui présente une vitesse d'élimination lente. Le nombre de prises de drogue ainsi que les intervalles auxquels l'animal s'auto-administre la substance sont fortement corrélés avec la concentration extracellulaire de DA; l'auto-administration de drogue induit une augmentation de la concentration synaptique de DA pouvant atteindre 200-800% par rapport aux niveaux de base dépendamment de la dose, durant le délai suivant la

prise, la concentration extracellulaire DA diminue et il a été montré que c'est au moment où la concentration redescend d'environ 50% que l'animal s'auto-administre la drogue de nouveau (Pettit et Justice, 1989; 1991; Ranaldi et coll., 1999; Wise et coll., 1995).

Toujours à l'aide du modèle d'auto-administration, il a été montré que des animaux ayant quotidiennement accès à une drogue durant plusieurs heures augmentent leur nombre de prise de drogue de jour en jour. En comparaison, des animaux exposés à la drogue qu'une heure par jour maintiennent constante la quantité de drogue administrée (Ahmed et coll., 2002; Kenny et coll., 2006). L'augmentation de l'auto-administration chez les rats exposés à la drogue pendant de longues périodes est expliquée par le développement d'une tolérance aux effets récompensant de la drogue. Au niveau biologique, la tolérance se traduit, entre autres, par une atténuation de la neurotransmission dopaminergique, c'est-à-dire une diminution de la libération de DA (Acquas et Di Chiara, 1992; Hurd et coll., 1990; Mateo et coll., 2005), une diminution de la neurotransmission dopaminergique (Rossetti et coll., 1992) ainsi qu'une désensibilisation des récepteurs de type D2 (Mateo et coll. 2005) ou une altération dans le nombre de récepteurs de type D2 exprimés à la membrane (Bailey et coll., 2008; Nader et coll., 2006).

L'administration chronique d'une drogue d'abus induisant l'atténuation de la neurotransmission dopaminergique, l'animal de laboratoire qui subit un sevrage produit, pour une brève période, un plus haut taux de réponse opérante puis le comportement d'auto-administration cesse. Cependant, si l'animal est de nouveau exposé à la drogue, ou à un stimulus externe associé à cette dernière, l'animal recommence à s'auto-administrer la substance et ce, aux mêmes doses et au même

rythme que précèdent le sevrage; ce phénomène est communément appelé la rechute. Par ailleurs, si la nouvelle exposition à la drogue est précédée d'une période de latence suffisamment longue (au moins 10 jours), un phénomène de sensibilisation se développe. Au niveau comportemental, la sensibilisation s'observe, par exemple, par une augmentation du comportement d'auto-administration et par une augmentation de l'activité locomotrice induite par l'administration de drogue de plus grande amplitude que celle observée lors de la première exposition à la substance (Tran-Nguyen et coll., 1998; Vézina et Stewart, 1989). Au niveau cellulaire, la sensibilisation se traduit entre autres par une plus grande efficacité de la drogue à augmenter la concentration extracellulaire de DA (Robinson et Becker, 1982).

Le développement d'une dépendance aux drogues d'abus, le maintien de la consommation, la rechute et le phénomène de sensibilisation sont des processus beaucoup plus complexes que ce qui a été discuté ci-haut et qui impliquent plusieurs systèmes neuronaux (par exemple l'axe hypothalamique-hypophysaire-adréralien impliqué dans l'anxiété et dans les effets aversifs du sevrage). Cependant, l'hypothèse d'une neuroadaptation dysfonctionnelle du système dopaminergique impliquée dans le trouble de dépendance ne peut pas être réfutée.

3.3.1.2 La locomotion, un comportement dopamino-dépendant.

La voie dopaminergique mésostriée est impliquée dans l'initiation et le contrôle de la motricité et une dégénérescence des neurones à DA issus de la SNc engendre des dysfonctions motrices similaires à celles observées dans la maladie de Parkinson. Cependant, plusieurs évidences suggèrent que la voie mésocorticolimbique, qui origine de l'ATV, joue un rôle dans l'activité locomotrice

qui accompagne l'expression des comportements d'appétence tel que la recherche de nourriture, d'eau ou encore le comportement de reproduction. L'activité locomotrice est induite par la nouveauté et par des agonistes aux récepteurs dopaminergiques. Lorsqu'un animal est placé dans un nouvel environnement, il présente initialement un niveau élevé d'activité locomotrice; il explore activement l'environnement; cette phase est suivie d'une période d'habituation au cours de laquelle l'activité diminue progressivement. L'activité locomotrice induite par la nouveauté est atténuée par l'administration systémique d'halopéridole et ce, à une dose qui ne diminue pas la locomotion lorsque l'animal est placé dans un environnement familier (Bardo et coll., 1990). L'infusion de l'antagoniste dopaminergique fluphénazine dans le NAc, mais pas dans le striatum, atténue également la locomotion induite par la nouveauté (Hooks et Kalivas, 1995). Des lésions sélectives de la voie dopaminergique mésolimbique au moyen de la toxine 6-OHDA réduisent l'activité locomotrice (Louis et Clarke, 1998; Fink et Smith, 1979a, Taghzouti et coll., 1985) et l'administration de l-DOPA la restaure (Fink et Smith, 1979b). La locomotion induite par la nouveauté et l'effet de la l-DOPA chez les rats lésés sont bloqués par la chlorpromazine (Fink et Smith, 1979b), une drogue antagoniste aux récepteurs dopaminergiques. La locomotion induite par les agonistes dopaminergiques est dépendante de la voie mésolimbique puisque l'injection d'antagonistes dopaminergiques ou de la toxine 6-OHDA dans le NAc bloque l'hyperactivité locomotrice induite par la d-amphétamine ou l'apomorphine (Boye et coll., 2001; Clarke et coll., 1988; Ljungberg et Ungerstedt, 1985).

4. RÔLE DE LA DOPAMINE DANS L'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE

Tel qu'il en a été discuté dans le chapitre précédent, les drogues qui induisent un renforcement positif et qui sont consommées de manière abusive chez l'Homme (cocaïne, amphétamine, héroïne, nicotine, éthanol, cannabis, phencyclidine) ont en commun la capacité d'augmenter la neurotransmission dopaminergique (Di Chiara et Imperato, 1988). De plus, un grand nombre de sites positifs à l'ASI sont des régions cérébrales où la densité en fibres dopaminergiques est élevée (Corbett et Wise, 1980). Par ailleurs, malgré le fait que l'augmentation des seuils de récompense induite par une lésion des noyaux qui reçoivent une innervation dopaminergique soit de faible amplitude (environ 30%) et temporaire (quelques semaines) (Colle et Wise, 1987), il n'en demeure pas moins qu'on observe une atténuation de l'efficacité de la stimulation à induire la récompense suite aux lésions. En fait, le retour de l'indice M50 au niveau précédent les lésions traduit davantage un exemple de plasticité cérébrale, dans laquelle des processus d'adaptation ont été engendrés afin de compenser pour les pertes neuronales, qu'il ne réfute l'implication de la DA dans le comportement d'ASI. De plus, l'amplitude de l'augmentation de l'indice M50 est positivement corrélée avec l'étendue de la lésion (Colle et Wise, 1987). En tenant compte de ces observations, il a été proposé que la DA soit impliquée dans la modulation de la récompense induite par la stimulation intracérébrale. Compte tenu que la première étape pour étayer le rôle de la DA dans le comportement d'ASI est d'évaluer l'effet de l'administration systémique des molécules qui altèrent la neurotransmission dopaminergique, je présenterai dans la section ci-dessous, l'impact

de l'administration systémique d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques. Dans une seconde étape, je présenterai les études qui ont tenté de localiser les régions cérébrales impliquées dans l'effet des agonistes et antagonistes au moyen de la technique d'injection *in situ*.

4.1 Effets de l'administration systémique d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques

4.1.1 Effets des molécules qui augmentent la neurotransmission dopaminergique

Le rôle de la DA dans la récompense induite par la stimulation intracérébrale a été étudié à l'aide d'agonistes dopaminergiques indirectes, c'est-à-dire des molécules qui augmentent la concentration extracellulaire de DA telles que les drogues d'abus (Di Chiara et Imperato, 1988). Ainsi, il a été montré que l'injection systémique de d-amphétamine ou de cocaïne induit une réduction dose-dépendante des seuils de récompense (Bauco et Wise, 1997; Esposito et coll., 1978; Frank et coll., 1995; Frank et coll., 1988; Gallistel et Karras, 1984; Gallistel et Freyd, 1987; Gill et coll., 2004; Mague et coll., 2005; Ranaldi et Beninger, 1994a; Schaefer et Holtzman, 1979; Trzcinska et coll., 2001; Wise et Munn, 1995), un effet expliqué par l'augmentation de la concentration synaptique de DA dans le striatum ventral (Di Chiara et Imperato, 1988). L'effet facilitateur de la d-amphétamine et de la cocaïne sur la récompense a également été démontré dans des études utilisant un protocole expérimental à rapport progressif où le taux de réponse pour obtenir une salve de stimulation augmente à chaque essai; plus le taux de réponse requis est élevé, plus l'animal est motivé à obtenir une salve de stimulation (Depoortere et coll., 1999; Wellman et coll., 2008). Sur la performance, la d-amphétamine, par exemple, produit

un effet biphasique; à faible dose, elle augmente le taux de réponse et à forte dose, elle l'atténue (Gallistel et Karras, 1984; Gallistel et Freyd, 1987). L'augmentation du taux de réponse observée à faible dose est corroborée par les études de locomotion dans lesquelles l'activité locomotrice est positivement corrélée avec l'augmentation de la concentration extracellulaire de DA dans le striatum ventral et dorsal (Imperato et coll., 1988). L'atténuation du taux de réponse maximal à forte dose est expliquée par le fait que la d-amphétamine induit de la stéréotypie (Kuczenski et coll., 1991; Russell et Pihl, 1978). La nomifensine, un bloqueur de la recapture des catécholamines qui augmente la concentration extracellulaire de DA, diminue aussi l'indice M50 (McCarter et Kokkinidis, 1988; Sagara et coll., 2008; Schaefer et Michael, 1992; Young et Michael, 1993). Par ailleurs, Maldonado-Irizarry et collaborateurs (1994) ont montré que le GBR-12909, un bloqueur sélectif du transporteur à DA, atténue le seuil de récompense de la même manière que la cocaïne, un bloqueur non-sélectif de la recapture des monoamines. Cette dernière observation suggère que la diminution de l'indice M50 induite par les molécules qui bloquent la recapture des monoamines (d-amphétamine, cocaïne, nomifensine) est expliquée par leur effet sur le transporteur DAT et non par leur activité au niveau des transporteurs noradrénergiques et sérotoninergiques.

Le rôle de la DA dans la récompense a également été démontré à l'aide de molécules qui augmentent la neurotransmission dopaminergique de manière indirecte soit en activant d'autres systèmes de neurotransmission qui agissent sur la DA. Par exemple, de faibles doses d'agonistes des récepteurs opiacés tels que la morphine et l'héroïne induisent une augmentation de la concentration synaptique de DA dans le NAc (Devine et coll., 1993; Di Chiara et Imperato, 1988) et atténuent le seuil de

récompense (Carlezon et Wise, 1993a; Elmer et coll., 2005; Gerber et coll., 1981; Bozarth et coll., 1980; Hubner et Kornetsky, 1992). Knapp et Kornetsky (1996) ont de plus montré que l'administration d'une dose sous-liminale d'apomorphine, suffisante pour diminuer la concentration extracellulaire de DA mais pas pour altérer la récompense, bloque l'atténuation des seuils de récompense induite par la morphine. Cette dernière observation démontre que l'atténuation du seuil de récompense, induite par la morphine, est expliquée par une augmentation de l'activité électrique des neurones à DA. Puisque un des effets secondaires des agonistes des récepteurs opiacés est d'induire de la sédation, leur effet facilitateur sur la récompense est difficilement observable à forte dose. Une augmentation de la concentration extracellulaire de DA par le phencyclidine (PCP) et le MK-801, des antagonistes non-compétitifs des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, ou par la nicotine, un agoniste des récepteurs nicotiniques (Di Chiara et Imperato, 1988; Bowyer et coll., 1984; Gerhardt et coll., 1987; Hernandez et coll., 1988) se traduit également par une réduction des seuils de récompense (Bauco et Wise, 1994; Carlezon et Wise, 1993b; Huston-Lyons et Kornetsky, 1992; Kenny et coll., 2009; Kornetsky et Esposito, 1979; Panagis et coll., 2000).

L'ensemble de ces données montre qu'une augmentation de la neurotransmission dopaminergique a pour effet de réduire l'indice M50 et ce, peu importe par quel mécanisme, ou récepteurs, la concentration synaptique de DA est augmentée.

4.1.2 Rôle des récepteurs de la famille D1 et D2 dans l'effet de l'administration systémique des agonistes et antagonistes dopaminergiques

Puisque les molécules qui augmentent la concentration synaptique de DA atténuent le seuil de récompense, plusieurs études ont été menées afin de déterminer quel(s) type(s) de récepteurs à DA est ou sont impliqué(s). Ces dernières ont montré que l'administration d'un antagoniste sélectif des récepteurs D2 induit une augmentation de l'indice M50 (Bird et Kornetsky, 1990; Boye et Rompré, 1996, 2000; Gallistel et Freyd, 1987; Greenshaw, 1993; Nakajima et McKenzie, 1986; Schaefer et Micheal, 1980). Gallistel et Davis (1983) ont montré que l'augmentation de l'indice M50 induite par plusieurs antagonistes aux récepteurs dopaminergiques est fortement corrélée avec leur affinité pour les récepteurs D2 et non avec leur affinité pour les récepteurs D1, D3 et le récepteur à 5-HT de type 2. Les antagonistes aux récepteurs D2, tels que le pimozide, le sulpiride, le raclopride et l'halopéridol, bloquent également l'atténuation du seuil de récompense induite par l'administration systémique d'agonistes dopaminergiques indirectes. Gallistel and Karras (1984) ont montré que la diminution du seuil de récompense induite par le pimozide est annulée par une dose de d-amphétamine qui produit une augmentation de même amplitude. L'hypothèse du rôle des récepteurs D2 dans la récompense est renforcée par une étude montrant que la diminution de l'indice M50 induit par la morphine n'est pas présente chez les souris qui n'expriment pas le récepteur D2 (Elmer et coll., 2005). On observe uniquement un effet sédatif qui se traduit par une diminution des taux de réponses sans déplacement de la courbe F/C.

La contribution des récepteurs dopaminergiques dans la récompense a également été mise en évidence à l'aide d'agonistes spécifiques pour ces récepteurs.

L'administration systémique de quinpirole et de bromocriptine, des agonistes des récepteurs D2/D3, et d'apomorphine, un agoniste des récepteurs D1 et D2, induit un effet biphasique dose-dépendant sur la récompense. À faible dose, ces drogues augmentent l'indice M50 alors qu'ils le réduisent à forte dose (Fouriez et Francis, 1992; Knapp et Kornetsky, 1994; Leith, 1983). L'hypothèse suggérée pour expliquer l'augmentation du seuil de récompense à faible dose est l'activation sélective des autorécepteurs D2, ce qui se traduit par une diminution de la neurotransmission dopaminergique. Par contre, à plus forte dose, ces drogues activent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques mimant ainsi une augmentation de la neurotransmission dopaminergique. Ces hypothèses sont appuyées par les résultats électrophysiologiques et neurochimiques (Grace et Bunney, 1985; Lacey et coll., 1987; Lehmann et coll., 1983; Zetterstrom et coll., 1986). On ne peut toutefois exclure que l'augmentation de l'indice M50 observée à faible dose résulte d'une activation des récepteurs D3 post-synaptiques. Ces drogues possèdent une grande affinité pour ce sous-type de récepteurs. Les rats traités avec un antagoniste sélectif des récepteurs D3, tel que le NGB2904, et les souris qui n'expriment pas ce récepteur présentent un niveau élevé d'activité locomotrice spontanée et sont plus sensibles à l'effet stimulant de la d-amphétamine et de la cocaïne. De plus, Carr et collaborateurs (2002) ont montré, en utilisant le modèle d'ASI, que l'administration de U99194A, un antagoniste des récepteurs D3, n'a pas d'effet par lui-même sur l'indice M50 mais potentialise l'atténuation de l'indice M50 induit par la d-amphétamine. Sur la base de ces observations, il a été proposé que les récepteurs D3 régulent négativement les comportements dopamino-dépendants. Ces résultats ont été remis en question par le groupe de Gardner qui a montré que le NGB2904 atténue

l'effet de récompense de la cocaïne (Xi et coll., 2006). Le NGB2904 s'est également avéré efficace pour inhiber la facilitation de la récompense induite par la cocaïne, la méthamphétamine, la nicotine et l'héroïne (Spiller et al, 2008; Xi et coll., 2006; Xi et Gardner, 2007), suggérant que les récepteurs D3 modulent positivement la récompense induite par la stimulation électrique.

Quoique Gallistel et Davis (1983) n'aient pas observé une corrélation significative entre l'augmentation du seuil de récompense et l'affinité des antagonistes dopaminergiques pour les récepteurs D1, plusieurs études montrent que l'administration de SCH23390, un antagoniste sélectif aux récepteurs D1, augmente l'indice M50 (Baldo et coll., 1999; Nakajima et O'Regan, 1991; Nakajima et coll., 1993). Les résultats obtenus avec des agonistes sélectifs aux récepteurs D1 sont contradictoires. Certaines études montrent que l'administration du SKF38393 n'induit pas ou peu d'atténuation de l'indice M50 (Nakajima et O'Regan, 1991), alors que d'autres ont rapporté une réduction du seuil de récompense avec le A-77636 (Ranaldi et Beninger, 1994a). Enfin, Baldo et collaborateurs (1999) ont rapporté une augmentation suite à l'administration de SKF81297. Ces résultats différents sont possiblement dus aux propriétés pharmacodynamiques différentes de ces molécules (Arnt et coll., 1992; Mottola et coll., 1992). On a également proposé que les récepteurs D1 et D2 agissent en synergie pour moduler l'effet de récompense. Nakajima et collaborateurs (1993) ont montré que la réduction du seuil de récompense induite par l'administration de l'agoniste des récepteurs D2/D3 quinpirole, est annulée par le SCH23390 alors que le quinpirole n'annule pas l'augmentation du seuil de récompense induit par le SCH 23390. Ils ont aussi montré chez des rats traités à l'alpha-méthyl-para-tyrosine (AMPT), un bloqueur de la

synthèse de DA (Nakajima et coll., 1993) que l'administration conjointe de quinpirole et de SKF38393 est nécessaire pour que le comportement d'ASI revienne à son niveau de base (i.e. avant injection de l'AMPT). Ces études montrent que les récepteurs D1 et D2 constituent des éléments importants du circuit nerveux de la récompense.

4.2 Effets de l'administration intracérébrale d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques

Les études présentées dans la section précédente ne permettent pas de déterminer quelle(s) région(s) du système dopaminergique est ou sont principalement impliquée(s) dans la modulation de la récompense. Afin de répondre à cette question il est nécessaire d'utiliser la technique d'injection *in situ* dans les régions du cerveau qui contiennent soit les neurones à DA soit des terminaisons dopaminergiques. Les principales régions ciblées sont l'ATV, le NAc et le CPF.

4.2.1 L'aire tegmentaire ventrale (ATV)

L'administration de morphine dans l'ATV réduit le seuil de récompense et renverse l'augmentation du seuil de récompense induite par l'administration systémique de pimozide (Bauco et coll., 1993; Rompré et Wise, 1989b). L'application d'agonistes sélectifs pour les récepteurs mu (DAGO et DADME) ou pour les récepteurs kappa (dynorphine-B) au niveau de l'ATV et de la SNc réduisent l'indice M50; l'effet du DADME est bloqué par l'administration systémique de naloxone, un antagoniste des récepteurs mu (Singh et coll., 1994). L'hypothèse apportée pour expliquer l'effet de récompense de la morphine au niveau de l'ATV est

qu'elle enlève l'inhibition sur les neurones à DA en inhibant les interneurones GABAergiques qui expriment les récepteurs μ . Cette dernière explication est d'ailleurs supportée par le fait que l'administration de morphine augmente le taux de décharge des cellules à DA ainsi que la concentration extracellulaire de DA (Gauchy et coll., 1973; Gysling et Wang, 1983; Wise, 1989). À l'opposé, l'administration de DA dans l'ATV induit une augmentation du seuil de récompense (Kofman et coll., 1990), un effet dû à une inhibition des cellules à DA suite à l'activation des autorécepteurs somatodendritiques (Lacey et coll., 1987). L'activité électrique des cellules à DA est aussi augmentée par l'administration d'agonistes des récepteurs cholinergiques nicotiques et muscariniques dans l'ATV (Zhang et coll., 2005). L'injection dans l'ATV d'agonistes aux récepteurs cholinergiques induit une augmentation de la concentration extracellulaire de DA au niveau du NAc (Blaha et coll., 1996; Gronier et coll., 2000; Nisell et coll., 1994). Au niveau comportemental, Ikemoto et Wise (2002) ont montré que les rats apprennent à produire une réponse opérante (appui sur un levier) afin d'obtenir une injection de carbachol, un agoniste cholinergique, ou de neostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine. En accord avec le rôle facilitateur de l'acétylcholine sur la neurotransmission dopaminergique et la récompense, l'injection de nicotine dans l'ATV réduit le seuil de récompense et à l'inverse, l'administration de dihydro-b-erythroïdine et de mecamylamine, respectivement des antagonistes compétitifs et non-compétitifs des récepteurs nicotiques, ainsi que de l'atropine, un antagoniste des récepteurs muscariniques, l'augmentent (Nakahara, 2004; Yeomans et Baptista, 1997). L'administration locale d'un antagoniste sélectif pour les

récepteurs nicotiques bloque l'atténuation de l'indice M50 induite par l'administration systémique de nicotine (Panagis et coll., 2000).

Le seuil de récompense est augmenté par l'injection dans l'ATV d'un agoniste sélectif pour les récepteurs de type D2 tel que le quinpirole (Singh et coll., 1997), un effet qui est explicable par son action sur les autorécepteurs dopaminergiques. Paradoxalement, Nakajima et Patterson (1997) ont montré que l'administration d'antagonistes des récepteurs D2 induit une augmentation du seuil de récompense et que cet effet est corrélé avec l'affinité des molécules pour les récepteurs D2. L'hypothèse proposée par les auteurs, et basée sur les travaux de Grace et collaborateurs (1997), pour expliquer l'effet de l'administration intra-ATV des antagonistes des récepteurs D2 est qu'ils induisent une inactivation par sur-dépolarisation, un phénomène aussi observé suite à l'administration conjointe de morphine et de pimozide ou d'halopéridole (Boye et Rompré, 2000; Rompré et Wise, 1989a). Quant aux récepteurs D1 dans l'ATV, ils auraient un rôle inhibiteur sur la récompense puisque l'administration de SKF38393 augmente les seuils de récompense (Singh et coll., 1997).

4.2.2 Études sur le rôle du noyau accumbens (NAc)

Au niveau du NAc, l'administration de d-amphétamine et de PCP réduit l'indice M50 (Carlezon et Wise, 1996; Colle et Wise, 1988; Ranaldi et Beninger, 1994a). L'injection d'agonistes sélectifs des récepteurs opiacés mu et delta dans cette région induit aussi une diminution de l'indice M50 et cet effet est bloqué par l'administration d'une dose sous-liminale de cis-flupenthixol, un antagoniste des récepteurs D1/D2 (Duvauchelle et coll., 1997). Ces résultats suggèrent qu'une

augmentation de la neurotransmission dopaminergique au niveau du NAc module positivement la récompense induite par la stimulation électrique intracérébrale. Mais d'autres résultats n'appuient pas cette conclusion. En effet, l'injection de quinpirole dans le NAc induit une augmentation du seuil de récompense et ce, peu importe la dose (Ranaldi et coll., 1994; Ranaldi et Beninger, 1994a). Ce résultat est quelque peu étonnant puisque le rôle des récepteurs D2 post-synaptiques est bien démontré par les études réalisées avec des agonistes et antagonistes administrés par voie systémique. Il est donc possible que ce soit les récepteurs D2 exprimés dans d'autres régions qui jouent un rôle dans la récompense. À l'inverse, Nakajima et Patterson (1997) ont rapporté que l'injection dans le NAc d'antagonistes sélectifs pour les récepteurs D2 augmente l'indice M50, un effet reproduit par l'injection d' α -flupenthixol, un antagoniste non-sélectif des récepteurs D1 et D2 (Stellar et coll., 1983). En plus des récepteurs D2, les récepteurs D1 exprimés sur les cellules localisées dans le NAc semblent aussi être impliqués dans le comportement d'ASI. En effet, l'administration d'agonistes des récepteurs D1 SKF38393 et de A-77636 atténuent l'indice M50 (Ranaldi et Beninger, 1994b; Singh et coll., 1997) tandis que l'infusion de l'antagoniste SCH23390, l'augmente (Duvauchelle et coll., 1998; Kurumiya et Nakajima, 1988).

4.2.3 Études sur le rôle du cortex préfrontal (CPF)

Au chapitre 2, nous avons vu que le CPF semble comprendre un circuit neuronal de la récompense qui est indépendant de celui que l'on retrouve dans le FMP et l'ATV. Peu d'études ont évaluées les effets de l'administration intra-CPF

d'agents pharmacologiques sur la récompense induite par la stimulation de ces différents sites. Ce pendant, il a été montré que la cocaïne réduit l'indice M50 lorsque l'électrode de stimulation est implantée dans le CPF (Corbett, 1991; McGrégor et coll., 1992). Singh et collaborateurs (1997) ont montré que l'administration intra-CPF de quinpirole n'altère par la récompense induite par la stimulation du FMP alors que Ranaldi et Beninger (1994b) ont rapporté une augmentation du seuil de récompense. L'injection cis-flupenthixol dans le CPF produit une élévation de l'indice M50 mais seulement à forte concentration (Duvauchelle et coll., 1992). L'injection d'agonistes aux récepteurs D1, tels que le SKF38393 et le A-77636 ne produit aucun effet (Ranaldi et Beninger, 1994b; Singh et coll., 1997) alors que l'antagoniste, le SCH23390, produit une diminution de l'indice M50 (Duvauchelle et coll., 1998).

Les données obtenues par l'injection systémique d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques diffèrent de celles obtenues au moyen de la technique d'injection *in situ*; ils tendent généralement à s'accorder, mais certaines contradictions exigent une attention. L'étude des voies dopaminergiques qui projettent vers l'amygdale, le noyau de la strie terminale, le septum et à l'habenula pourrait possiblement apportée des informations pertinentes et jeter une lumière nouvelle. Mais les données actuelles permettent de conclure que les deux voies majeures du système mésocorticolimbique, la voie mésopréfrontale et la voie mésoaccumbens sont mises à contribution, du moins en partie, dans l'effet de récompense induit par la stimulation du FMP.

5. LA SCHIZOPHRÉNIE, UNE MALADIE ASSOCIÉE À UN SYSTÈME DE RÉCOMPENSE DYSFUNCTIONNEL

5.1 La schizophrénie

La schizophrénie, terme introduit par Eugen Bleuler² en 1911 et signifiant au sens littéraire « âme brisée », est une maladie mentale sévère qui affecte près d'une personne sur cent selon l'Organisation Mondiale de la Santé. La schizophrénie se manifeste généralement vers la fin de l'adolescence, au début de l'âge adulte. Les personnes atteintes de schizophrénie peuvent présenter à la fois des symptômes dits « positifs » tels que des délires et des hallucinations (auditives et/ou visuelles), et des symptômes dits « négatifs » qui comprennent entre autres un retrait social, un émoussement affectif et de l'anhédonie. Les personnes atteintes présentent aussi des symptômes cognitifs tels qu'un déficit dans le filtrage de l'information sensorielle, un déficit de la mémoire procédurale et un langage désorganisé. Bien que l'étiologie de la schizophrénie ne soit pas encore connue, certaines données suggèrent qu'un facteur génétique serait en cause. Chez les jumeaux monozygotes, lorsqu'un des jumeaux est atteint de schizophrénie, l'autre jumeau développe la maladie dans 50% des cas. Ce niveau de concordance diminue à 20% pour les membres de la famille du premier degré (mère, père, frères et sœurs) (McGuffin et coll., 1994). Le risque de développer la schizophrénie n'étant qu'en partie expliqué par l'hérédité, d'autres facteurs d'ordre environnemental y contribuent et il est fort probable que c'est l'interaction entre la

² Bien que le nom «schizophrénie» a été attribué par Bleuler en 1911, la maladie était connue bien avant. En 1809, Phillippe Pinel décrit un cas clinique qui ressemble de près à la schizophrénie et en 1893, Emil Kraepelin a décrit la psychose comme étant une *dementia praecox* dans laquelle les patients présentent une désorganisation de la pensée et qui se différencie des troubles de l'humeur. D'autres preuves indirectes semblent supportées la connaissance de la schizophrénie bien avant qu'elle ait été nommée (voir Heinrichs 2003).

prédisposition génétique et les facteurs environnementaux qui contribuent au développement de la maladie.

5.2 L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie origine de plusieurs observations. D'abord, la consommation de drogues qui stimulent la neurotransmission dopaminergique centrale, particulièrement les drogues psychostimulantes telles que l'amphétamine et la cocaïne, induit un état psychotique caractérisé par des symptômes similaires à ceux observés chez les patients atteints de schizophrénie. Aussi, ces substances peuvent exacerber l'état psychotique chez les patients schizophrènes et précipiter l'apparition de l'état psychotique chez les patients en rémission (Snyder, 1973). On a également montré que les médicaments qui réduisent les symptômes positifs, les médicaments antipsychotiques, altèrent la neurotransmission dopaminergique centrale. Les médicaments antipsychotiques ont comme dénominateur commun une activité antagoniste aux récepteurs à DA et en particulier aux récepteurs D2 (Carlsson, 1978b; Farde et coll., 1988). Il est possible d'avancer qu'à ce jour il n'existe aucun médicament cliniquement efficace qui n'atténue pas minimalement la neurotransmission dopaminergique. Les antipsychotiques classiques (i.e. chlorpromazine, halopéridole, pimozide) dont le prototype est la chlorpromazine sont aussi appelés « neuroleptiques » puisqu'ils induisent un état « *d'hibernation artificielle* » tel qu'énoncé par Laborit et Huguenard (1951). L'efficacité clinique de ces médicaments est fortement corrélée avec leur degré d'affinité pour les récepteurs de type D2. Des études ont montré pour un grand nombre de médicaments qu'il existe une corrélation élevée entre la dose clinique

requis pour atténuer les symptômes et leur affinité pour les récepteurs D2 (Creese et coll., 1976; Seeman et coll., 1976). L'ensemble de ces observations appuie l'hypothèse dopaminergique, c'est-à-dire que les symptômes de la schizophrénie sont causés par une hyperactivité fonctionnelle des voies dopaminergiques centrales.

Des travaux subséquents ont permis de mettre en évidence un dysfonctionnement de la neurotransmission dopaminergique mésocorticolimbique. L'hyperactivité de la voie mésolimbique serait à l'origine des symptômes positifs alors que l'hypoactivité de la voie mésocorticale serait à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs (Carlsson, 1978a; Grace, 1991). Au niveau du fonctionnement intrinsèque des cellules à DA, des études d'imagerie qui ont utilisées de la L-DOPA radiomarquée montrent que chez les patients en état de psychose il y a une augmentation de la synthèse de DA et de son emmagasinage dans les vésicules en comparaison aux sujets sains (Hietala et coll., 1995; Lindstrom et coll., 1999; McGowan et coll., 2004; Reith et coll., 1994). D'autres études montrent que suite à un traitement à l'aide d'AMPT, le nombre de récepteurs à DA libres est supérieur chez les patients psychotiques que chez les sujets sains (Abi-Dargham et coll., 2000, 2009), donc que la synthèse et la libération de DA sont plus élevées chez les patients atteints de ce trouble mental. Au niveau de l'augmentation de la libération de DA induite par un psychostimulant, les schizophrènes présentent une plus grande sensibilité que les cas témoins (Abi-Dargham et coll., 2009; Breier et coll., 1997; Laruelle et coll., 1996).

5.2.1 *La psychose : un état associé à une neurotransmission dopaminergique aberrante*

Tel qu'il en a été discuté au chapitre 3, la DA joue un rôle essentiel dans le phénomène de renforcement positif, dans les processus d'attention, et dans l'apprentissage de l'association entre un stimulus, un comportement et sa conséquence. Les travaux de Schultz (1998, 2001) ont montré que si l'on présente à plusieurs reprises un stimulus neutre (lumière) en même temps qu'un stimulus renforçant (jus de fruits), le stimulus neutre perd sa neutralité et stimule l'activité des neurones dopaminergiques lorsqu'il est présenté sans le stimulus renforçant. Ce stimulus devient saillant par rapport aux autres stimuli présents (non-pairés avec le stimulus renforçant) et par conséquent suscite l'attention. Selon Schultz, la DA signale à l'organisme les stimuli pertinents ce qui a pour conséquence que ce dernier accorde peu ou pas d'attention aux stimuli qui constituent en quelque sorte le bruit de fond. Kapur (2003) a émis l'hypothèse que *la « psychose résulte d'une aberration de la neurotransmission dopaminergique »* (Figure 13). Par le terme psychose, Kapur désigne les délires (i.e. de fausses croyances cristallisées), les hallucinations (i.e. des perceptions aberrantes) et les comportements aberrants qui résultent de ces deux phénomènes. Dans son article de 2003, il écrit:

“It is proposed that in psychosis there is a dysregulated dopamine neurotransmission that leads to stimulus-independent release of dopamine. This neurochemical aberration usurps the normal process of contextually driven salience attribution and leads to aberrant assignment of salience to external objects and internal representations. Thus, dopamine, which under normal conditions is a mediator of contextually relevant saliences, in the psychotic state becomes a creator of saliences, albeit aberrant ones.”

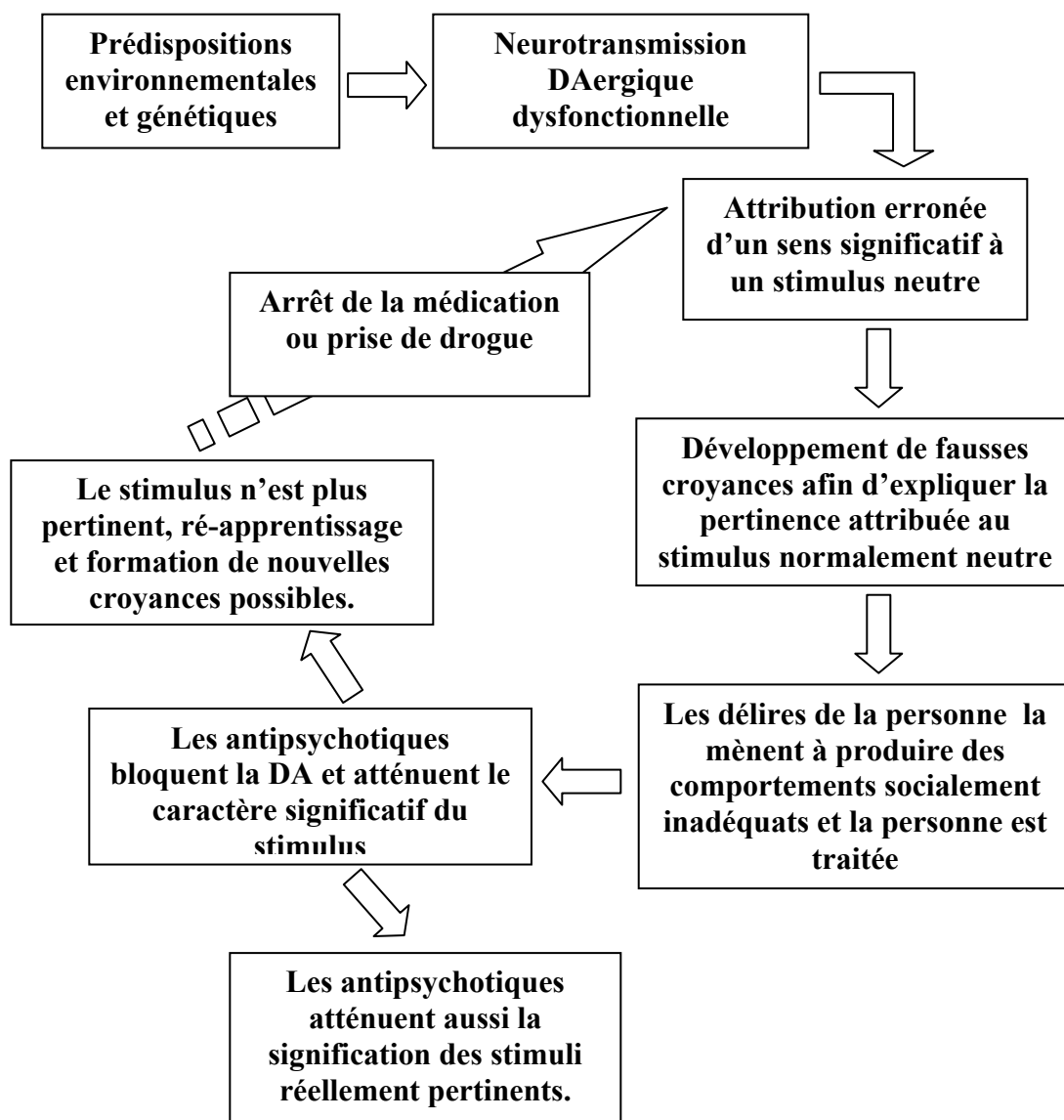


Figure 13. Théorie d'une neurotransmission dopaminergique aberrante à l'origine de la psychose. Adaptée de Kapur 2004.

Ainsi, selon Kapur la neurotransmission dopaminergique s'activerait de manière désordonnée chez une personne qui est prédisposée à développer une psychose; puisque cette activation est indépendante de la pertinence des stimuli externes et/ou internes la personne attribue une signification erronée aux stimuli neutres. Cette hypothèse est appuyée par les résultats d'une étude effectuée au moyen de la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle qui montrent que la présentation de stimuli neutres provoque une plus grande activation des régions limbiques tel que le striatum ventral chez les patients schizophrènes en comparaison aux sujets sains (Jensen et coll., 2008). L'attribution d'une pertinence erronée aux stimuli qui devraient être considérés comme impertinents génère de fausses croyances qui progressivement se cristallisent; cela induit un état de détresse, et engendre des comportements inappropriés. En atténuant la neurotransmission dopaminergique, les médicaments antipsychotiques réduisent l'aberration perceptuelle et facilitent l'extinction du caractère inadéquat de la pertinence des stimuli entraînant ainsi une diminution progressive des symptômes psychotiques.

Le circuit neuronal du système de récompense est essentiel pour l'apprentissage tel que nous l'avons vu précédemment et les neurones dopaminergiques constituent des éléments importants de ce circuit. Il n'est donc pas étonnant de constater que les drogues qui sont les plus efficaces pour atténuer la récompense induite par la stimulation électrique intracérébrale sont *les médicaments antipsychotiques*. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action de ces médicaments sur ce circuit neuronal permettrait de mieux comprendre les mécanismes par lesquels ces médicaments produisent leur effet clinique; ceci repose

sur le postulat que l'effet clinique résulte d'une restauration fonctionnelle normale de la neurotransmission dopaminergique et du circuit de récompense.

5.3 Les mécanismes d'action pharmacologiques des médicaments antipsychotiques dits *atypiques*

Les médicaments antipsychotiques dits « classiques » ou de première génération telle que la chlorpromazine et l'halopéridole induisent plusieurs effets secondaires indésirables. Les effets non désirés les plus handicapants de ces médicaments sont les effets moteurs extrapyramidaux, c'est-à-dire la dyskinésie, l'akathisie et le parkinsonisme (rigidité musculaire et tremblements). Les effets secondaires qui affectent la motricité sont causés par un blocage trop important des récepteurs de type D2 au niveau du striatum; les études d'imagerie cérébrale et de liaison aux récepteurs montrent l'existence d'une corrélation positive entre l'occupation des récepteurs D2 et la présence d'effets moteurs indésirables chez l'humain (Farde et coll., 1992; Nordström et coll., 1993). L'induction d'effets secondaires indésirables et le peu d'efficacité des médicaments antipsychotiques classiques sur les symptômes négatifs et cognitifs ont conduit au développement de nouvelles molécules dites atypiques dont le prototype est la clozapine (Kane et coll., 1988). Cette molécule a été synthétisée en 1960 et son efficacité clinique rapidement démontrée dans la décennie suivante. Au milieu des années 70s, elle fut retirée du marché en raison de sa propension à induire de l'agranulocytose, soit une diminution du nombre de globules blancs sanguins. Elle a cependant été réintroduite en 1988 puisqu'elle présente une faible propension à induire des effets moteurs indésirables; une caractéristique qui lui a valu le label d'atypique. Plusieurs nouvelles molécules

présentant un profil clinique similaire à celui de la clozapine ont été développées telles que la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, et la ziprazidone. De manière générale, les antipsychotiques atypiques semblent présenter une meilleure efficacité contre les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie, quoique cette dernière observation demeure controversée à ce jour (Jibson et Tandon, 1998; Gründer et coll., 2009).

Les molécules appartenant à la classe des antipsychotiques atypiques présentent des profils pharmacologiques qui diffèrent de ceux des antipsychotiques classiques. Elles se lient avec une plus grande affinité aux récepteurs à 5-HT de type 2a qu'aux récepteurs D2 (Seeman et coll., 1997; Meltzer et coll., 1989; voir Tableau 2). Meltzer (1999) a proposé que ce rapport entre l'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2a} et l'affinité pour les récepteurs D2 explique le profil atypique des nouvelles molécules.

Antipsychotiques	Profils d'affinité pour différents types de récepteurs						
	D2	5-HT2	D1	A1	A2	H1	M1
Halopéridole	++++	+	+++	++	-	-	-
Clozapine	++	++++	++	+++	+++	++++	++++
Olanzapine	+++	++++	+++	+++	-	++++	++++
Risperidone	+++	++++	-	+++	+++	+	-
Sertindole	+++	++++	++	+++	-	+	+
Quétiapine	++	+++	+	++++	+	++++	+++

Tableau 2. Profils pharmacologiques des antipsychotiques atypiques pour les différents types de récepteurs. D1 et D2 = récepteurs dopaminergiques de type 1 et 2; 5-HT2 = récepteurs sérotoninergiques de type 2; A1 et A2 = récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques; H1 = récepteurs histaminergiques de type 1; M1 = récepteurs muscariniques de type 1. ++++ = très forte affinité; +++ = forte affinité; ++ = affinité modérée; + = faible affinité; - = pas d'affinité. Adaptée de Kapur et Remington (2001).

5.3.1 Localisation des récepteurs 5-HT_{2a} et leur interaction avec la neurotransmission dopaminergique

La famille des récepteurs 5-HT₂ comprend trois sous-types, soit les récepteurs 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} et 5-HT_{2c}. Ces récepteurs sont des métabotropes, constitués de sept passages transmembranaires couplés aux protéines G. Les récepteurs 5-HT₂ sont couplés aux protéines G_{q/11} et leur activation induit une augmentation d'inositol triphosphate et de diglycérole ce qui produit, respectivement, une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et l'activation de la protéine kinase C (voir Hoyer et coll., 1994). La technique de microscopie électronique a permis de montrer que les récepteurs 5-HT_{2a} sont localisés sur les corps cellulaires, les dendrites et les axones myélinisés, mais pas au niveau des terminaisons nerveuses (Cornea-Hébert et coll., 1999; Doherty et Pickel, 2000). Les aires corticales (par exemple le CPF), le striatum dorsal (caudé/putamen) et ventral (NAc) qui reçoivent une innervation dopaminergique contiennent une densité élevée de récepteurs 5-HT_{2a}. La densité est un peu plus faible dans le mésencéphale ventral (ATV, SN), là où l'on retrouve les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Cornea-Hébert et coll., 1999, Jakab et Goldman-Rakic, 1998). Au niveau de l'ATV, des récepteurs 5-HT_{2a} sont présents sur les dendrites et dans le cytoplasme des neurones à DA et non-dopaminergiques (Doherty et Pickel, 2000; Ikemoto et coll., 2000; Nocjar et coll., 2002). Au niveau du CPF et du NAc, les récepteurs 5-HT_{2a} sont principalement exprimés sur les corps cellulaires et dendrites des cellules pyramidales et des neurones GABAergiques épinés de moyenne taille (Cornea-Hébert et coll., 1999), respectivement; dans ces régions la modulation de la neurotransmission dopaminergique se fait donc de manière indirecte.

5.3.1.1 Effets des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2a} sur la neurotransmission dopaminergique

L'administration systémique de 1-[2,5-diméthoxy-4-iodophenyl-2-aminopropane] (DOI), un agoniste des récepteurs 5-HT_{2a/2c}, augmente la concentration extracellulaire de DA dans le CPF médian, le striatum ventral et dorsal ainsi que dans le mésencéphale ventral (Bortolozzi et coll., 2005; Lucas et Spampinato, 2000; Pehek et coll., 2001, 2006) et augmente l'activité des neurones à DA de l'ATV (Bortolozzi et coll., 2005; Olijslagers et coll., 2004). Les effets du DOI sur la neurotransmission dopaminergique sont bloqués par l'administration d'un antagoniste sélectif pour les récepteurs 5-HT_{2a} tel que le M100907 et le SR4634B (Bortolozzi et coll., 2005; Lucas et Spampinato 2000; Pehek et coll., 2001, 2006); ces antagonistes n'altèrent pas la libération de DA au niveau du CPF, du NAc et de l'ATV (Bonaccorso et coll., 2002; Bortolozzi et coll., 2005; Gobert et coll., 2000; Ichikawa et coll., 2001a, 2001b; Liégeois et coll., 2002; Pehek et coll., 2006; Porras et coll., 2002; Sorensen et coll., 1993) ni l'activité électrique des cellules à DA de l'ATV et de la SNc (Olijslagers et coll., 2004; Sorensen et coll., 1993). Cependant, certaines études ont montré que lorsque le M100907 est directement infusé dans le CPF médian, il y induit une atténuation de la libération de DA (Bortolozzi et coll., 2005; Pehek et coll., 2001, 2006), suggérant un effet facilitateur des récepteurs 5-HT_{2a} sur la neurotransmission dopaminergique au niveau du CPF. De plus, d'autres études ont montré que l'administration systémique du M100907 augmente la concentration extracellulaire de DA dans le NAc (Marcus et coll., 2000) ainsi que le nombre de cellules à DA spontanément actives dans l'ATV (Minabe et coll., 2001),

suggérant un effet inhibiteur des récepteurs 5-HT_{2a}. Bien que certaines études aient montré que le M100907 altère par lui-même la libération de DA et l'activité des cellules à DA dans l'ATV et la SNc, les résultats d'un plus grand nombre d'études excluent une activité intrinsèque de ces récepteurs 5-HT_{2a} sur la neurotransmission dopaminergique.

Les antipsychotiques atypiques, bien qu'ils présentent une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2a}, agissent également comme antagonistes aux récepteurs D₂. De plus, les antipsychotiques atypiques semblent présenter une plus grande efficacité sur les symptômes négatifs, une observation soutenue par le fait que les antipsychotiques atypiques induisent une augmentation de la concentration extracellulaire de DA dans le CPF médian de plus grande amplitude que les antipsychotiques classiques (Kuroki et coll., 1999). Afin de mieux comprendre l'interaction entre les récepteurs 5-HT_{2a} et D₂, des études ont évalué l'effet d'une activité antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a} lorsque la neurotransmission dopaminergique est altérée. Ainsi, au niveau du CPF médian, l'administration de M100907 potentialise l'augmentation de la libération de DA induite par le sulpiride ou l'halopéridol (Ichikawa et coll., 2001b; Liégeois et coll., 2002) tandis qu'au niveau du striatum ventral, l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2a} l'atténue (Bonaccorso et coll., 2002; Liégeois et coll., 2002; Lucas et Spampinato, 2000). Le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} à l'aide de SR4634B renverse aussi l'augmentation synaptique de DA induite par l'administration de d-amphétamine (Porrás et coll., 2002) au niveau du NAc.

Ce qui ressort principalement des études mentionnées ci-haut c'est que l'effet du blocage des récepteurs 5-HT_{2a} sur l'augmentation de la libération de DA induite par un antagoniste des récepteurs D₂ est différent selon la région étudiée. Au niveau

du CPF, les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2a} et D₂ agissent en synergie tandis qu'au niveau sous-cortical, l'ajout d'une activité antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a} atténue l'effet du blocage des récepteurs D₂.

5.3.1.2 Effets des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2a} sur les comportements dopamino-dépendants

Un des signes comportementaux observés chez les schizophrènes est un défaut dans le filtrage de l'information sensorielle-motrice, c'est-à-dire qu'ils ont de la difficulté à traiter les informations sensorielles et à faire abstraction de celles qui ne sont pas pertinentes. Par exemple, les schizophrènes présentent une difficulté à s'accoutumer à des stimuli sonores externes de sorte que leur réponse physiologique (par exemple sursauter) ne diminue pas même si les stimuli sont présentés à répétition. Un des moyens de mesurer ce déficit dans la régulation de l'information sensorielle est d'effectuer un test de l'inhibition du sursaut dans lequel l'amplitude de la réponse de sursaut suite à la présentation d'un stimulus sonore de forte intensité est mesurée. La réponse de sursaut est ensuite comparée à celle observée lorsque ce même stimulus sonore est étroitement précédé (millisecondes) d'un stimulus sonore de plus faible intensité (pré pulsion). Les schizophrènes, à l'opposé des sujets sains, ne présentent pas d'inhibition du réflexe de sursaut. Ce même test comportemental peut être adapté pour les animaux de laboratoire. Les agonistes dopaminergiques (apomorphine, amphétamine) et les antagonistes des récepteurs NMDA (PCP, kétamine) préviennent l'inhibition du sursaut induite par la pré pulsion, un déficit comportemental renversé par les antipsychotiques classiques et par les atypiques (Bakshi et coll., 1994; Bakshi et Geyer, 1995; Swerdlow et Geyer, 1993; Swerdlow et

coll., 1996, 1998). Les antipsychotiques atypiques présentent toutefois une plus grande efficacité à rétablir l'inhibition du sursaut et leur efficacité serait, entre autres, expliquée par leur activité antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a}. L'administration de M100907 bloque l'atténuation de l'inhibition du sursaut observée chez les souris qui n'expriment pas le DAT (Barr et coll., 2004) ou induite par l'acide lysergique diéthylamine (Ouagazzal et coll., 2001).

Le rôle des récepteurs 5-HT_{2a} dans l'efficacité des antipsychotiques atypiques a également été étudié à l'aide du paradigme de réponse conditionnée d'évitement. Les antipsychotiques classiques atténuent la réponse conditionnée d'évitement et Wadenberg et collaborateurs (1998, 2001) ont montré que le M100907, qui n'a pas d'effet par lui-même, augmente la capacité de l'halopéridole et du raclopride, lorsqu'administrés à dose sous-liminale, à supprimer la réponse comportementale.

Le test de locomotion induite par la nouveauté ou par les drogues d'abus est un autre modèle animal utilisé pour étudier le mécanisme d'action des antipsychotiques. Sa validité est basée sur le fait que les schizophrènes présentent une neurotransmission dopaminergique accrue durant un épisode psychotique et une plus grande sensibilité aux psychostimulants que les sujets sains (voir section 5.2). L'halopéridol et la clozapine atténuent l'activité locomotrice induite par les agonistes dopaminergiques indirectes et les antagonistes des récepteurs NMDA (Carlsson et coll., 1999; Moser et coll., 1996). Les études ayant utilisé ce modèle d'hyperactivité motrice montrent que l'administration systémique de M100907 n'altère pas la locomotion spontanée mais atténue l'augmentation de la locomotion induite par la cocaïne (Fletcher et coll., 2002), la d-amphétamine (Carlsson et coll., 1999; Moser et

coll., 1996) ainsi que par les antagonistes des récepteurs NMDA MK-801 et D-CPPene (Carlsson et coll., 1999). Carlsson et collaborateurs (1999) ont montré que le M100907 est plus efficace à bloquer l'augmentation de l'activité locomotrice induite par les antagonistes des récepteurs NMDA que celle induite par les agonistes dopaminergiques puisque de faibles doses de M100907 diminuent les effets du MK-801 et du D-CPPene mais pas ceux de la d-amphétamine ou du GBR12909. Afin de déterminer dans quelle(s) région(s) cérébrale(s) l'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2a} agit, McMahon et collaborateurs (2001) ont évalué l'effet de l'infusion intra-ATV et intra-NAc de M100907 sur l'augmentation de l'activité motrice induite par la cocaïne. Cette étude montre qu'au niveau de l'ATV, mais pas au niveau du NAc, le M100907 diminue l'hyperlocomotion; la locomotion spontanée n'est altérée ni par l'infusion de M100907 dans l'ATV ni par celle dans le NAc.

En résumé, les études mentionnées ci-haut montrent que bien qu'une activité antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a} n'altère pas, par elle-même, les comportements dopamino-dépendants, elle potentialise l'efficacité de faibles doses d'antipsychotiques classiques. De manière générale, ces observations suggèrent que le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} agit en synergie avec une activité antagoniste aux récepteurs D₂ et que cette interaction 5-HT_{2a}/D₂ pourrait expliquer l'efficacité des antipsychotiques atypiques.

5.4 Effets de l'interaction entre les récepteurs 5-HT_{2a} et D₂ sur le modèle d'autostimulation intracérébrale

Les antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, le rispéridal, l'olanzapine et le sertindol augmentent le seuil de récompense de manière similaire à

ce qui est observé suite à l'administration d'halopéridole et de pimozide (Boye et Rompré, 2000; Flagstad et coll., 2006; Greenshaw, 1993). La principale différence entre les antipsychotiques classiques et les atypiques, c'est l'ampleur de l'augmentation du seuil de récompense; l'halopéridol peut induire une augmentation du seuil de l'ordre de 200% tandis que l'augmentation maximale du seuil induit par la clozapine et la quétiapine est respectivement de 75-85% et 20-25% (Boye et Rompré, 2000; Lapointe et coll., 2006). De plus, les antipsychotiques atypiques tels que la quétiapine, bloquent l'atténuation de l'indice M50 induite par la cocaïne (Lapointe et coll., 2006). L'efficacité des antipsychotiques atypiques à altérer la récompense induite par la stimulation est d'ailleurs corrélée non pas avec leur affinité pour les récepteurs 5-HT_{2a} mais bien avec leur affinité pour les récepteurs D₂ (Gallistel et Davis, 1983). Les expériences ayant pour objectif d'étudier les effets du M100907 a sur l'ASI ont toutes été réalisées le groupe de Frank et collaborateurs. Ces chercheurs ont montré que le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} n'a pas d'effet par lui-même et ne bloque pas la facilitation de la récompense induite par la nicotine, la cocaïne ou la d-amphétamine (Frank et coll., 1995; Manderscheid et Frank, 1993; Moser et coll., 1996; Tsibulsky et coll., 1995, 1998). Cependant, il est important de mentionner que ces chercheurs ont utilisé une version du modèle du déplacement de la courbe qui ne tient pas compte d'un des postulats fondamentaux de ce modèle, c'est à dire que la salve de stimulation doit être fixe afin que l'amplitude de la récompense ne varie qu'en fonction du nombre de pulsions par salve (voir Gallistel et al, 1981). Il devient donc hasardeux de tirer des conclusions basées sur les données qu'ils ont obtenues.

Les données comportementales obtenues dans les études mentionnées ci-haut sont néanmoins corroborées que partiellement par les études ayant évalués l'effet du blocage des récepteurs 5-HT_{2a} sur la neurotransmission dopaminergique. Par exemple, le M100907 agit en synergie avec le sulpiride, un antagoniste sélectif des récepteurs D₂, pour renverser la diminution du taux de décharge des cellules DA du mésencéphale induite par quinpirole. Aussi, le M100907 n'altère pas, par lui-même, l'activité électrique des cellules à DA mais atténue la diminution du taux de décharges des cellules DA du mésencéphale induite par la d-amphétamine et le quinpirole (Olijslagers et coll., 2004, 2005). Quant aux études de microdialyse, elles ont montré que l'activation des récepteurs 5-HT_{2a} potentialise l'augmentation de la libération de DA dans le striatum ventral et le CPF induit par la d-amphétamine et que cet effet est bloqué par le M100907 (Kuroki et al, 2003); ce qui suggère un rôle des récepteurs 5-HT_{2a} seulement lorsque la neurotransmission dopaminergique est altérée. Par ailleurs, l'effet du blocage des récepteurs 5-HT_{2a} sur la neurotransmission dopaminergique semble dépendre de la région cérébrale où les récepteurs sont exprimés. Par exemple, le M100907 potentialise l'augmentation de la concentration synaptique de DA induite par l'administration de l'halopéridole dans le CPF tandis qu'il l'atténue dans le NAc (Bonaccorso et coll., 2002; Liégeois et coll., 2002). Le fait que le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} atténue l'augmentation de la libération de DA induite par l'administration de l'halopéridole dans le striatum ventrale s'oppose à l'efficacité moindre des antipsychotiques atypiques à augmenter les seuils de récompense (Boye et Rompré, 2000). Le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} atténuant l'augmentation de la concentration extracellulaire de DA induite par un antagoniste des récepteurs D₂, les molécules qui présentent une activité antagoniste à

la fois aux récepteurs 5-HT_{2a} et D₂, tels que les antipsychotiques atypiques, devraient induire une augmentation de l'indice M50 de plus grand amplitude; c'est pourtant l'effet opposé qui est observé.

5.5. Potentiel antipsychotique d'un agoniste partiel aux récepteurs D₂.

Tel que mentionné à la section 5.2, l'hyperactivité de la voie mésolimbique serait à l'origine des symptômes positifs de la schizophrénie alors que l'hypoactivité de la voie mésocorticale serait à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs (Carlsson, 1978a; Grace, 1991). Les médicaments antipsychotiques actuellement disponibles ont tous une activité antagoniste aux récepteurs D₂. Les antipsychotiques typiques possèdent une forte affinité pour ces récepteurs et ont une forte propension à induire des effets moteurs handicapants. Les antipsychotiques atypiques ont un profil d'action pharmacologique différent. Ils possèdent une plus faible affinité pour les récepteurs D₂ et une grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{2a}; ils interagissent également avec plusieurs autres récepteurs pour lesquels ils possèdent une affinité plus ou moins élevée. Ce profil pharmacologique semble expliquer la faible propension des antipsychotiques atypiques à induire des effets moteurs ce qui en fait des médicaments de premier choix. Toutefois, ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables. Ils peuvent par exemple induire un gain pondérable important souvent accompagné d'hyperglycémie et d'hypercholestérolémie; certains patients peuvent développer une tolérance à l'insuline ce qui entraîne l'apparition du diabète de type 2. Ces effets indésirables ont un impact important sur la qualité de vie du patient et sur leur espérance de vie. Dans ce contexte, il devient impératif de développer de nouvelles molécules antipsychotiques exemptes d'effets néfastes.

Le groupe de Carlsson (2004) a suggéré d'utiliser des molécules qui agissent de façon sélective sur la neurotransmission dopaminergique mais d'une manière différente des médicaments actuels. Certaines d'entre elles, tel que l'OSU-6162 et l'ACR16, semblent agir comme «stabilisateurs dopaminergiques». Elles augmentent la neurotransmission dopaminergique lorsque celle-ci est faible et la réduisent lorsqu'elle est élevée. Selon les hypothèses énoncées précédemment, ces molécules auraient pour effet d'atténuer l'activité de la voie mésolimbique et d'augmenter celle de la voie mésocorticale réduisant par le fait même les symptômes positifs et les symptômes négatifs. Des données pré-cliniques supportent l'hypothèse d'une stabilisation de la neurotransmission dopaminergique. Par exemple, l'OSU-6162 atténue l'activité locomotrice lorsque la neurotransmission dopaminergique est augmentée soit par l'exposition à un nouvel environnement soit par l'administration de d-amphétamine (Natesan et coll., 2006; Rung et coll., 2008). À l'opposé, elle augmente l'activité locomotrice chez des animaux qui présentent un faible niveau d'activité spontanée parce qu'ils ont été habitués ou sur-exposés à l'environnement (Natesan et coll., 2006; Rung et coll., 2008). Chez les primates atteints de parkinsonisme expérimental, la l-DOPA réduit les anomalies motrices, mais elle produit de la dyskinésie qui résulte d'une trop grande stimulation dopaminergique. Or, chez ces animaux, l'OSU-6162, réduit la dyskinésie sans atténuer l'effet antiparkinsonien de la l-DOPA (Hadj Tahar et coll., 2001).

Le(s) mécanisme(s) par lequel (lesquels) l'OSU-6162 et l'ACR16 maintiennent l'homéostasie du système dopaminergique n'est (sont) que partiellement compris. Ces molécules possèdent une spécificité et une sélectivité pour les récepteurs D2 et des études in vitro montrent qu'elles agissent comme

agonistes partiels à ces mêmes récepteurs (Sonesson et coll., 1994, Natesan et coll., 2006; Lahti et coll., 2007; Seeman et Guan, 2007; Seeman et coll., 2009). Il a été proposé que l'OSU-6162 et l'ACR16 agissent de manière préférentielle au niveau des autorécepteurs D2 qui seraient plus affins que les récepteurs post-synaptiques (Carlsson et coll., 2004). À ce jour, le concept de stabilisateurs dopaminergiques n'a été étudié que dans des modèles comportementaux qui mesurent leur impact sur la motricité. De fait, aucune étude n'a été effectuée afin de déterminer l'effet de l'OSU-6162 sur d'autres comportements dopamino-dépendants qui dépendent des voies dopaminergiques qui contrôlent la motivation et les émotions, tel que le comportement d'ASI.

HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'ASI est un modèle animal qui permet d'étudier les circuits neuronaux de la récompense et qui est sensible aux manipulations dopaminergiques.

Les antipsychotiques atypiques, qui présentent une faible affinité pour les récepteurs de type D2 et une forte affinité pour les récepteurs 5-HT2a atténuent la récompense induite par la stimulation mais moins fortement que les antipsychotiques classiques. Les antipsychotiques atypiques présentant une affinité pour un grand nombre de récepteurs autres que les récepteurs 5-HT2a et D2, il est difficile de tirer des conclusions quant au rôle des récepteurs 5-HT2a dans leur efficacité à atténuer la récompense induite par la stimulation du FMP. De plus, les études qui ont étudié l'effet du M100907 sur le comportement d'ASI, n'ont pas évalué l'effet de l'antagoniste des récepteurs 5-HT2a lorsque la neurotransmission dopaminergique est atténuée et ont utilisé une méthodologie qui ne respecte pas un postulat fondamental du paradigme de déplacement de la courbe. Le but du premier article publié dans *Neuropsychopharmacology* était donc d'évaluer, à l'aide du M100907, le rôle des récepteurs 5-HT2a dans l'effet atténuateur des antipsychotiques atypiques sur la récompense. L'hypothèse était que l'atténuation de la récompense induite par l'ajout du M100907 à l'halopéridole était similaire à celle induite par la clozapine. Pour ce faire, les effets sur la récompense et sur la capacité motrice du M100907 ont été comparés à ceux produits par l'halopéridol et par la clozapine. Par la suite, l'effet du M100907 sur une dose sous et supraliminale d'halopéridole a été évalué afin de vérifier si le blocage des récepteurs 5-HT2a potentialise ou inhibe l'effet d'un antagoniste aux récepteurs de type D2.

L'objectif du second article publié dans *European Neuropsychopharmacology* était de caractériser l'effet d'un agoniste partiel aux récepteurs D2, l'OSU-6162, sur la récompense induite par la stimulation du FMP. Dans une seconde étape, l'effet de l'OSU-6162 sur l'effet inhibiteur et facilitateur du quinpirole a été caractérisé à l'aide du comportement d'ASI et de l'activité locomotrice induite par la nouveauté. L'OSU-6162 étant un agoniste partiel des récepteurs D2, son effet dépend de l'état d'activation du système dopaminergique. La première hypothèse était que l'OSU-6162 allait induire une augmentation du seuil de récompense puisque la stimulation du FMP induit une augmentation de la neurotransmission dopaminergique. La seconde hypothèse était que l'OSU-6162 allait atténuer l'augmentation et la diminution du seuil de récompense induites par le quinpirole. De même, l'OSU-6162 allait renverser la diminution et l'augmentation de l'activité locomotrice induites par le quinpirole. Les données obtenues à l'aide de l'OSU-6162 ont été comparées à celles observées suite à l'administration d'halopéridole seul ou en combinaison avec le quinpirole. Cette deuxième étude a permis de mieux caractériser le rôle des récepteurs D2 pré et post-synaptiques dans la récompense en elle-même et lorsque l'homéostasie du système dopaminergique est altérée par un agoniste des récepteurs de type D2.

RÉSULTATS

1. CONTRIBUTIONS DES CO-AUTEURS

Le statut de première auteure des deux articles présentés dans cette thèse, reflète ma contribution à l'ensemble des travaux qui y sont décrits. J'ai planifié en collaboration avec mon directeur et les co-auteurs, les études; j'ai réalisé toutes les expériences qui y sont décrites, analysé les résultats et rédigé une version complète de chacun des articles. Ces travaux ont été réalisés sous la supervision de mon directeur de thèse Dr Pierre-Paul Rompré qui m'a orienté dans le choix et le déroulement des expériences, l'interprétation des données ainsi que la rédaction des articles.

Le Dr Shitij Kapur a contribué à l'élaboration des protocoles expérimentaux et à la rédaction de la version finale de chacun des articles.

Le Dr Sridhar Natesan nous a apporté une assistance technique lors de la réalisation des travaux présentés dans le second article et contribué à la rédaction de la version finale.

ARTICLE 1 PUBLIÉ DANS
***NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY* (2007) 32, 551–561**

Blockade of 5-HT_{2a} receptors reduces haloperidol-induced attenuation of reward

Faiza Benaliouad¹, Shitij Kapur² and Pierre-Paul Rompré¹

¹Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine and Département
de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Center for Addiction and Mental Health and University of Toronto, Toronto,
Ontario, Canada

Address for correspondence to:

Pierre-Paul Rompré
Centre de recherche Fernand-Seguin
Hôpital Louis-H. Lafontaine
7331, Hochelaga
Montréal, Québec, Canada, H1N 3V2
Phone : 514-251-4015
Fax : 514-251-2617

ABSTRACT

Previous studies have shown that effective antipsychotic medications attenuate reward, an effect that is generally attributed to their effectiveness at blocking the dopamine D2-like receptors. As blockade of the serotonin type 2a (5-HT2a) receptors is a common property of the newer antipsychotics, the present study compared the effect of haloperidol, clozapine, and M100907 (a selective 5-HT2a antagonist) and the combined effect of haloperidol and M100907 treatment on brain stimulation reward (BSR). Experiments were performed on male Sprague-Dawley rats trained to produce an operant response to obtain electrical stimulation in the lateral hypothalamus. Measures of reward threshold were determined in different groups of rats using the curve-shift method using fixed current intensity and variable frequency before and at different times after injection of haloperidol (0.01, 0.05, 0.1 and 0.25 mg/kg) clozapine (1, 7.5, 15, 30 mg/kg), M100907 (0.033, 0.1 and 0.3 mg/kg), or their vehicle. The effect of M100907 (0.3 mg/kg) on the attenuation of BSR by a sub- and supra-threshold dose of haloperidol was studied in another group of rats. Clozapine produced a dose-orderly increase in reward threshold with a mean maximal increase of 50%; at high doses clozapine induced cessation of responding in several animals at different time periods. Haloperidol induced a dose-dependent increase in reward threshold, with the mean maximal increase (75%) being observed at the highest dose; it also produced a dose-dependent reduction of maximum rates of responding. M100907 reduced the reward-attenuating effect of haloperidol. These results show that 5-HT2a receptors are unlikely to constitute a component of the reward-relevant pathway activated by lateral hypothalamic stimulation. However, blockade of 5-HT2a receptors may account for the relatively lower level of reward

attenuation produced by clozapine, and predict that antipsychotic medications that have a high affinity for the 5-HT_{2a} receptor may be less likely to induce dysphoria.

Key words: antipsychotics; dopamine; dysphoria; M100907; reward; serotonin

INTRODUCTION

The dopamine (DA) hypothesis is currently the most prevalent theory concerning pathophysiology underlying psychotic disorders; it suggests that positive symptoms are associated with a sustained increase in central DA neurotransmission (Hietala, *et al* 1995; Reith, *et al* 1994; Seeman, 1987). This hypothesis takes its support in studies showing that indirect DA agonists produce or exacerbate positive symptoms (Farrell, *et al* 2002; Kapur et Mamo, 2003; Krystal, *et al* 2005; Laruelle, 2000) and precipitate psychosis in people who are vulnerable (Krystal, *et al* 2005; Laruelle, 2000), and that clinically effective antipsychotic medications antagonize DA receptors (Kapur et Mamo, 2003). Whereas the first generation of antipsychotics focused on providing increasingly selective blockade of the DA D2 receptor, the newer generation of antipsychotics (with a few exceptions, e.g. amisulpride) block the serotonin 2 (5-HT₂) receptor in addition to D2. The exact role of these 5-HT₂ receptors is a matter of debate. Insofar as the atypical antipsychotic effect can be achieved by amisulpride by itself, it shows that actions on the D2/3 receptor remain sufficient to produce an antipsychotic effect (Kapur and Mamo, 2003). Further, as no clinically antipsychotic drug is devoid of a relevant action on D2 receptors, it is the case that D2 blockade is also necessary for antipsychotic effect (Kapur and Mamo, 2003). However, the newer antipsychotics differ from the typical antipsychotics (especially high doses of these typical agents) in providing lesser extrapyramidal side effects, more improvement in secondary negative symptoms, and better longer term tolerability and outcomes (Kane, *et al* 1988; Leucht, *et al* 1999; Leucht, *et al* 2003).

It has been proposed that the 5-HT₂ blockade of the atypical antipsychotics is responsible for their superior outcomes (Meltzer, 1999). This assertion is supported by the fact that there is strong functional interaction between 5-HT_{2a} and D₂ receptors in limbic brain regions. Electrophysiological studies, for instance, have shown that M100907, a selective 5-HT_{2a} antagonist, attenuates amphetamine and quinpirole-induced inhibition of ventral midbrain DA cell firing. It also produces a strong potentiation of the reversal effect of the selective D₂ antagonist, sulpiride, on quinpirole-induced inhibition (Olijslagers, *et al* 2004; 2005). Activation of 5-HT_{2a} receptors potentiates amphetamine-induced ventral striatal and medial prefrontal cortex (PFC) DA release, an effect prevented by M100907 (Kuroki, *et al* 2003). On the other hand, M100907 potentiates haloperidol-induced DA release in the medial PFC, whereas it attenuates the stimulant effect of haloperidol on DA in the ventral striatum (Bonaccorso, *et al* 2002; Liégeois, *et al* 2002). M100907 also attenuates amphetamine-induced locomotion and disrupts latent inhibition (Sorensen, *et al* 1993; Moser, *et al* 1996). Wadenberg *et al* (1998, 2001) showed that M100907 amplifies the suppression effect of haloperidol and raclopride in a conditioned avoidance response (CAR). In the presence of M100907, for instance, a subthreshold dose of raclopride was found to produce a significant, long lasting suppression of CAR. Hicks *et al* (1999) also reported an enhancement of the suppression effect of haloperidol on CAR with injection of M100907 directly into the ventral striatum and into the PFC. Interestingly, when given alone, M100907 has no effect on DA release, spontaneous locomotion and latent inhibition, and has very weak effect on CAR (see above references). Taken together, these findings suggest that the modulation of DA,

and of DA-dependent behaviors, by 5-HT_{2a} receptors comes into play only under a state of altered DA neurotransmission.

In this study, we used the brain stimulation reward (BSR) model in an attempt to further investigate the contribution of 5-HT_{2a} blockade to the attenuation of DA-dependent behavior by antipsychotic drugs. We first determined the dose-response effect of clozapine and M100907 on BSR. Then we studied the effect of 5-HT_{2a} blockade on a sub and a suprathreshold dose of haloperidol on this behavior.

METHODS AND MATERIALS

Animals

Male Sprague-Dawley rats (Charles River Canada, Montreal, Qc) weighing between 300 and 380 g at the time of surgery were used. They were housed two per cage before surgery, and individually after the surgery, in a temperature and humidity-controlled room ($21 \pm 1^\circ\text{C}$; $53 \pm 2\%$ humidity) with a 12-h light-dark cycle (lights on at 0630). They had free access to food and water and were allowed to habituate for 7 days to the new housing environment. All experimental procedures were performed in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, published by the Canadian Council of Animals Care.

Surgery

Rats were first injected with atropine methylnitrate (0.4 mg/kg, ip) to reduce mucous secretion, anesthetized with sodium pentobarbital (65 mg/kg, ip) and fixed on a stereotaxic apparatus. Two monopolar electrodes (stainless steel wire of 0.27 mm of

diameter) isolated with Epoxy, except for the honed tip, were implanted in the medial forebrain bundle (MFB) at the level of lateral hypothalamus. The stereotaxic coordinates were as follows: 2.8 mm posterior to bregma, 1.7 mm lateral to midline and 8.6 mm below the skull (Paxinos and Watson, 1986). A bare stainless steel wire was wrapped around four stainless steel screws threaded into the cranium to serve as the indifferent electrode. The whole electrode assembly was fixed to the cranium with dental acrylic. At the end of surgery procaine penicilline G / benzathine penicilline G (15 000 u.i.; 0.1 ml, i.m.) was injected to prevent infection and 1 ml of physiologic saline was injected to prevent dehydration.

Brain stimulation reward

Apparatus and procedure.

Training. Behavioral testing was started 1 week following surgery and was carried out in operant chambers (25 cm X 25 cm) made from three opaque polymer walls and one front Plexiglas wall that allowed observation of the animal. Each chamber was equipped with an infrared photocell located inside a hole (3 cm diameter, 3 cm deep) 2 cm above the wire-mesh floor. To minimize external noise, chambers were encased in ventilated wooden boxes insulated with Styrofoam. Each nose poke response triggered a constant-current pulse generator that delivered a single 500 ms train of 0.1 ms cathodal rectangular pulses. The effects of the stimulation at variable intensities (between 200 and 500 μ A) was initially tested on each of the electrodes; the site at which the stimulation induced exploratory behavior and forward locomotion with no, or minimal motor effects was chosen. Once operant responding was established (see

Rompré, 1995 for details), the animals were trained to respond during discrete 55-s trials, each trial being followed by 30-s interval during which stimulation was not available. The beginning of each trial was signalled by five trains of noncontingent priming stimulation delivered at a rate of 1 Hz. Current intensity was held constant for each animal and the frequency was varied from 98 – 62 to 30- 10 Hz in approximately 0.05 log unit steps; the current intensity and the range of frequencies tested was adjusted for each animal to minimize occurrence of behavioural side effects that may interfere with operant responding. Each stimulation train was followed by a 500 ms inter-train interval during which stimulation was not available (see Boye and Rompré, 1996). Data obtained from each discrete trial were used to generate rate-frequency (R/F) curve from which a measure of the rewarding efficacy of the stimulation (reward threshold) and of performance (maximal rate of nose poke/trial) was derived (see Data analysis; Miliareisis *et al*, 1986). Reward threshold was defined as the number of pulses/train required to induce a response rate equal to 50% of the maximal response (M50). Animals were trained in this manner during each daily 70-min test session (four R/F curves determinations) and drug testing began when the lowest and highest M50 value within a single session ranged by less than 0.1 log unit for 3 consecutive days.

Drug Test. During a single drug test session, three R/F curves were first determined using the procedure described above. Rats were then injected with drug or vehicle and R/F curves were determined again every 30 min for 4 h. Three groups of rats were tested. The first group (n=12) was tested with four doses (1, 7.5, 15 or 30 mg/kg) of clozapine, the second group (n=9) with four doses (0.01, 0.05, 0.1 or 0.25

mg/kg) of haloperidol, and the third group (n=8) with three doses (0.03, 0.1 or 0.33 mg/kg) of M100907. One week separated each drug or vehicle tests, and the order of testing was counterbalanced. In a second experiment, we attempted to determine whether blockade of 5-HT_{2a} receptors alters the effect of a subthreshold and a suprathreshold dose of haloperidol with two new groups of rats. A first group was tested on four occasions, once per week, with either vehicle + vehicle, haloperidol (0.01 mg/kg) + vehicle, vehicle + M100907 (0.3 mg/kg) and haloperidol + M100907. A second group was tested in the same manner with either vehicle + vehicle, haloperidol (0.05 mg/kg) + vehicle, vehicle + M100907 (0.3 mg/kg) and haloperidol + M100907. Haloperidol was injected 15 min before M100907; the order of drug and vehicle tests was counterbalanced for both groups.

Thermoregulation

In order to determine the pharmacological activity of M100907 at the dose used in the present study, we tested its effectiveness at attenuating the hyperthermic response to a systemic injection of 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI), a 5-HT_{2a/c} agonist. Eight new rats were carried up to a temperature-controlled testing room ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) and allowed to habituate for 1h. Basal rectal temperature (pre-dug) was first measured by inserting a flexible thermoprobe (Harvard Apparatus, Saint-Laurent, Quebec, model YSI-400) 6-7 cm into the rectum and was kept in place for approximately 30-s while the rat was hand-restrained. Rats were then injected with 0.3 mg/kg of M100907 or its vehicle, followed 30 min later by 1 mg/kg of DOI or its vehicle. Rectal temperature was then measured every 30 min for 1.5 hours.

Histology

At the end of the experiment, all rats were anesthetized with urethane (1.4 g/kg i.p.) and the stimulation site lesioned by passing through the electrode a direct anodal current (0.1 mA during 15-s). They were then perfused with a 10% of formalin solution that contained 3% potassium ferrocyanide, 3% potassium ferricyanide and 0.5% of trichloroacetic acid (Prussian blue technique). Brains were removed and stored in a 30% sucrose solution until they were soaked. Then they were frozen with 2-methylbutane (99.2%) and kept at -80°C . The brains were later sliced in 35- μm sections and were mounted on gelatine-coated glass slides. Slices were stained with thionin (Nissl technique, see Clark, 1981, p 142) and the stimulation site was determined with light microscopic examination.

Drugs

Clozapine (Sigma-Aldrich, Canada), M100907, or haloperidol (Sigma-Aldrich, Canada), was dissolved in 0.9% saline solution containing 1% glacial acetic acid and 0.3% tartaric acid and injected subcutaneously in a volume of 1 ml/kg. DOI (Sigma-Aldrich, Canada) was dissolved in 0.9% saline solution and injected intraperitoneally.

Data analysis

Reward thresholds obtained under drug and vehicle conditions were expressed as the percentage of pre-injection value (baseline), and group means were calculated.

Maximal response rates were also expressed as percent of baseline using the following procedure, and group means calculated. If the maximum response rate on a given R/F curve was obtained at a higher stimulation frequency than that under the baseline condition, response at that frequency was divided by the mean response at the same frequency at baseline and multiplied by 100. However, if the maximum response rate under drug or vehicle condition was obtained at a lower stimulation frequency than that under the baseline, response obtained under drug or vehicle at the frequency that generated a maximum under baseline was divided by the mean response under baseline and multiplied by 100. Mean changes of both reward and maximum rate obtained at peak time plasma concentration (near 60 min after injection for clozapine and M100907, and 90 min for haloperidol, see Kapur, *et al* 2003) were analyzed with a one-way ANOVA and comparisons among means made with Duncan's test with the level of significance set at 0.05 (Statistica V6.0, Statsoft). Animals that failed to respond at that time period were excluded from this analysis.

Thermoregulation. Temperature data were analyzed with two-way ANOVA (treatment and time) for repeated measures on time and comparisons among means made with Duncan's test with the level of significance set at 0.05 (Statistica V6.0, Statsoft).

RESULTS

Histology

Of the 50 animals initially prepared for the experiments, 43 were successfully trained and reached the criterion of stability; the others were excluded because the stimulation induced motor movements, the electrode assembly became unstable, or the stimulation site could not be determined owing to technical problems. For the rats that completed the study, histological analysis confirmed that the stimulation sites were located along the MFB between the anterior part of the lateral hypothalamus (1.8 mm posterior to bregma) and the rostral border of posterior hypothalamus (3.8 mm posterior to bregma); most of the sites (> 70%) were located between 2.56 and 3.14 mm posterior to bregma (see Paxinos and Watson, 1986).

Experience 1: Effects of Clozapine, Haloperidol and M100907 on BSR

Clozapine induced a dose-dependent attenuation of BSR; five out of 12 animals stopped responding at several time periods at 7.5 and 15 mg/kg, whereas eight animals stopped at 30 mg/kg. Figure 1 shows group mean percent changes in reward and maximum rate induced by different doses of clozapine for the animals that responded at one or more time periods (n is different for several time periods owing to cessation of responding). The suppression of reward threshold was dose-dependent and relatively stable across the 4h test period (top left panel); the mean maximal suppression reached 50% and was observed at the highest dose. A one-way ANOVA was performed on data collected at the time of peak time plasma concentration (see Kapur, *et al* 2003) for those rats that did not stop responding at this time period, revealing a significant effect of treatment [$F_{(4,42)} = 7.92, p < 0.0001$]. *Post-hoc* analysis showed that 7.5 mg/kg was the lowest effective dose, and that the increase in threshold produced by 15 and 30 mg/kg was statistically different than

that measured at 1.0 but not 7.5 mg/kg (top right panel). In those animals that did not stop responding, clozapine produced no clear dose-dependent effect on maximum rate (Figure 1, bottom panel); it tended to suppress responding at the two lowest doses at 60 min (bottom right panel), but the one-way ANOVA yielded no significant effect [$F_{(4,42)} = 2.04, p = 0.10$].

In order to determine whether repeated treatment with clozapine altered sensitivity of the reward substrate to that drug, we retested the animals with the 7.5 mg dose at the end of the test and compared the results to the first test. Mean percent change in threshold measured at 60 min postinjection was slightly lower for the second test (first test = 131.3 ± 10.4 ; second test = 122.4 ± 7.5) but the difference was not statistically significant [$t = 1.3, df = 7, p = 0.23$]. Likewise, no statistically significant difference between the first and second tests was found for maximum rate (first test = 95.0 ± 3.7 ; second test = 98.4 ± 6.7 ; $t = 0.6, df = 7, p = 0.56$).

Haloperidol induced a dose-dependent attenuation of BSR; two out of nine animals stopped responding at several time periods at 0.05 and 0.10 mg/kg whereas three animals stopped at 0.25 mg/kg. Figure 2 shows group mean percent changes in reward and maximum rate induced by different doses of haloperidol for the animals that responded at one or more time periods (just like after clozapine, n is different for several time periods owing to cessation of responding). The suppression of reward threshold was dose-dependent and slowly decreased after it reached a peak, near 30-60 min (0.05 and 0.1 mg/kg) and 90 min (0.25 mg/kg; top left panel); the mean maximal suppression reached near 75% and was observed at the highest dose. A one-

way ANOVA was performed on data collected at the time peak time plasma concentration (see Kapur, *et al* 2003) for those rats that did not stop responding at this time period, revealing a significant effect of treatment [$F_{(4,31)} = 13,1, p < 0.0001$]. *Post hoc* analysis showed that 0.05 mg/kg was the lowest effective dose, and that the increase in threshold produced by 0.25 mg/kg was statistically different than that measured at 0.05 mg/kg (top right panel). In those animals that did not stop responding, haloperidol produced a dose-dependent suppression of maximum rate (Figure 2, bottom panel); the one-way ANOVA performed on data collected at 90 min yielded a significant effect [$F_{(4,31)} = 14,2, p = 0.0001$]. As seen with the M50 measure, the threshold dose was 0.05 mg/kg and the suppression measured at the highest dose tended to be stronger than that measured at 0.05 and 0.1 mg/kg. It is noteworthy that at the threshold dose recovery from suppression of maximum rate occurs at a time period where reward is still suppressed.

Contrary to clozapine and haloperidol, the selective 5-HT_{2a} receptor antagonist M100907 had no effect on reward threshold at any of the doses tested during the 4-h test period (Figure 3, top panel; $F_{(3,28)} = 0.10; p = 0.99$) and did not change the maximum rate (Figure 3, bottom panel, $F_{(3,28)} = 1.42; p = 0.26$).

Experiment 2: Core body temperature

In order to insure that M100907 was physiologically active at the doses we used, we tested its effectiveness at blocking the increase in core body temperature induced by the non-selective 5-HT₂ agonist DOI, a well known 5-HT₂ mediated effect (Mazzola-Pomietto, *et al* 1995; Salmi and Ahlenius, 1998) Treatment with DOI

alone produced a significant increase in temperature that was prevented by M100907 at a dose of 0.3 mg/kg (Figure 4). The analysis of variance yielded a significant effect of treatment [$F_{3,28} = 5.0$; $p < 0.01$] and *post hoc* test confirmed that DOI increased temperature above control (VEH+VEH) and that M100907 prevented this increase. There was no difference in baseline temperature between the groups.

Experiment 3: Haloperidol + M100907 in BSR

To verify whether 5-HT_{2a} blockade alters the effect of D₂ blockade on BSR, and produces effects that resemble that of clozapine, we tested the effects of a combined treatment with haloperidol and M100907 (0.3 mg/kg). Two doses of haloperidol were tested based on data collected in experiment 1, a subthreshold dose (0.01 mg/kg) and a suprathreshold dose (0.05 mg/kg). As expected, haloperidol, at the lower dose (0.01 mg/kg), and M100907 alone did not alter reward threshold, nor did it change it when coadministered (Figure 5, top left panel). The two-way ANOVA revealed no effect of treatment [$F_{(3,28)} = 0.88$; $p = 0.46$] and no effect of time [$F_{(8,224)} = 0.90$; $p = 0.52$]. Besides, there was no effect of treatment at 60 min (top right panel) after the injections [$F_{(3,28)} = 0.326$; $p = 0.81$]. Likewise, the two-way ANOVA revealed no effect of treatment [$F_{(3,28)} = 1.92$; $p = 0.15$] on maximum rate measured at 60 min (bottom right panel). The ANOVA performed on the time course data (bottom left panel) revealed a significant effect of time [$F_{(8,224)} = 2.24$; $p = 0.03$], but no effect of treatment [$F_{(3,28)} = 0.572$; $p = 0.64$] nor of treatment by time interaction [$F_{(24,224)} = 0.96$; $p = 0.53$].

With the 0.05 mg/kg dose of haloperidol (Figure 6, top left panel), the two-way ANOVA revealed a significant effect of treatment on the reward threshold [$F_{(3,50)} = 25.47$; $p < 0.0001$], a significant effect of time [$F_{(8,400)} = 8.89$; $p < 0.0001$] and a significant interaction of treatment by time [$F_{(24,400)} = 4.37$; $p < 0.0001$]. In addition, there was a significant effect of treatment at 60 min (top right panel) postinjections [$F_{(3,50)} = 31.06$; $p < 0.0001$]. Duncan's *post hoc* tests showed that haloperidol alone increased threshold significantly compared to the vehicle at all times postinjection. M100907 induced a significant attenuation of haloperidol-induced increase in threshold at 0, 60, 90 and 120 min after the injection of the drugs. Even though the coadministration of haloperidol and M100907 attenuated the effect of haloperidol alone on threshold ($p < 0.05$), threshold was still significantly higher than that obtained under vehicle treatment at all times, except at 210 min, postinjection.

Neither haloperidol (0.05 mg/kg) alone nor when coadministered with M100907 produced a variation of maximum rate at the doses used in this experiment (Figure 6, bottom left panel). The two-way ANOVA revealed no effect of treatment [$F_{(3,50)} = 0.47$; $p = 0.70$] or time [$F_{(8,400)} = 1.0$; $p = 0.44$] and was so at 60 min (bottom right panel) after the injections [$F_{(3,50)} = 0.20$; $p = 0.89$].

DISCUSSION

This study was aimed at better understanding the contribution of 5-HT_{2a} blockade to the attenuation of BSR by two antipsychotic drugs, clozapine and haloperidol. A first experiment replicated previous results (Greenshaw, 1993; Boye and Rompré, 2000)

and showed that clozapine produced a dose-dependent attenuation of reward as inferred from the increase in frequency threshold. Clozapine was effective at 7.5, but not 1.0, mg/kg, and increasing the dose up to 30 mg/kg did not produce significantly higher reward attenuation, at least in those animals that still responded to the stimulation. Such a saturation of the reward attenuation effect is consistent with previous results obtained with mesencephalic reward sites (Boye and Rompré, 2000). It is unlikely that this effect can be attributed to the development of tolerance due to the use a within-subject design as measures reward attenuation obtained after two tests with the lowest effective dose (7.5 mg/kg), one during and one at the end of the experiment, were not different.

At each dose that it attenuated reward, clozapine produced complete cessation of responding in a significant number of animals at several time periods during the test. Two hypotheses may account for this behavioral suppression, either reward was completely blocked or motor impairment was so strong that the animals were unable to produce the operant response. The latter hypothesis predicts that clozapine will produce a progressive, dose-dependent, suppression of maximum rate. Miliareisis *et al* (1986) showed that a decrease in maximum rate of responding indicates that a treatment interfered with the motor capacities of the animal to produce an operant response; they also showed that it has a minimal effect on the frequency threshold as measured with the present psychophysical method. Previous studies (Greenshaw, 1993; Boye and Rompré, 2000) reported a decrease in maximum rate following clozapine, an effect that was not observed in the present study. Differences in the type of operant responses and in the algorithm used to infer drug-induced changes in

maximum rate are most likely to account for the present finding. A lack of effect on this measure of performance suggests that the failure of responding was more likely due to complete blockade of the rewarding effectiveness of the stimulation. Clozapine interacts with several neurotransmitter systems; however, it is its interaction with D2 receptors that is hypothesized to mainly account for its reward-attenuating effect. BSR is highly sensitive to changes in DA neurotransmission. Drugs that increase central DA impulse flow and central DA release enhance reward, whereas drugs that decrease DA impulse flow and DA release, or that block postsynaptic DA receptors, attenuate reward (see Wise and Rompré, 1989). In fact, Gallistel and Davis (1983) showed that the reward attenuation effect of a large number of drugs is correlated with their affinity for D2 receptors. Consistent with this, we replicated previous results (Greenshaw, 1993; Boye and Rompré, 2000) and found a dose-dependent suppression of reward and of maximum rate with haloperidol, a drug that displays a much higher affinity for D2 receptors than clozapine. The low affinity of clozapine for D2 receptors, which results in a moderate level of central D2 receptor occupancy (Kapur, *et al* 2003), could well explain its lower maximal reward attenuation than that produced by haloperidol, but it is unlikely to account for the complete blockade of reward. The number of animals that ceased to respond was in fact higher after clozapine than after haloperidol. One possible explanation is that clozapine interacts with another neurotransmitter system that somehow synergizes with its D2 effect to suppress reward.

As mentioned above, clozapine displays a high affinity for 5-HT_{2a} receptors, and previous studies have shown that antagonism at this receptor produces a functional

enhancement of D2 antagonism in certain models. Selective blockade of 5-HT_{2a}, for instance, enhances the effect D2 receptor blockade on ventral midbrain DA cell firing (Olijslagers, *et al* 2004; 2005) and on limbic DA release (Bonaccorso, *et al* 2002; Liégeois, *et al* 2002). Wadenberg *et al* (1996, 2001) also showed that blockade of 5-HT_{2a} receptors amplifies the suppression effect of haloperidol, and of raclopride, on the CAR response.

In order to determine the relevance of a 5-HT_{2a}/D2 interaction to the reward attenuation induced by antipsychotic drugs, we studied first the effect of M100907, a selective 5-HT_{2a} antagonist. Over a range of doses that produce low to near-complete central 5-HT_{2a} blockade, as measured with *in vivo* occupancy (Kapur, unpublished observations), M100907 did not alter reward nor maximum rate. The fact that at the highest dose tested M100907 blocked the hyperthermic effect of DOI, a 5-HT_{2a/c} agonist, confirms that the drug was pharmacologically active. The negative results suggest then that 5-HT_{2a} receptors do not exert a tonic modulation on the reward-relevant pathway. This conclusion is consistent with previous results showing that systemic injections of similar doses of M100907 has no effect on spontaneous DA-dependent behavioral responses (Moser, *et al* 1996; Palfreyman, *et al* 1993; Sorensen, *et al* 1993), on basal limbic DA release (Bonaccorso, *et al* 2002; Liégeois, *et al* 2002), and on spontaneous firing rate of ventral midbrain DA neurons (Palfreyman, *et al* 1993; Sorensen, *et al* 1993). Previous studies have shown however that systemic injection of M100907 attenuated amphetamine- and cocaine-induced locomotor activity (Sorensen, *et al* 1993; Palfreyman, *et al* 1993; Moser, *et al* 1996; McMahon and Cunningham, 2001). M100907 also reduces cocaine-induced

locomotion when injected locally into the ventral midbrain but not the nucleus accumbens, an effect consistent with localization of 5-HT_{2a} within the ventral midbrain (Doherty and Pickel, 2000). These findings show that M100907 has an attenuating effect on DA-mediated behaviors. As diencephalic rewarding stimulation increases DA and 5-HT neurotransmission (Blaha and Phillips, 1990; Nakahara et al, 1989, 1992) and is very sensitive to changes in ventral midbrain neurotransmission, M100907 should have attenuated BSR. This suggests then that 5-HT_{2a} receptors do not have such a modulatory role in the reward-relevant DA pathway activated by diencephalic electrical stimulation.

We also studied the effect of M100907 on a sub- and suprathreshold dose of haloperidol. As mentioned previously, M100907 attenuates and potentiates respectively the release of DA initiated by haloperidol within the nucleus accumbens and the PFC (Liégeois, *et al* 2002). It also potentiates the suppression effect of haloperidol on CAR response (Wadenberg, *et al* 1996, 2001). Our results show that M100907 had no effect on reward and on maximum rate when it was administered with a subthreshold dose of haloperidol. But when it was administered in combination with a dose of haloperidol that produced a significant reward attenuation, it produced a reduction of this attenuation. This result supports the hypothesis that 5-HT_{2a} receptors modulate the reward-relevant pathway when its function is altered by DA antagonist; it is consistent with the lack of effect of M100907 on amphetamine-induced enhancement of reward (Moser, *et al* 1996). The direction of this modulation was somewhat unexpected. In effect M100907, injected systemically or directly into the nucleus accumbens, does not reduce but rather

enhances the effect of haloperidol on CAR, a behavior that, just like responding for reward, is sensitive to DA neurotransmission and to antipsychotic drugs (see Wadenberg and Hicks, 1999). Consistently, M100907 was found to reduce haloperidol-induced DA release in the nucleus accumbens (Liégeois, *et al* 2002; but see Andersson, *et al* 1995), an effect that is likely to enhance the functional consequences of post-synaptic blockade, and that is predictive of a potentiation of the reward attenuation effect of haloperidol. In effect, there is substantial body of evidence showing that release of DA in the nucleus accumbens plays a key role in reward. Blockade of DA receptors in this region reduces BSR (Stellar and Corbett, 1989; Nakajima and Patterson, 1997), whereas injection of amphetamine, a drug that increases local DA release, enhances reward (Colle and Wise, 1988; Ranaldi and Beninger, 1994). How can we explain the reduction effect of M100907 on the attenuation of haloperidol on reward?

Whereas M100907 attenuates haloperidol-induced DA release in the nucleus accumbens, it potentiates it in the PFC (Liégeois, *et al* 2002), an effect that would be consistent with the present results in as much as increased DA release in this region enhances reward. Some empirical findings tend to support this hypothesis. First, the PFC is an important component of the reward-relevant pathway (Tzschentke, 2000). Second, BSR is induced by electrical stimulation of the PFC (Mora and Ferrer, 1986) and is sensitive to DA neurotransmission (Corbett, 1990; Hand and Franklin, 1983). Third, rewarding stimulation applied to the MFB and to the PFC induces Fos expression in overlapping limbic regions (Arvanitogiannis, *et al* 2000) suggesting activation of a common neural substrate. Fourth Nakahara *et al* (2000) have reported

that rewarding stimulation applied to the MFB increases 5-HT and DA neurotransmission in the PFC, hence providing empirical support for a reward-relevant 5-HT – DA interaction in this region. Other studies, however, rather suggest that reward induced by electrical stimulation of the MFB and the PFC is mediated by functionally independent neural pathways (Robertson, 1989; Schenk and Shizgal, 1985; Singh, *et al* 1997; Duvauchelle, *et al* 1998).

Clinical studies have reported that dysphoria (including anhedonia) is relatively common in patients treated with antipsychotic medications (Voruganti and Awad, 2004), a side-effect that likely results from disruption of the reward-relevant pathway. Occurrence of dysphoria is correlated with D2 receptor blockade (de Hann, *et al* 2000), just like the attenuation of BSR (Gallistel and Davis, 1983). The present results provide some evidence that combined blockade of D2 and 5-HT_{2a} may reduce anhedonia induced by haloperidol, and also provide support for the hypothesis that the 5-HT₂ receptors may contribute to reward-sparing properties of atypical antipsychotics, like clozapine (Awad, 2004).

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research. We are grateful to Sandra Boye and Pat Bauco for helpful discussion and thank Claude Bouchard for his technical help.

REFERENCES

Andersson JL, Nomikos GG, Marcus M, Hertel P, Mathe JM, Svensson TH (1995). Ritanserin potentiates the stimulatory effects of raclopride on neuronal activity and dopamine release selectivity in the mesolimbic dopaminergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **352**: 374-385.

Arvanitogiannis A, Tzschentke TM, Riscaldino L, Wise RA, Shizgal P (2000). Fos expression following self-stimulation of the medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* **107**: 123-132.

Awad AG (2004). Second generation antipsychotics: looking beyond efficacy. *Can J Psychiatry* **49**: 283-284.

Blaha CD and Phillips AG (1990). Application of in vivo electrochemistry to the measurement of changes in dopamine release during intracranial self-stimulation. *J Neurosci Methods* **34**: 125-133.

Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z, Dai J, Alboszta AR and Ichikawa J (2002). SR46349-B, a 5-HT(2A/2C) receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* **27**: 430-441.

Boye SM and Rompre PP (1996). Effect of pimozide on self-stimulation threshold under a continuous and fixed-interval schedule of reinforcement. *Behav Brain Res* **78**: 243-245.

Boye SM and Rompre PP (2000). Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. *J Neurosci* **20**: 1229-1239.

Clark G (1981). *Staining Procedures*. Williams and Wilkins: Baltimore

Colle LM and Wise RA (1988). Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* **459**: 361-368.

Corbett D (1990). Ketamine blocks the plasticity associated with prefrontal cortex self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **37**: 685-688.

de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, Booij J, van Amelsvoort T et al (2000). Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* **49**:290-296.

Doherty MD and Pickel VM (2000). Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* **864**: 176-185.

Duvauchelle CL, Fleming SM, Kornetsky C (1998). Prefrontal cortex infusions of SCH 23390 cause immediate and delayed effects on ventral tegmental area stimulation reward. *Brain Res* **811**: 57-62.

Gallistel CR and Davis AJ (1983). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of MFB stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **19**: 867-872.

Greenshaw AJ (1993). Differential effects of ondansetron, haloperidol and clozapine on electrical self-stimulation of the ventral tegmental area. *Behav Pharmacol* **4**: 479-485.

Farrell M, Boys A, Bebbington P, Brugha T, Ciod J, Jenkins R et al (2002). Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *Br J Psychiatry* **181**: 393-398.

Hand TH, Franklin KB (1983). The influence of amphetamine on preference for lateral hypothalamic versus prefrontal cortex or ventral tegmental area self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **18**: 695-699.

Hicks PB, Browning J, Barwick S, Jones D, Wadenberg ML, Richter JT et al (1999). M100,907 acts at both the nucleus accumbens and the prefrontal cortex to mediate the enhancement of suppression of conditioned avoidance response by haloperidol. Abstracts of the VIIth International Congress on Schizophrenia Research Santa Fe, New Mexico, USA, 17 – 21 April 1999. *Schizophr Res* **36** : 111-122.

Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M et al (1995). Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet* **346**: 1130–1131.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* **45**: 789- 796.

Kapur S, Mamo D (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27**: 1081-1090.

Kapur S, VanderSpek SC, Brownlee BA, Nobrega JN (2003). Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J Pharmacol Exp Ther* **305**: 625-631.

Krystal JH, Perry EB Jr, Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, bi-Dargham A et al (2005). Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch Gen Psychiatry* **62**: 985-994.

Kuroki T, Meltzer HY and Ichikawa J (2003). 5-HT 2A receptor stimulation by DOI, a 5-HT 2A/2C receptor agonist, potentiates amphetamine-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Res* **272**: 216-221.

Laruelle M (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev* **31**: 371-384.

Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C and Kane JM (2003) Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* **160**:1209-1222.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D and Kissling W (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* **35**: 51-68.

Liegeois JF, Ichikawa J and Meltzer HY (2002). 5-HT(2A) receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner. *Brain Res* **947**: 157-165.

Mazzola-Pomietto P, Aulakh CS, Wozniak KM, Hill JL and Murphy DL (1995). Evidence that 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI)-induced hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT_{2a} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* **117**: 193-199.

McMahon LR and Cunningham KA (2001). Antagonism of 5-hydroxytryptamine(2a) receptors attenuates the behavioral effects of cocaine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **297**: 357-363.

Meltzer HY (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacol* **21**: 106S-115S.

Miliaressis E, Rompre PP, Laviolette P, Philippe L and Coulombe D (1986). The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol Behav* **37**: 85-91.

Mora F, Ferrer JM (1986). Neurotransmitters, pathways and circuits as the neural substrates of self-stimulation of the prefrontal cortex: facts and speculations. *Behav Brain Res* **22**: 127-140.

Moser PC, Moran PM, Frank RA and Kehne JH (1996). Reversal of amphetamine-induced behaviours by MDL 100,907, a selective 5-HT_{2A} antagonist. *Behav Brain Res* **73**: 163-167.

Nakahara D, Fuchikami K, Ozaki N, Iwasaki T, Nagatsu T (1992). Differential effect of self-stimulation on dopamine release and metabolism in the rat medial frontal cortex, nucleus accumbens and striatum studied by in vivo microdialysis. *Brain Res* **574**: 164-170.

Nakahara D, Nakamura M, Furukawa H, Furuno N (2000). Intracranial self-stimulation increases differentially in vivo hydroxylation of tyrosine but similarly in vivo hydroxylation of tryptophan in rat medial prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Brain Res* **864**: 124-129.

Nakahara D, Ozaki N, Miura Y, Miura H and Nagatsu T (1989). Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* **495**: 178-181

Nakajima S and Patterson RL (1997). The involvement of dopamine D2 receptors, but not D3 or D4 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat. *Brain Res* **760**: 74-79.

Olijslagers JE, Perlstein B, Werkman TR, McCreary AC, Siarey R, Kruse CG et al (2005). The role of 5-HT(2A) receptor antagonism in amphetamine-induced inhibition of A10 dopamine neurons in vitro. *Eur J Pharmacol* **520**: 77-85

Olijslagers JE, Werkman TR, McCreary AC, Siarey R, Kruse CG and Wadman WJ (2004). 5-HT2 receptors differentially modulate dopamine-mediated auto-inhibition in A9 and A10 midbrain areas of the rat. *Neuropharmacology* **46**: 504-510.

Palfreyman MG, Schmidt CJ, Sorensen SM, Dudley MW, Kehne JH, Moser P et al (1993). Electrophysiological, biochemical and behavioral evidence for 5-HT2 and 5-HT3 mediated control of dopaminergic function. *Psychopharmacology (Berl)* **112**: S60-S67.

Paxinos G and Watson C (1986): *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press: New York.

Ranaldi R and Beninger RJ (1994). Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. *Brain Res* **642**: 251-258.

Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F et al (1994). Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 11651– 11654.

Robertson A (1989). Multiple reward systems and the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* **13**: 163-170.

Rompere PP (1995). Psychostimulant-like effect of central microinjection of neurotensin on brain stimulation reward. *Peptides* **16**: 1417-1420.

Salmi P and Ahlenius S (1998). Evidence for functional interactions between 5-HT_{1a} and 5-HT_{2a} receptors in rat thermoregulatory mechanisms. *Pharmacol Toxicol* **82**: 122-127.

Schenk S, Shizgal P (1985). The substrates for self-stimulation of the lateral hypothalamus and medial prefrontal cortex: a comparison of strength-duration characteristics. *Physiol Behav* **34**: 943-949.

Seeman P (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* **1**: 133-152.

Singh J, Desiraju T, Raju TR (1997). Dopamine receptor sub-types involvement in nucleus accumbens and ventral tegmentum but not in medial prefrontal cortex: on self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral mesencephalon. *Behav Brain Res* **86**: 171-179.

Sorensen SM, Kehne JH, Fadayer GM, Humphreys TM, Ketteler HJ, Sullivan CK et al (1993). Characterization of the 5-HT₂ receptor antagonist MDL 100907 as a putative atypical antipsychotic: Behavioral, electrophysiological and neurochemical studies. *J Pharmacol Exp Ther* **266**: 684-691.

Stellar JR and Corbett D (1989). Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Res* **477**: 126-143.

Tzschentke TM (2000). The medial prefrontal cortex as a part of the brain stimulation reward system. *Amino Acids* **19**:211-219.

Voruganti L, Awad AG (2004). Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)* **171**:121-132.

Wadenberg ML, Browning JL, Young KA, Hicks PB (2001). Antagonism at 5-HT_{2A} receptors potentiates the effect of haloperidol in a conditioned avoidance response task in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **68**: 363-370.

Wadenberg ML and Hicks PB (1999). The conditioned avoidance response test re-evaluated: is it a sensitive test for the detection of potentially atypical antipsychotics? *Neurosci Biobehav Rev* **23**: 851-862.

Wadenberg ML, Hicks PB, Richter JT, and Young KA (1998). Enhancement of antipsychoticlike properties of raclopride in rats using the selective serotonin_{2A} receptor antagonist MDL 100,907. *Biol Psychiatry* **44**:508–515.

Wadenberg ML, Salmi P, Jimenez P, Svensson T and Ahlenius S (1996). Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D2 receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT₂ receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur Neuropsychopharmacology* **6**: 305-310.

Wise RA and Rompre PP (1989). Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* **40**: 191-225.

TITLES AND LEGENDS TO FIGURES

Figure 1. Group mean (\pm SEM) of reward threshold and maximum rate induced by different doses of clozapine expressed as percent of baseline. The top and bottom left panels show the time course of reward threshold and maximum rate, respectively, for rats that responded during one or more time periods (n is different for several time periods owing to cessation of responding). The top right panel shows that clozapine induced a dose-dependant increase of reward threshold at 60 min after clozapine injection (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus vehicle). The bottom right panel shows that clozapine did not induce change in maximum rate. VEH and 1 mg/kg (n = 12), 7.5 mg/kg (n = 8), 15 m/kg (n = 9) and 30 mg/kg (n = 6).

Figure 2. Group mean (\pm SEM) of reward threshold and maximum rate induced by different doses of haloperidol expressed as percent of baseline. The top and bottom left-hand panels show the time course of reward threshold and maximum rate, respectively, for rats that responded during one or more time periods (n is different for several time periods owing to cessation of responding). The top right panel shows that haloperidol induced a dose-dependant increase of reward threshold at 90 min after haloperidol injection (* $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$ versus vehicle ; ⁺ $p < 0.05$ and ⁺⁺⁺ $p < 0.001$ versus 0.01 mg/kg ; [#] $p < 0.05$ versus 0.05 mg/kg). The bottom right panel shows that haloperidol induced a dose-dependant decrease of maximum rate (*** $p < 0.001$ versus vehicle and ⁺⁺⁺ $p < 0.001$ versus 0.01 mg/kg). VEH and 0.01 mg/kg (n = 9), 0.05 mg/kg (n = 7), 0.10 mg/kg (n = 7) and 0.25 mg/kg (n = 6).

Figure 3. Group mean (\pm SEM) of reward threshold and maximum rate induced by different doses of M100907 expressed as percent of baseline ($n = 8$). The top and bottom left-hand panels show the time course of reward threshold and maximum rate, respectively. The top and bottom right-hand panels show reward threshold and maximum rate, respectively, at 60 min after M100907 injection. M100907 had no effects on reward threshold or maximum rate.

Figure 4. Rectal temperature after injection of DOI (1 mg/kg), M100907 (0.3 mg/kg) or the combination of the two. DOI induced a significant increase of core body temperature versus vehicle (* $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$) and versus M100907 + DOI (+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ and +++ $p < 0.001$). $N = 8$

Figure 5. Group mean (\pm SEM) of reward threshold and maximum rate induced by haloperidol (0.01 mg/kg), M100907 (0.3 mg/kg) or their coadministration, expressed as percent of baseline. The top and bottom left-hand panels show the time course of reward threshold and maximum rate, respectively. The top and bottom right-hand panels show reward threshold and performance respectively, 60 min following drug injection. The subthreshold dose of haloperidol alone or in combination with M100907 did not significantly change in reward threshold and maximum rate. $N = 8$.

Figure 6. Group mean (\pm SEM) of reward threshold and maximum rate induced by haloperidol (0.05 mg/kg), M100907 (0.3 mg/kg) or their coadministration expressed as percent of baseline. The top and bottom left-hand panels show the time course of

reward threshold and maximum rate, respectively. The top right-hand panel shows that a suprathreshold dose of haloperidol alone or in combination with M100907 induced a significant increase of reward threshold, 60 min after injection ($*** p < 0.001$ versus vehicle). However, the increase of reward threshold induced by haloperidol alone was higher than the one induced by the coadministration of the two drugs ($^{++}p < 0.01$). The bottom right-hand panel shows that haloperidol did not induce a change in maximum rate. VEH (n = 12), HAL + VEH (n = 13), VEH + M (n = 15) and HAL + M (n = 14).

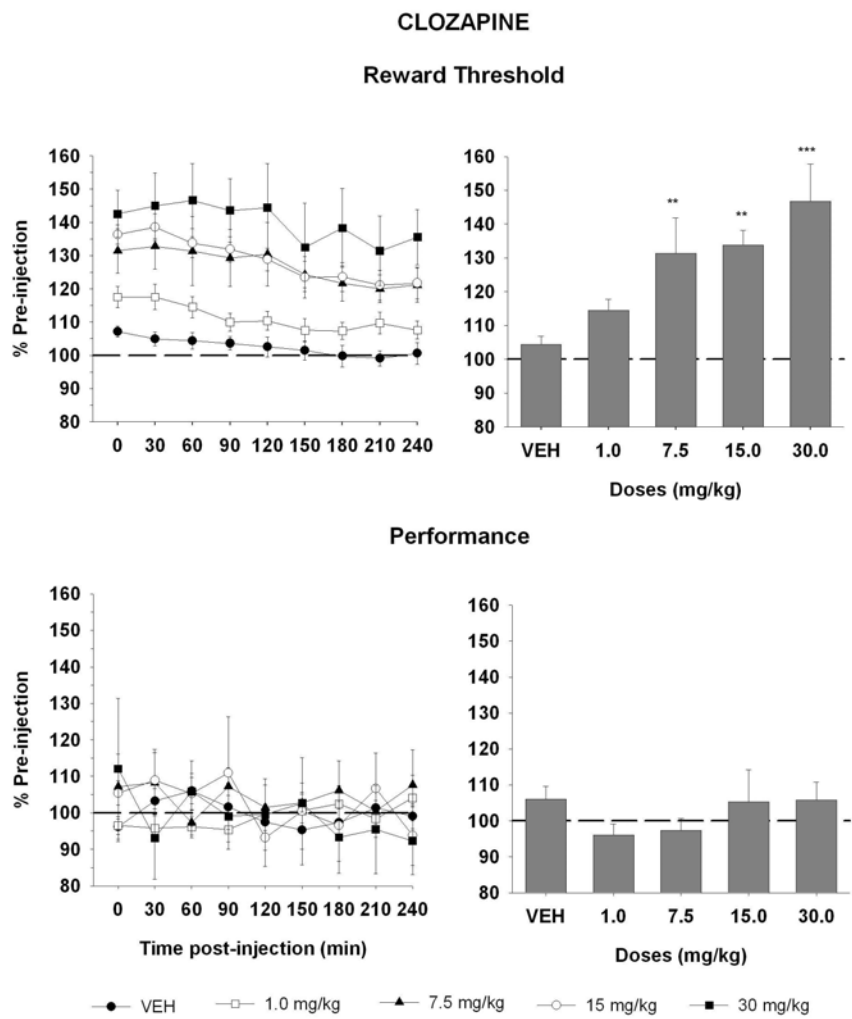


Figure 1.

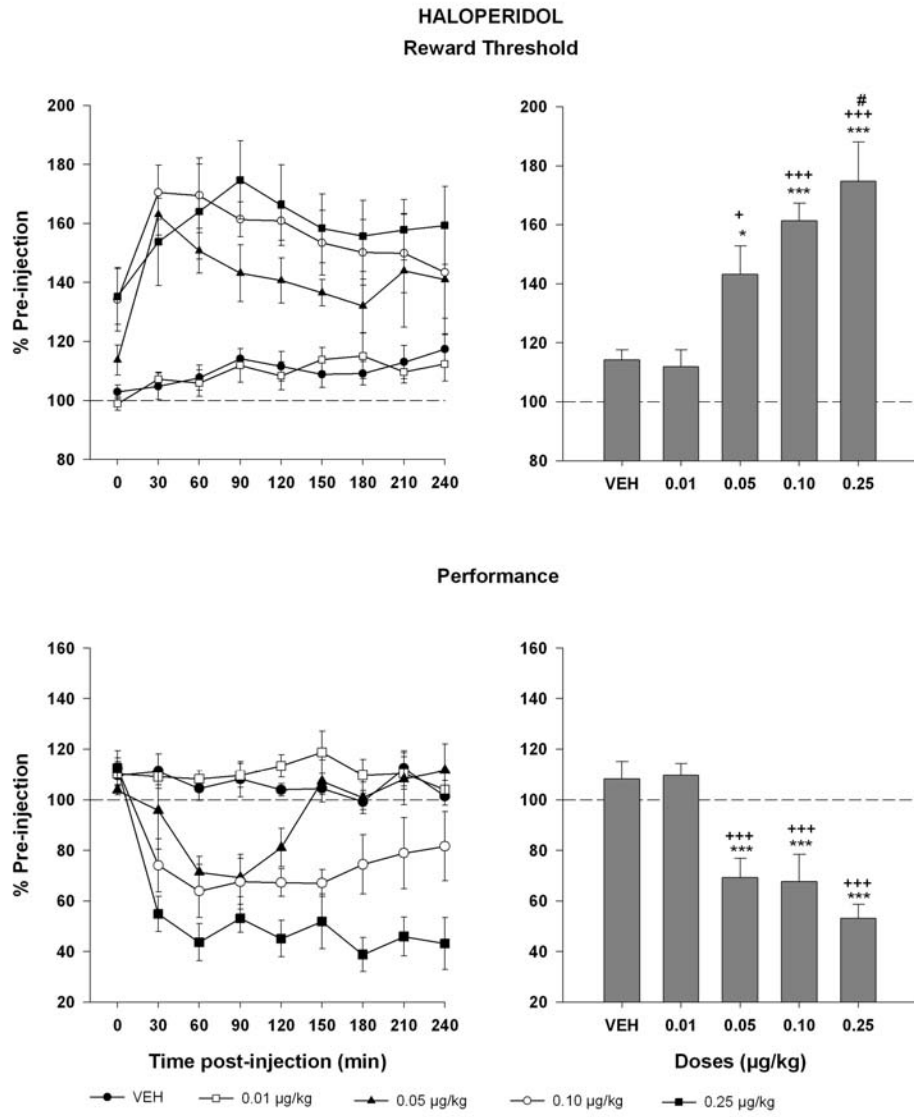


Figure 2.

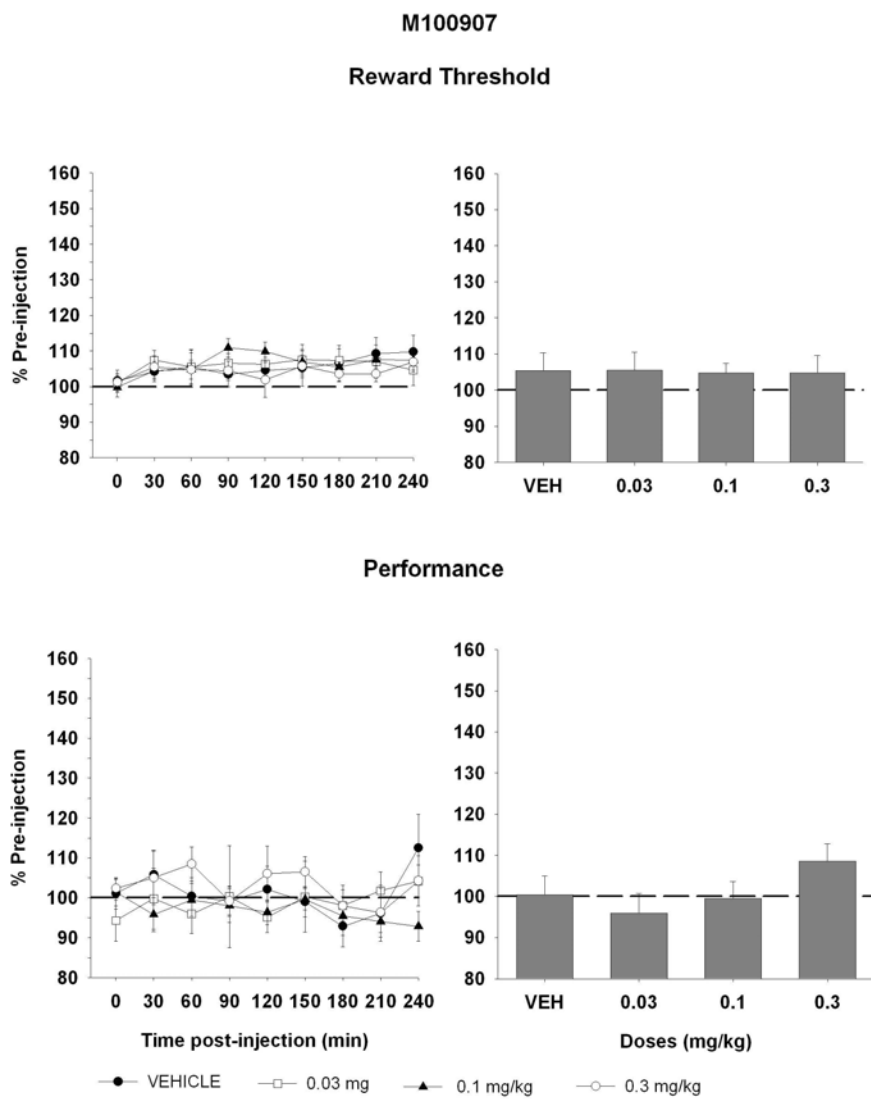


Figure 3.

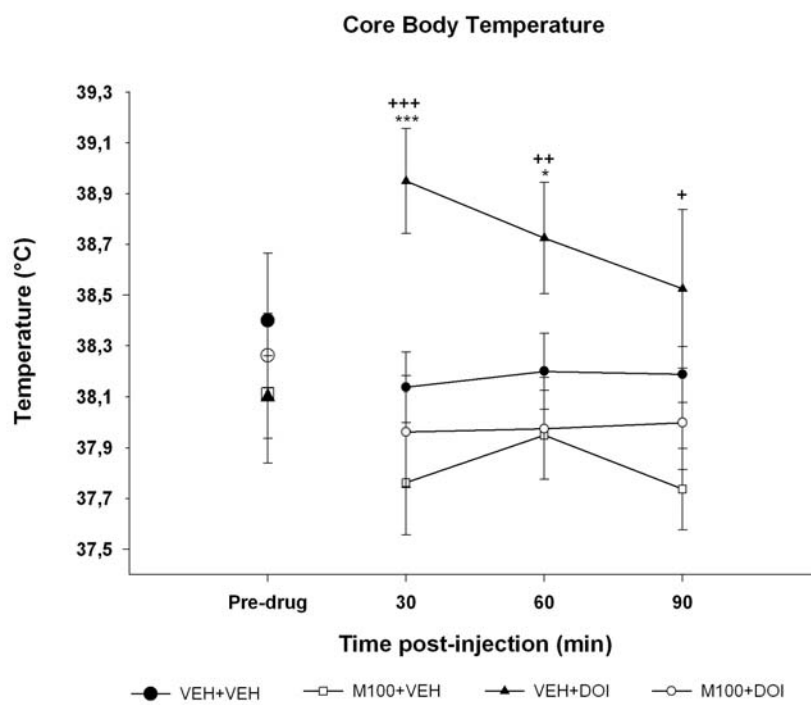


Figure 4.

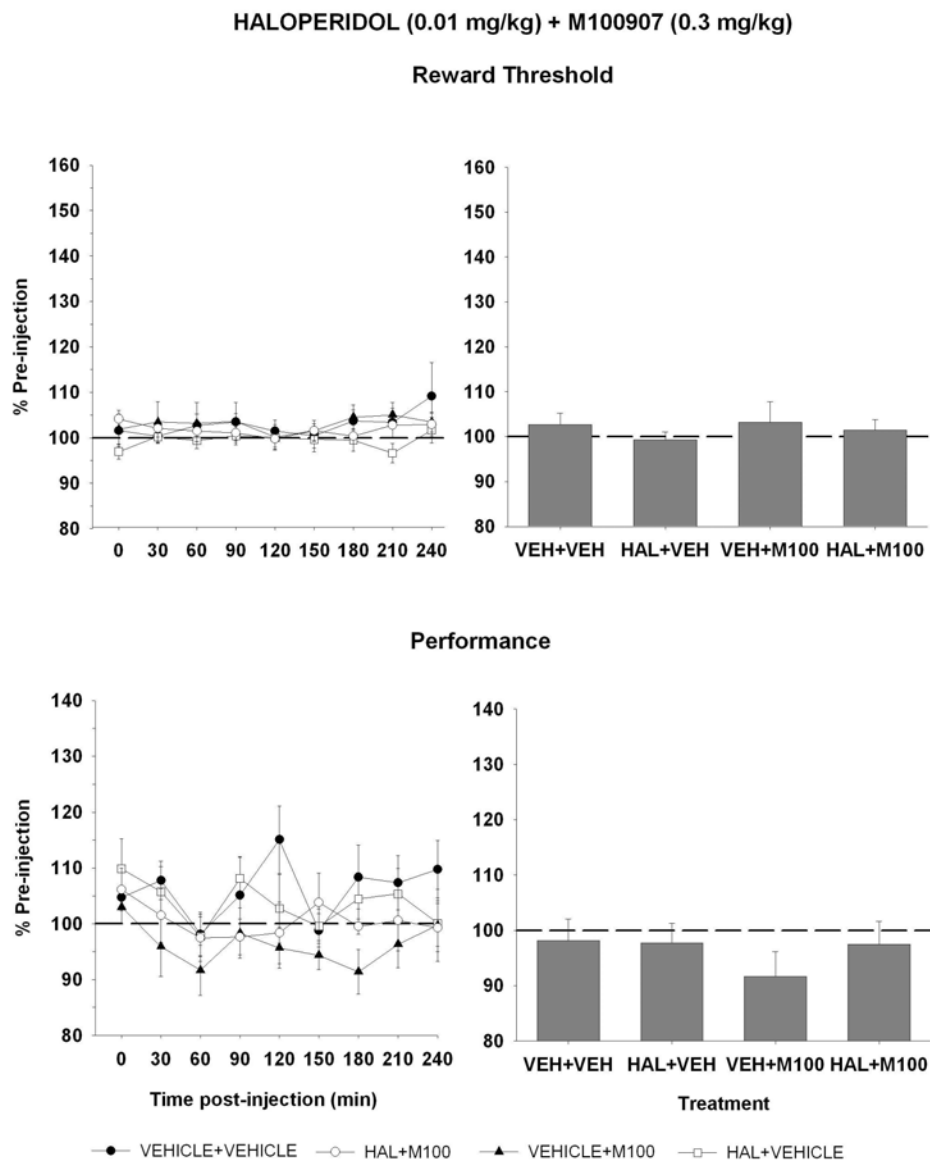


Figure 5.

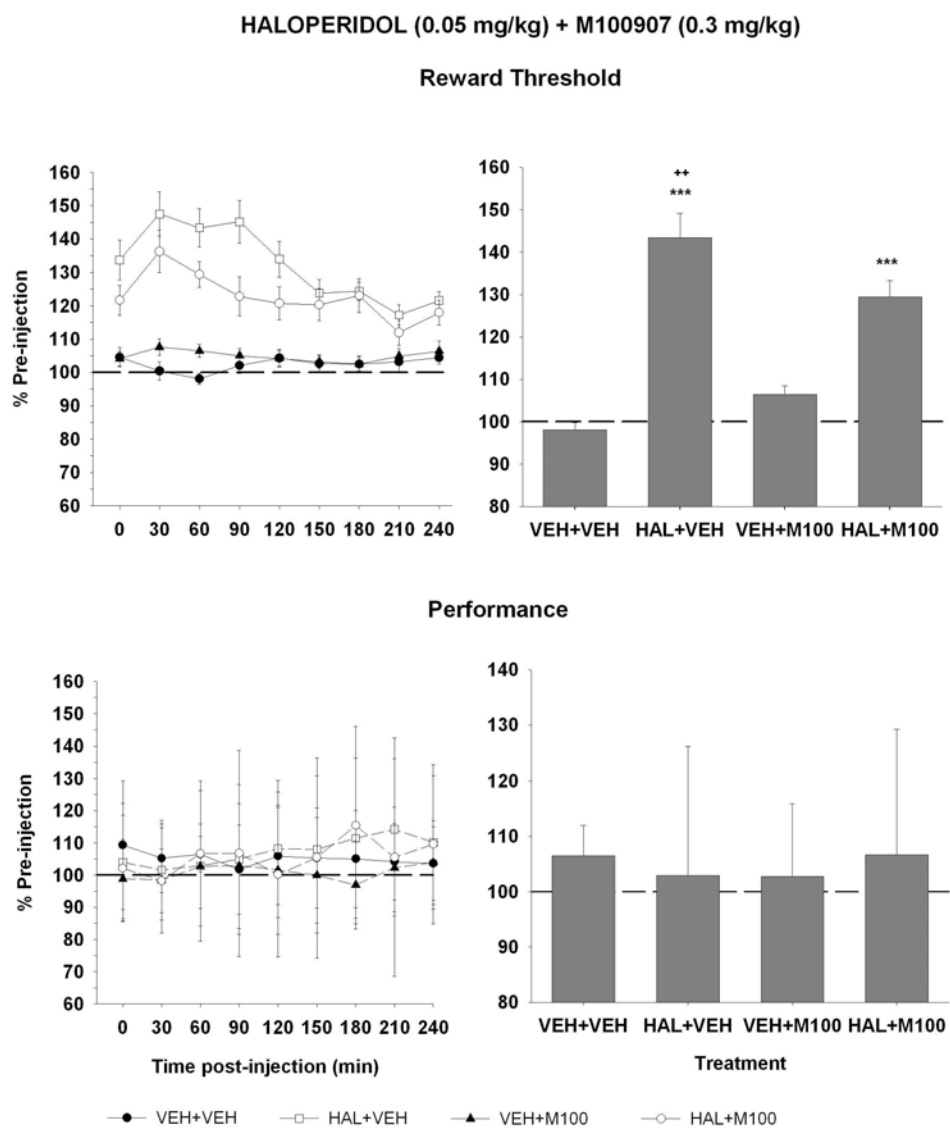


Figure 6.

**ARTICLE 2 PUBLIÉ DANS EUROPEAN
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY (2009) 19, 416–430**

Effects of the dopamine stabilizer, OSU-6162, on brain stimulation reward and on
quinpirole-induced changes in reward and locomotion

Faïza Benaliouad^{1,2}, Shitij Kapur⁴, Sridhar Natesan⁴, Pierre-Paul Rompré^{1,3*},

¹Centre de recherche Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine
Montréal, Canada

²Département de physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

³Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Canada

⁴Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Kings College, De
Crespigny Park, Denmark Hill, London, United Kingdom.

Running Title: OSU-6162 and Brain Stimulation Reward.

*Address for correspondence to:

Pierre-Paul Rompré
Centre de recherche Fernand-Seguin
Hôpital Louis-H. Lafontaine
7331, Hochelaga
Montréal, Québec, Canada, H1N 3V2
Phone : 514-251-4015
Fax : 514-251-2617

Abstract

Dysregulation of limbic dopamine (DA) neurotransmission results in abnormal positive or negative emotional states that characterize several mental disorders. Drugs that restore DA homeostasis are most likely to constitute effective treatments for such emotional disturbances. In this study, we investigated the effects of several doses of OSU-6162, a drug that belongs to a new class named “DA stabilizers”, on brain stimulation reward. Because quinpirole produces, depending on the dose, a pre-synaptic depressant and a post-synaptic stimulatory effect on reward and locomotor activity, we also compared the ability of OSU-6162 and haloperidol to prevent these effects of the full DA agonist. Results show that OSU-6162 produced a dose-orderly reduction of reward with no change in the capacity of the animals to produce the operant response, and prevented, like haloperidol, both stimulatory and depressant effects of quinpirole on locomotor activity but only its reward stimulatory effect. The observed functional antagonism of OSU-6162 on these DA-dependent behaviors suggests that it may constitute an effective treatment for abnormal positive emotional state, and that it would be exempt of motor side-effects.

Key words: Dopamine, Haloperidol, Locomotion, OSU-6162, Quinpirole, Reward

INTRODUCTION

Dysfunctions in homeostatic control of limbic dopamine (DA) neurotransmission result in abnormal states that characterize several neuropsychiatric and neurological disorders (Galvan and Wichmann, 2008; Goto et al., 2007; Marsden, 2006). Drugs of abuse, for instance, generate a strong rewarding effect that contrasts with anhedonia occurring following withdrawal from their chronic use, affective states associated with a respective increase and decrease in limbic DA (see Koob and Le Moal, 2001). Similarly, in schizophrenia, positive symptoms (eg hallucinations and delusions) are associated with an enhancement in DA neurotransmission (see Hietala et al., 1995; Laruelle et al., 1996; Lindstrom et al., 1999), whereas a reduction in DA neurotransmission has been proposed to underlie negative (eg social withdrawal, blunted affect) symptoms (see Goto et al., 2007). Motor abnormalities that characterize Parkinson's disease result from a dramatic reduction in striatal DA due to degeneration of the mesostriatal DA pathway. With the progression of the disease, treatment-induced uncontrolled dyskinetic movements and psychotic symptoms appear, perhaps due to the development of supersensitive DA receptors (Blanchet et coll., 1995; Fénelon et al., 2000; Obeso et al., 2000). Most of the current medications used to control, or reduce, symptoms associated with these disorders target DA receptors. Drugs acting at DA D2-like receptors, for instance, constitute a first choice for treatment of psychosis. While some are more effective than others on a particular set of symptoms, none to date are effective at improving both those associated with reduced (i.e. cognition, anhedonia) and enhanced (i.e. positive symptoms) DA neurotransmission (Agid et al., 2008). OSU-6162 and ACR-16 belong to a new generation of drugs that seem to stabilize DA-dependent behaviours. They appear to

increase DA neurotransmission when its endogenous tone is low and reduce it when it is high. In animals exposed to novel environment, a situation associated with increased spontaneous locomotion and ventral striatal DA release (Legault and Wise, 2001), OSU-6162 reduces locomotion (Natesan et al., 2006; Rung et al., 2008). Similarly, OSU-6162 is effective at attenuating behavioral effects of amphetamine, a psychostimulant that increases ventral striatal DA release (Brandt-Christensen et al., 2006; Natesan et al., 2006). On the other hand, OSU-6162, at a similar range of doses, stimulates locomotion in animals that are well habituated to the testing environment and that display a low level of spontaneous locomotion (Natesan et al., 2006; Rung et al., 2008). It reduced L-Dopa-induced dyskinesia in parkinsonian primates with minimal interference with its antiparkinsonian effects (Hadj Tahar et al., 2001). Although the exact mechanisms by which OSU-6162 alters DA-dependent behaviors remain to be fully understood, current data suggest that it interacts selectively with DA receptors. OSU-6162 displays a low but specific affinity for D2 receptors, and in vitro studies showed that it acts as a partial agonist at this receptor and increases, at low concentration, D2 receptor activation via allosteric site (Sonesson et al., 1994, Natesan et al., 2006; Lahti et al., 2007; Seeman and Guan, 2007). It was also suggested that OSU-6162 acts preferentially at pre-synaptic autoreceptors (Carlsson et al., 2004). These functional effects at the D2 receptor may account for the DA-dependent behavioral stabilization property of OSU-6162 in as much as they apply in vivo. The behavioral stabilization has been limited to locomotor response and it is not clear how this drug will act on other behaviors mediated by limbic DA pathways. Thus the main objectives of this study were to determine whether OSU-6162 causes uni- or bidirectional changes on operant

responding for electrical brain stimulation (brain stimulation reward, BSR), and can alter the reduction and the amplification of reward induced by quinpirole, a DA D2-like agonist.

In a first study, we compared the effects of several doses of OSU-6162 and of quinpirole, on BSR. Then, we tested whether OSU-6162 can prevent the effects of quinpirole on reward and on spontaneous locomotion measured in a novel environment, and compared it to that of haloperidol, a DA antagonist. Since manipulations of DA neurotransmission by systemic drug injections often result in motor side effects, we used the curve-shift method to measure BSR and quantify changes in reward and operant responding (Miliaressis et al., 1986b).

MATERIALS AND METHODS

Animals

Male Sprague-Dawley rats (Charles River, St-Constant, Quebec) weighing between 300 and 350g at the surgery time were used. They were initially housed two per cage, and one per cage after the surgery, in a temperature and humidity-controlled room ($21\pm 1^{\circ}\text{C}$; $53\pm 2\%$) with a 12h light-dark cycle (lights on at 06:30 am). They were allowed to habituate to the new housing environment for 7 days before the surgery and had access to food and water *ad libitum*. All procedures were in accordance with guidelines of the Canadian Council on Animal Care and all efforts were made to minimize suffering and number of animals used.

Surgery

Rats were anaesthetized with isoflurane (2.5-3.5%, O₂ 0.6 L/min) and mounted on a stereotaxic apparatus. A 0.2 ml solution of the local anaesthetic marcaine (0.25%) was injected subcutaneously at the site of incision. Two stainless steel wires of 0.27 mm in diameter insulated with Epoxy, except for the round tip, were implanted within each hemisphere into the lateral hypothalamus using the following flat skull coordinates: 2.8 mm posterior to bregma, 1.7 mm lateral to the saggital suture and 8.6 mm below the surface of the skull (Paxinos and Watson, 1986). An uninsulated wire serving as the inactive electrode (anode) was wrapped around four stainless steel screws threaded into the cranium and the whole assembly was fixed with dental acrylic. A 0.1 ml (im) solution of Duplocillin LA containing 300,000 I.U. of penicillin was administered to prevent infections.

Brain stimulation reward

Apparatus and procedure.

One week after surgery, rats were placed in a test cage (25 X 25 cm) made from three opaque polymer walls and one front Plexiglas wall that allowed observation. Each cage was equipped with an infrared photocell located inside a hole (3 cm diameter x 3 cm deep) 2 cm above a wire-mesh floor. To minimize disturbance due to external noise test cages were encased in ventilated wooden boxes insulated with Styrofoam. Rats were trained to produce a nose-poke response to trigger a constant-current pulse generator (Mundl, 1980) that delivered a single 500 ms train of 0.1 ms cathodal rectangular pulses. Each stimulation train was followed by an inter-train interval (500 ms) during which the pulse generator could not be triggered; the animal could

not self-administer more than one train per sec (see Boye and Rompré, 1996). The effects of the stimulation on the behaviour were initially evaluated on each of the electrodes at different current intensities (200-500 μ A); the site at which the stimulation induced exploratory behaviour and forward locomotion with no, or minimal, motor effects was selected for the training test. Once operant responding was established (see Rompré, 1995 for details), the animals were trained to respond during discrete 55-s trials, each trial being followed by an interval of 30-s during which stimulation was not available. The beginning of each trial was signalled by five trains of non-contingent priming stimulation delivered at a rate of one per second (see Figure 1). With the current intensity held constant, the frequency was varied from 88 to 16 Hz in approximately 0.05 log unit steps to obtain a function relating the total number of nose pokes per trial to the stimulation frequency (rate/frequency or R/F curve). An index of reward was derived from each R/F curve and was defined as the pulse frequency sustaining a half-maximal rate of responding (M50). The current intensity was set for each rat to generate a M50 value near 40 Hz. Four R/F curves were determined during daily test session and this until the lower and the higher M50 values determined within the session varied by less than 0.1 log unit for three consecutive days.

Drug testing

On a drug test day, three baseline R/F curves were first determined; then each rat was injected subcutaneously with the drug, or its vehicle, (1 ml/kg) and four new R/F curves were determined over a test session that lasted approximately two hours. A first group was tested with several doses of OSU-6162 (3, 10, 30 and 60 mg/kg, n =

8) or its vehicle; a second group was tested with a low dose of OSU-6162 (0.3 mg/kg, n = 7) or its vehicle, and a third group was tested with several doses of quinpirole (0.05, 0.15 and 0.45 mg/kg, n = 8) or its vehicle. Each rat in each group received each of the doses and the vehicle using a Latin square design (Kirk, 1968, page 151) ; at least six days separated two drugs or vehicle tests. At the end of the experiment, animals in the first and third group were retested respectively with a single dose of OSU-6162 (30 mg/kg) and quinpirole (0.05 mg/kg) to determine whether tolerance or sensitization had developed due to repeated drug testing.

Using two new groups of animals we tested the effects of OSU-6162 and haloperidol on quinpirole-induced changes in reward using procedures described above. Following baseline R/F curves determination, animals were injected with either OSU-6162 (10 mg/kg, group 1, n = 9), haloperidol (0.01 mg/kg, group 2, n = 8) or the vehicle followed 25 min later with quinpirole (0.15 mg/kg) or the vehicle, and four new R/F curves were determined starting immediately after the second injection. The dose of haloperidol was chosen on the basis of a previous study (Benaliouad et coll., 2007). The order of drug and vehicle test combinations was counterbalanced across animals and six days separated two consecutive tests.

Locomotor activity

Apparatus and procedures

Locomotor activity was measured using an Opto-Varimex Auto Track System (Colombus Instruments, Columbus, OH, USA) that consists of Plexiglas cages (42 cm X 42 cm X 35 cm) with wire meshed floor equipped with two arrays of 15

infrared photocells located 1.5 and 14.5 cm above the floor to detect horizontal and vertical movements, respectively. Computer software quantified ambulatory activity by calculating the distance traveled beyond a “virtual box” of 15.6 cm X 15.6 cm (6 X 6 photocells) around the animal, determining the location of the animal within the box 10 times per second. Movements detected within the virtual box are considered as non-ambulatory and quantified as time (in sec) during which photocell beam interruptions are detected. Vertical activity is quantified as the total number of photocell beam interruptions produced by rearing (see Elmer et al., 1996 for validation data on these measures of activity). Testing was conducted without a period of habituation and in the absence of light; conditions associated with enhanced striatal DA release and spontaneous locomotion (Crawley, 1988; Legault and Wise, 2001) hence allowing better detection of a suppressant effect.

Drug testing

Eight groups of rats were used; four groups (n = 5-8 per group) received haloperidol (0.01 mg/kg) or its vehicle followed 28 minutes later by quinpirole (0.15 mg/kg) or its vehicle. The other four groups (n = 8 per group) received OSU6162 (10 mg/kg) or its vehicle followed 28 minutes later by quinpirole (0.15 mg/kg) or its vehicle. Locomotion was measured for two hours during the light phase (between 10:00 and 16:00), beginning immediately after the second injection.

Data analysis

Brain stimulation reward

Measure of reward (M50 index, referred to as reward threshold later on) was derived from each R/F curves obtained before (baseline) and after drug and vehicle injections as illustrated in Figure 2; they were expressed as the percentage of pre-injection value (average of the last two baseline reward threshold determinations), and group means were calculated. Maximum response rate was determined from each R/F curve using a procedure previously described (Benaliouad et al., 2007); they were expressed as percentage of pre-injection value and group means were calculated. Mean changes of both reward threshold and maximum rate were analyzed with a two-way (dose x time) analysis of variance (ANOVA) for repeated measures on time. Homogeneity of variances was tested with Bartlett Chi-Square test and square root or log data transformation was performed when necessary. A one-way ANOVA was used to test for differences between treatments at specific time after injection (15 min and 75 min). Comparisons among means when justified were made with Duncan's test with the level of significance set at 0.05 (Statistica V6.1, Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Locomotor activity

Parameters of locomotor activity (distance traveled, time of non-ambulatory movements, and vertical counts) were computed every 5 min for the 2h test period, group means were calculated and analyzed with a two-way (dose x time) ANOVA for repeated measures on time factor. Homogeneity of variances was tested with Bartlett Chi-Square test and square root or log data transformation was performed when necessary. A one-way ANOVA was used to test for differences between treatments at specific time after injection (0-5 min and 75-105 min) and comparisons among means were made with Duncan's test with a level of significance set at 0.05. For the

experiment where the number of rats was less than 6 in some groups, data were analysed with a non-parametric one way ANOVA (Kruskal-Wallis test for independent groups) and comparisons among means were made with Mann-Whitney test with a level of significance set at 0.05.

Histology

At the end of the BSR experiment, animals were anaesthetised with urethane (1.4 g/kg i.p.) and the stimulation site was lesioned by passing through the electrode a direct anodal current (0.15 mA during 15 sec). They were then perfused with a 10% of formalin solution containing 3% potassium ferrocyanide, 3% potassium ferricyanide and 0.5% trichloroacetic acid (Prussian blue technique). Brains were removed, stored in a 30% of sucrose solution until they sank, then frozen with 2-methylbutane (99.2%) and kept at -80°C . Brains were subsequently sliced in 40 μm sections that were mounted on gelatine-coated glass slides. Slices were stained using Nissl's technique and stimulation sites were localized under light microscopic examination.

Drugs

(-)-Quinpirole hydrochloride (Tocris Bioscience, Montreal, Canada) was dissolved in physiological saline. Haloperidol (Sigma-Aldrich, Montreal, Canada) was dissolved in a saline solution containing 0.3% tartaric acid. (-)-OSU-6162, synthesized at Eli Lilly & Co., was dissolved in distilled water containing 1% glacial acetic acid and

30% dimethylformamide. All drugs were injected subcutaneously in a volume of 1 ml/kg and doses expressed as their respective salt.

RESULTS

Histology

Of the 50 animals initially prepared for the BSR study, 43 were successfully trained and reached the criterion of stability. Histological analysis confirmed for these animals that the stimulation sites were located within the medial forebrain bundle at anterior-posterior levels between -2.30 and -3.80 mm behind bregma (Figure 3).

Effects of OSU-6162 and quinpirole on brain stimulation reward

OSU-6162 produced a dose-orderly increase in reward threshold and a dose-dependent increase in maximum rate (Figure 4A and 4B). Two-way ANOVA performed on reward threshold data yielded a significant dose effect ($F(4,35) = 8.64$; $p < 0.001$) and post-hoc test showed that OSU-6162 increased reward threshold compare to vehicle at 30 and 60 mg/kg. Two-way ANOVA performed on maximum rate data yielded a significant dose effect ($F(4,35) = 2.71$, $p < 0.05$) and post-hoc test showed that the main effect was due to a significant rate increase compare to vehicle at 10 mg/kg. The time course of the increase in reward threshold measured a second time at the end of the experiment with the dose of 30 mg/kg was not different from the one measured the first time (dose: $F(1,13) = 0.28$, $p = 0.61$; dose by time interaction: $F(3,39) = 0.31$, $p = 0.82$), hence confirming that the within subject design did not alter the results. Other results obtained from a new group of rats with a low dose of 0.3 mg/kg and the vehicle confirm the uniphasic shape of the dose-response

function since measures of reward threshold and maximum rate did not differ between treatment at any time post-injection (dose: $F(1,12) = 1.12$, $p = 0.31$; dose by time interaction: $F(3,36) = 0.73$, $p = 0.54$).

Quinpirole produced dose-dependent changes in reward threshold but no change in maximum rate (Figure 5A and 5B). Two-way ANOVA performed on reward threshold data yielded a significant dose effect ($F(3,28) = 13.0$; $p < 0.001$), and a time by dose interaction ($F(9,84) = 19.7$; $p < 0.001$). One way ANOVA performed on data collected at 15 min post-injection yielded a significant dose effect ($F(3,28) = 10.9$; $p < 0.001$) and post-hoc test confirmed that at each of the doses tested quinpirole produced an increase in reward threshold that was different than vehicle (Figure 5C). At a later post-injection time (75 min), the effect of quinpirole differed across doses (Figure 5E); one way ANOVA yielded a significant dose effect ($F(3,28) = 28.4$ $p < 0.001$), and post-hoc test showed that at the lower dose quinpirole increased reward threshold and decreased it at the two higher doses. These changes in reward threshold were not accompanied by changes in maximum rate (Figure 5D and 5F). No tolerance nor sensitization to the effect of quinpirole had developed with repeated testing since the increase in reward threshold measured at 0.05 mg/kg a second time at the end of the experiment was not different to that measured the first time (ANOVA: dose $F(1,14) = 0.001$, $p = 0.97$; dose x time interaction $F(3,42) = 1.93$, $p = 0.14$, data not shown).

Effects of OSU-6162 and haloperidol on quinpirole-induced changes in brain stimulation reward

The previous experiment showed that quinpirole-induced dose- and time-dependent bidirectional changes in reward. To determine whether OSU-6162 can stabilize the reward-relevant signal, we tested the ability of a subthreshold dose (10 mg /kg) to prevent or attenuate the effects of quinpirole (0.15 mg/kg); we also compared the results to that obtained with a subthreshold dose of haloperidol (0.01 mg/kg), a D2-like antagonist. As seen previously, quinpirole produced a time-dependent increase in reward threshold, an effect that was also time-dependently altered by OSU-6162 (Figure 6A). Two-way ANOVA yielded a significant effect of treatment ($F(3,32) = 11.850$, $p < 0.001$), and a significant treatment by time interaction ($F(9,96) = 9.94$, $p < 0.001$). One-way ANOVA performed on data collected at 15 min yielded a significant main effect ($F(3,32) = 16.901$; $p < 0.001$) and post-hoc test confirmed that quinpirole increased reward threshold compared to vehicle, an effect not altered by OSU-6162; given alone OSU-6162 did not change reward threshold (Figure 6C). The ANOVA performed on data collected at a later post-injection time (75min) yielded a significant main effect ($F(3,32) = 10.2$; $p < 0.001$) and post-hoc test showed that reward threshold were significantly elevated compare to vehicle only under combined treatment of quinpirole and OSU-6162 (Figure 6E). None of these treatments altered maximum rate at any of the time period post-injection (two-way ANOVA: treatment $F(3,32) = 1.64$, $p = 0.20$; treatment by time interaction $F(9,96) = 1.73$, $p = 0.09$) (data not shown).

Results obtained with a different group of rats tested with haloperidol and quinpirole reliably reproduced the time dependent effect of quinpirole on reward threshold and confirm the subthreshold level of the 0.01 mg/kg dose of haloperidol (Figure 6B). Two-way ANOVA yielded a significant treatment effect ($F(3,27) = 6.21$; $p < 0.01$) and a significant treatment by time interaction ($F(9,81) = 5.96$; $p < 0.001$). At 15 minutes post-injection, one-way ANOVA yielded a significant treatment effect ($F(3,27) = 12.36$; $p < 0.001$) and post-hoc test showed that quinpirole increased reward threshold compare to vehicle, an effect not blocked by haloperidol (Figure 6D). The ANOVA performed on data collected at a later time post-injection (75 min), yielded a significant effect of treatment ($F(3,27) = 3.72$; $p < 0.05$) and post-hoc test showed that only the combination of haloperidol and quinpirole produced a significant reward threshold elevation compare to vehicle (Figure 6F). These treatments produced a significant alteration in maximum rate; the two-way ANOVA yielded a significant effect of treatment ($F(3,27) = 3.89$, $p < 0.05$) but no treatment by time interaction ($F(9,81) = 0.44$, $p = 0.91$). Post hoc test showed that the treatment effect originates from a significant difference between haloperidol alone and haloperidol with quinpirole, the later producing lower rates; none of the other treatments produced maximum rate different than that measured after vehicle (data not shown).

Effects of OSU-6162 and haloperidol on quinpirole-induced changes in spontaneous locomotion

Since OSU-6162 is effective in stabilizing locomotor activity in naïve animals and locomotion can be quantified with a higher time resolution than BSR, we investigated the effect of the same doses of OSU-6162, haloperidol and quinpirole on this

behaviour. Quinpirole, at 0.15 mg/kg, produced time dependent changes of spontaneous locomotion (Figure 7A,B). Two-way ANOVA yielded a treatment effect and a treatment by time interaction for ambulatory activity (treatment: $F(3,28) = 3.35$, $p < 0.05$; interaction: $F(69,644) = 6.43$, $p < 0.001$), non-ambulatory activity (treatment: $F(3,28) = 3.88$, $p < 0.05$; interaction: $F(69,644) = 5.21$, $p < 0.001$) and vertical activity (treatment: $F(3,28) = 7.07$, $p < 0.01$; interaction: $F(69,644) = 8.15$, $p < 0.001$, data not shown). During the first 5 min post-injection, at a time when spontaneous locomotion is maximal in vehicle-treated animals, quinpirole produced a significant suppression of ambulatory (Figure 7C, main effect: $F(3,28) = 5.82$, $p < 0.01$) and non-ambulatory activity (Figure 7D, main effect: $F(3,28) = 14.2$, $p < 0.001$). OSU-6162 totally (ambulatory activity) and partially prevented (non-ambulatory activity) the suppression effect of quinpirole but produced no change in activity when given alone. Analysis performed at a later time post-injection (75-105 min, time that corresponds to the last two reward threshold determinations in BSR experiments) revealed a significant treatment effect for ambulatory (Figure 7E, $F(3,28) = 6.82$, $p < 0.01$) and non-ambulatory activity (Figure 7F, $F(3,28) = 7.23$, $p < 0.001$) but not vertical activity ($F(3,28) = 1.8$, $p = 0.17$, data not shown). Post-hoc test confirmed that quinpirole stimulated ambulation and non-ambulatory activity and that this increase in activity was totally (ambulation) and partially (non-ambulation) prevented by OSU-6162; OSU-6162 given alone did not change activity.

The biphasic effect of quinpirole on spontaneous locomotion was replicated in the other group of animals that was tested with haloperidol (Figure 8A,B). During the first 5 min post-injection, quinpirole produced a significant suppression of

ambulatory (Figure 8C, main effect: $H = 12.3$, $df = 3$, $p < 0.01$), non-ambulatory activity (Figure 8D, main effect: $H = 16.7$, $df = 3$, $p < 0.01$) and vertical activity (main effect, $H = 12.4$, $df = 3$, $p < 0.01$, data not shown). Mann-Whitney test confirmed that haloperidol partially prevented the suppression while having no effect when given alone. At a later time post-injection (75-105 min), the ANOVA yielded a significant treatment effect for ambulation (Figure 8G, main effect, $H = 11.1$, $df = 3$, $p < 0.01$) non-ambulatory activity (Figure 8H, main effect, $H = 12.3$, $df = 3$, $p < 0.01$) but not vertical activity (main effect, $H = 4.6$, $df = 3$, $p = 0.19$, data not shown). Mann-Whitney test confirmed that quinpirole stimulated ambulation and non-ambulatory activity, as seen in the previous group of animals; haloperidol totally prevented the increase while having no effect when given alone.

DISCUSSION

OSU-6162 produced a unidirectional, dose-orderly, reduction of reward as reflected by the increase in the strength of electrical stimulation required to sustain operant responding at threshold level. The attenuation of reward was observed at a range of doses, 30-60 mg/kg, that did not alter maximum rate of responding, thereby concluding that OSU-6162 reduced specifically the reward signal and did not alter the capacity of the animals to initiate and produce the operant response. The effect of OSU-6162 is somewhat similar to that observed with other drugs that act as D2-like receptor antagonists, such as haloperidol, raclopride, and pimozide (Nakajima and O'Reagan, 1991; Benaliouad et al., 2007, Boye and Rompré, 1996 et 2000; Miliareisis et al., 1986a). Such a similarity was not unexpected because BSR is associated with an increase in ventral striatal DA release (Hernandez et al., 2006 and

2008), and under a state of elevated endogenous dopaminergic tone, OSU-6162 was reported to reduce DA-dependent behavior (Natesan et al., 2006; Rung et al., 2005; 2008). It is interesting to note that the highest level of reward attenuation measured with the highest dose of OSU-6162 corresponds to that measured in animals injected with a moderate dose (0.10 mg/kg) of haloperidol (Benaliouad et al., 2007). Since at these respective doses, OSU-6162 and haloperidol produce near the same amount (80%) of striatal DA D2 receptor occupancy (Kapur et al., 2003; Natesan et al., 2006), it can be hypothesized that they act similarly at these receptors to reduce reward. This hypothesis is somewhat in agreement with studies showing that OSU-6162, like haloperidol, suppresses conditioned avoidance response, increases plasma prolactin and induces FOS expression in the striatum (Natesan et al., 2006). More detailed analysis reveals some differences however. First, OSU-6162 did not decrease maximum rate – it rather tended to increase it at a moderate dose – and second, it never led to a cessation of operant responding at high doses. These effects were never reported before with other drugs that suppress reward (Boye and Rompré, 1996; Miliareisis et al., 1986; Benaliouad et al., 2007; Gallistel and Freyd, 1987; Flagstad et al., 2006). They cannot be accounted for by the use of a within subject design as the effects on reward and maximal rate measured twice with the 30 mg/kg dose, once during and once at the end of the experiment, were not different. The lack of a motor suppressant effect is consistent with the fact that OSU-6162 does not induce catalepsy even at doses that produced more than 80% striatal D2 receptor occupancy (Natesan et al., 2006), and is suggestive of a unique dynamic interaction with these receptors. Hence, *in vitro* studies showed that OSU-6162 acts as a partial agonist rather than a neutral antagonist at the D2 receptor. In cell lines expressing the human D2 long

receptor, it induces a 10% to 24% receptor activation compared to DA (Lahti et al., 2007; Seeman and Guan, 2007). This dynamic property was proposed to account for the behavioral stabilization effect of OSU-6162 on locomotor activity (Carlsson et al., 2004). It may also account for the reward attenuation observed in the present study. The occurrence of a minimal level of D2 receptor activation that it produced while competing with endogenous DA can explain the lack of motor-side effects.

Another aim of this study was to determine whether OSU-6162 can prevent or attenuate the changes in reward induced by quinpirole, a D2-like agonist. As expected, quinpirole produced bidirectional reward changes that were dose and time-dependent. This finding is in line with that reported with the non-selective D1- / D2-like agonist, apomorphine, (Fouriez and Francis, 1992), and with quinpirole itself (Nakajima and O'Regan, 1991; Nakajima et al., 1993; Rinaldi and Beninger, 1994). As pointed out by Fouriez and Francis (1992), the switch from a reduction to an enhancement of reward parallels the dose-dependent shift in balance from pre-synaptic to predominately post-synaptic D2 receptor activation. It has been repeatedly shown that quinpirole reduced DA neurotransmission by activating D2 autoreceptors, an effect that most likely accounts for the reduction of reward seen at the lower dose and early after the injection (Centonze et al., 2002; Koeltzow et al., 2003; Shilliam and Heidbreder, 2003; Lindgren et al., 2003; Wise and Rompré, 1989; Wise, 1996). The reward enhancement seen at high doses likely results from a degree of post-synaptic receptor activation that is high enough to override the reduction of endogenous DA release. Previous behavioral and electrophysiological studies have shown that DA D1 receptor activation is required for expression of post-synaptic D2

receptor activation (Walters et al., 1987; Wachtel et al., 1989; Abbraini et al., 1992). Brain stimulation reward seems sensitive to a synergy between D1 and D2 receptor activation. Nakajima et al (1993) for instance reported that quinpirole enhances reward when given alone and that its enhancement effect was absent in DA depleted animals. These findings are consistent with the fact that selective D1 receptor blockade attenuates BSR as well as the reward-enhancing effect of quinpirole (Nakajima et al., 1993; Nakajima and McKenzie, 1986). These findings also suggest that following quinpirole injection the increase in endogenous DA release induced by rewarding stimulations is still high enough to activate D1 receptors and generate a synergy with post-synaptic D2 receptor activation.

At the medium dose of quinpirole, reward threshold decreased with time and returned to pre-injection value, reflecting at this dose a balance between opposing pre- and post-synaptic actions. For this reason we chose to test this dose against OSU-6162 and haloperidol and that confirmed our interpretation. Animals pre-treated with OSU-6162, or with haloperidol, plus this medium dose of quinpirole, displayed higher reward thresholds (between 45 and 105 min after the injection) than those treated with quinpirole alone: in fact, OSU-6162 and haloperidol pre-treatment resulted in a reward threshold similar to that measured at 15 min with quinpirole alone, suggesting that they attenuated the post- but not the pre-synaptic effect; reward threshold should have stayed at pre-injection value had they blocked both effects of quinpirole. This result was rather unexpected, at least with haloperidol, because this drug displays a high affinity for D2 receptors and effectively reverses quinpirole-induced suppression of DA cell firing and DA release (Abercrombie et al., 1998;

Bowery et coll., 1994). It raises the possibility that the initial suppression of reward is not due to activation of D2 autoreceptors. Quinpirole displays a higher affinity for D3 than for D2 receptors and several studies using relatively selective D3 receptor agonists and antagonists (Carr et al., 2002; Depoortere et al., 1996; Ouagazzal and Creese, 2000), and D3 knock-out mice (Accili et al., 1996; McNamara et al., 2006; Xu et al., 1997), have shown that this DA receptor modulates negatively DA-dependent behaviors. Other studies, however, showed that activation of D3 receptors does not alter reward while their antagonism reduces the reward-enhancing effect of psychomotor stimulant drugs (see Xi and Garner, 2007), demonstrating that the exact role of D3 receptors remains unclear. Furthermore, haloperidol, unlike OSU-6162, displays a high affinity for the D3 receptor (Sonesson et al., 1994; Sokoloff et al., 1990). An alternative explanation is that the poor time resolution of the curve-shift method prevented detection an early pre-synaptic antagonist effect of OSU-6162 and haloperidol. Results obtained with locomotor activity test support this hypothesis. First, we observed that quinpirole produced biphasic effects on every measure of locomotor activity (ambulatory and non-ambulatory), a suppression followed by an activation. These effects are similar to those seen with BSR and to those previously reported on locomotor activity (Eilam and Szechtman, 1989; Horvitz et al., 2001) and in all probability reflect a switch in relative predominance from pre- to post-synaptic D2 receptor activation. OSU-6162, at the dose tested, had no effect on locomotion when given alone but prevented both the initial attenuation and the late activation effect of quinpirole. When we analyzed the data collected between 10 and 15 min after the injection, which corresponds to the period of the first reward threshold determination, we found a reduction in the effectiveness of OSU-6162 at blocking the

pre-synaptic effect of quinpirole, a trend that was also observed with haloperidol. This shows that OSU-6162, like haloperidol, does attenuate the pre-synaptic action of quinpirole, findings that are consistent with its ability to reduce the locomotor suppressant effect of a low dose of apomorphine (Rung et al., 2008). In addition, both drugs block the late activating effect of quinpirole, confirming their effectiveness at competing with quinpirole at post-synaptic D2 receptors. OSU-6162 did not alter locomotor activity when given alone which is consistent with a previous report (Natesan et al., 2006); Rung et al. (2008) reported a significant attenuation of locomotor activity under a similar environmental context but at higher OSU-6162 doses than that tested in the present study.

The present behavioral results demonstrate that OSU-6162 acts as a functional DA antagonist to selectively attenuate reward induced by brain electrical stimulation and its enhancement by activation of post-synaptic DA D2 receptors. There exists two isoforms of D2 receptors: a long form (D2L) and a short form (D2S) generated by alternative splicing of the same gene (Dal Toso et al., 1989). Studies with genetically modified mice have shown that D2S constitutes pre-synaptic autoreceptors that regulate DA synthesis and release and DA impulse flow (Centonze et al., 2002; Wang et al., 2000; Lindgren et al., 2003). Both isoforms are expressed in striatum, D2L being mostly found on soma and dendrites of medium spiny and large cholinergic neurons, and D2S being mainly expressed on axon terminals (Khan et al., 1998). Seeman and Guan (2007) have shown that OSU-6162 acts as a partial agonist at the D2L, a property that may well account for its effect on BSR as mentioned above. Brain stimulation reward is associated with an increase in endogenous DA tone (Hernandez et al., 2006; 2008) and is very sensitive to changes in D2 receptor

activation (Elmer et al., 2005). By competing with endogenous DA for post-synaptic D2L receptors, OSU-6162 reduced D2 receptor activation which translated into a reduction of reward. A partial agonist action at D2L would explain why OSU-6162 attenuated reward without altering maximum rate (motor response). At doses that produce near 80% striatal D2 receptor occupancy, OSU-6162 does not induce catalepsy (Natesan et al., 2006), a motoric side-effect attributed to blockade of D2L receptors (Wang et al., 2000; Usiello et al., 2000). A partial agonist action at D2L would also account for the weak effect of OSU-6162 on conditioned avoidance response and for its context-dependent effect on locomotor activity. Mice lacking D2L receptors do not easily learn conditioned avoidance, they are spontaneously less active when exposed to a novel environment and are much less sensitive to the locomotor suppressant effect of haloperidol and raclopride (Smith et al., 2002; Wang et al., 2000; Xu et al., 2002). Lahti and co-workers (2007) also reported that at low concentration OSU-6162 potentiates DA-induced D2L receptor activation. This allosteric effect may account for the biphasic effect on maximum rate but does not seem to influence reward; even at very low dose of OSU-6162 (0.3 mg/kg) we did not observe a reward enhancement. Our results also suggest that OSU-6162 can compete with quinpirole at the pre-synaptic D2S receptors where it acts most likely as a functional antagonist, at least on the dopamine pathway relevant for expression of spontaneous locomotion. Dopamine exerts, via D2S receptors, a negative modulation on prolactin (Iaccarino et al., 2002) and OSU-6162 was reported to dose-orderly increases prolactin levels (Natesan et al., 2006). It also increases DA release and stimulates DOPA accumulation in DA-depleted animals treated with an inhibitor of dopa-decarboxylase (Sonesson et al., 1994; Natesan et al., 2006), effects explained

by a functional antagonist action at pre-synaptic D2S receptors (Lindgren et al., 2003). While the action of OSU-6162 on D2S mediated intracellular signal is not known, it can be hypothesized that it differs from that at the D2L. Recent neurochemical data suggest that the two isoforms may be coupled to different G-proteins (Guiramand et al., 1995; Liu et al., 1994; Senogles, 1994) and signaling pathways in striatal neurons supporting the hypothesis that a differential pharmacological action at the two isoforms can be achieved (Van H et al., 2007).

Our results show that it is possible to induce a reduction in central reward function without producing motor impairments. This may be attained by interacting with the two D2 receptor isoforms in a manner similar to that of OSU-6162. At the present time, the exact role of the two isoforms in reward and the exact action of OSU-6162 on each of them remains unclear. Future studies are needed to clearly decipher the potential of OSU-6162 especially in animal models of hypodopaminergia, but clearly this drug shows potential to treat disorders associated with an abnormal positive emotional state.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (S. Kapur), National Sciences and Engineering Research Council of Canada (P.-P. Rompré) and by le Fonds de la recherche en santé du Québec (F. Benaliouad). We thank Daniel Levesque for his helpful comments and Claude Bouchard for his technical help.

DISCLOSURE/CONFLICT OF INTEREST

The authors have nothing to disclose for this work.

REFERENCES

- Abercrombie, E.D., DeBoer, P., Heeringa, M.J., 1998. Biochemistry of somatodendritic dopamine release in substantia nigra: an in vivo comparison with striatal dopamine release. *Adv. Pharmacol.* 42, 133-136.
- Abraini, J.H., Fechtali, T., Rostain, J.-C., 1992. Pressure reversed extracellular striatal dopamine decrease produced by D1 receptor agonist SKF 38393, and D2 receptor agonist LY 171555, but failed to change the effect of the activation of both D1 and D2 receptors. *Neuroscience* 50, 395-402.
- Accili, D., Fishburn, C.S., Drago, J., Steiner, H., Lachowicz, J.E., Park, B.H., Gauda, E.B., Lee, E.J., Cool, M.H., Sibley, D.R., Gerfen, C.R., Westphal, H., Fuchs, S., 1996. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1945-1949.
- Agid, O., Kapur, S., Remington, G., 2008. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 13, 479-495.
- Benaliouad, F., Kapur, S., Rompre, P.P., 2007. Blockade of 5-HT_{2a} receptors reduces haloperidol-induced attenuation of reward. *Neuropsychopharmacology* 32, 551-561.
- Blanchet, P.J., Gomez-Mancilla, B., Bedard, P.J., 1995. DOPA-induced « peak dose » dyskinesia : clues implicating D2 receptor-mediated mechanisms using dopaminergic agonists in MPTP monkeys. *J. Neural Transm. Suppl.* 45, 103-112.
- Bowery, B., Rothwell, L.A., Seabrook, G.R., 1994. Comparison between the pharmacology of dopamine receptors mediating the inhibition of cell firing in

- rat brain slices through the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area. *Br. J. Pharmacol.* 112, 873-880.
- Boye, S.M., Rompre, P.P., 1996. Effect of pimozide on self-stimulation threshold under a continuous and fixed-interval schedule of reinforcement. *Behav. Brain. Res.* 78, 243-245.
- Boye, S.M., Rompre, P.P., 2000. Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. *J. Neurosci.* 20, 1229-1239.
- Brandt-Christensen, M., Andersen, M.B., Fink-Jensen, A., Werge, T., Gerlach, J., 2006. The substituted (S)-3-phenylpiperidine (-)-OSU6162 reduces apomorphine- and amphetamine-induced behaviour in *Cebus apella* monkeys. *J. Neural Transm.* 113, 11-19.
- Carlsson, M.L., Carlsson, A., Nilsson, M., 2004. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr. Med. Chem.* 11, 267-277.
- Carr, K.D., Yamamoto, N., Omura, M., Cabeza de Vaca, S., Krahne, L., 2002. Effects of the D(3) dopamine receptor antagonist, U99194A, on brain stimulation and d-amphetamine reward, motor activity, and c-fos expression in ad libitum fed and food-restricted rats. *Psychopharmacology (Berl)* 163, 76-84.
- Centonze, D., Usiello, A., Gubellini, P., Pisani, A., Borrelli, E., Bernardi, G., Calabresi, P., 2002. Dopamine D2 receptor-mediated inhibition of dopaminergic neurons in mice lacking D2L receptors. *Neuropsychopharmacology* 27, 723-726.

- Crawley, J.N., 1988. Attenuation of dark-induced hyperlocomotion by a cholecystinin antagonist in the nucleus accumbens. *Brain Res.* 473, 398-400.
- Dal Toso, R., Sommer, B., Ewert, M., Herb, A., Pritchett, D.B., Bach, A., Shivers, B.D., Seeburg, P.H., 1989. The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J.* 8, 4025-4034.
- Depoortere, R., Perrault, G., Sanger, D.J., 1996. Behavioural effects in the rat of the putative dopamine D3 receptor agonist 7-OH-DPAT: comparison with quinpirole and apomorphine. *Psychopharmacology (Berl)* 124, 231-240.
- Eilam, D., Szechtman, H., 1989. Biphasic effect of D-2 agonist quinpirole on locomotion and movements. *Eur. J. Pharmacol.* 161, 151-157.
- Elmer, G.I., Brockington, A., Gorelick, D.A., Carrol, F.I., Rice, K.C., Matecka, D., Goldberg, S.R., Rothman, R.B., 1996. Cocaine cross-sensitization to dopamine uptake inhibitors: unique effects of GBR12909. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 53, 911-918.
- Elmer, G.I., Pieper, J.O., Levy, J., Rubinstein, M., Low, M.J., Grandy, D.K., Wise, R.A., 2005. Brain stimulation and morphine reward deficits in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 182, 33-44.
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., Ziegler, M., 2000. Halucinations in Parkinson's disease : Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123, 733-745.
- Flagstad, P., Arnt, J., Olsen, C.K., 2006. Classical as well as novel antipsychotic drugs increase self-stimulation threshold in the rat—similar mechanism of action? *Eur. J. Pharmacol.* 544, 69-76.

- Fouriez, G., Francis, S., 1992. Apomorphine and electrical self-stimulation of rat brain. *Behav. Brain. Res.* 52, 73-80.
- Gallistel, C.R., Freyd, G., 1987. Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 26, 731-741.
- Galvan, A., Wichmann, T., 2008. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin. Neurophysiol.* 119, 1459-1474.
- Goto, Y., Otani, S., Grace, A.A., 2007. The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* 53, 583-587.
- Guiramand, J., Montmayeur, J.P., Ceraline, J., Bhatia, M., Borrelli, E., 1995. Alternative splicing of the dopamine D2 receptor directs specificity of coupling to G-proteins. *J. Biol. Chem.* 270, 7354-7358.
- Hadj Tahar, A., Ekesbo, A., Gregoire, L., Bangassoro, E., Svensson, K.A., Tedroff, J., Bedard, P.J., 2001. Effects of acute and repeated treatment with a novel dopamine D2 receptor ligand on L-DOPA-induced dyskinesias in MPTP monkeys. *Eur. J. Pharmacol.* 412, 247-254.
- Hernandez, G., Hamdani, S., Rajabi, H., Conover, K., Stewart, J., Arvanitogiannis, A., Shizgal, P., 2006. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav. Neurosci.* 120, 888-904.
- Hernandez, G., Rajabi, H., Stewart, J., Arvanitogiannis, A., Shizgal, P., 2008. Dopamine tone increases similarly during predictable and unpredictable administration of rewarding brain stimulation at short inter-train intervals. *Behav. Brain. Res.* 188, 227-232.

- Hietala, J., Syvalahti, E., Vuorio, K., Rakkolainen, V., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Kuoppamaki, M., Kirvela, O., Ruotsalainen, U., 1995. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Lancet* 346, 1130-1131.
- Horvitz, J.C., Williams, G., Joy, R., 2001. Time-dependent actions of D2 family agonist quinpirole on spontaneous behavior in the rat: dissociation between sniffing and locomotion. *Psychopharmacology (Berl)* 154, 350-355.
- Iaccarino, C., Samad, T.A., Mathis, C., Kercret, H., Picetti, R., Borrelli, E., 2002. Control of lactotrop proliferation by dopamine: essential role of signaling through D2 receptors and ERKs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 14530-14535.
- Kapur, S., VanderSpek, S.C., Brownlee, B.A., Norega, J.N., 2003. Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305, 625-631.
- Khan, Z.U., Mrzljak, L., Gutierrez, A., de la Calle, A., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Prominence of the dopamine D2 short isoform in dopaminergic pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 7731-7736.
- Kirk, R.E., 1968. *Experimental design :Procedures for the behavioral sciences.* Brookes/Cole, Belmont, USA.
- Koeltzow, T.E., Austin, J.D., Vezina, P., 2003. Behavioral sensitization to quinpirole is not associated with increased nucleus accumbens dopamine overflow. *Neuropharmacology* 44, 102-110.

- Koob, G.F., Le Moal, M., 2001. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24, 97-129.
- Lahti, R.A., Tamminga, C.A., Carlsson, A., 2007. Stimulating and inhibitory effects of the dopamine “stabilizer” (-)-OSU6162 on dopamine D(2) receptor function in vitro. *J. Neural Transm.* 114, 1143-1146
- Laruelle, M., bi-Dargham, A., van Dyck, C.H., Gil, R., D’Souza, C.D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S.S., Baldwin, R.M., Seibyl, J.P., Krystal, J.H., Charney, D.S., Innis, R.B., 1996. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 9235-9240.
- Legault, M., Wise, R.A., 2001. Novelty-evoked elevations of nucleus accumbens dopamine: dependence on impulse flow from the ventral subiculum and glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area. *Eur. J. Neurosci.* 13, 819-828.
- Leith, N.J., 1983. Effects of apomorphine on self-stimulation responding: does the drug mimic the current? *Brain Res.* 277, 129-136.
- Lindgren, N., Usiello, A., Goiny, M., Haycock, J., Erbs, E., Greengard, P., Hokfelt, T., Borrelli, E., Fisone, G., 2003. Distinct roles of dopamine D2L and D2S receptor isoforms in the regulation of protein phosphorylation at presynaptic and postsynaptic sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 4305-4309.
- Lindström, L.H., Gefvert, O., Hagberg, G., Lundberg, T., Bergström, M., Hartvig, P., Långström, B., 1999. Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal

- cortex and striatum in schizophrenia indicated by L -(β - 11 C)DOPA and PET. *Biol. Psychiatry* 46, 681-688.
- Liu, Y.F., Jakobs, K.H., Rasenick, M.M., Albert, P.R., 1994. G protein specificity in receptor-effector coupling. Analysis of the roles of G α and G β 2 in GH4C1 pituitary cells. *J. Biol. Chem.* 269, 13880-13886.
- Marsden, C.A., 2006. Dopamine: the rewarding years. *Br. J. Pharmacol.* 147 Suppl 1, S136-144.
- McNamara, R.K., Logue, A., Stanford, K., Xu, M., Zhang, J., Richtand, N.M., 2006. Dose-response analysis of locomotor activity and stereotypy in dopamine D3 receptor mutant mice following acute amphetamine. *Synapse* 60, 399-405.
- Miliaressis, E., Malette, J., Coulombe, D., 1986a. The effects of pimozide on the reinforcing efficacy of central grey stimulation in the rat. *Behav. Brain Res.* 21, 95-100.
- Miliaressis, E., Rompre, P.P., Laviolette, P., Philippe, L., Coulombe, D., 1986b. The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol. Behav.* 37, 85-91.
- Mundl, W.J., 1980. A constant-current stimulator. *Physiol. Behav.* 24, 991-993.
- Nakajima, S., McKenzie, G.M., 1986. Reduction of the rewarding effect of brain stimulation by a blockade of dopamine D1 receptor with SCH 23390. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 919-923.
- Nakajima, S., Liu, X., Lau, C.L., 1993. Synergistic interaction of D1 and D2 dopamine receptors in the modulation of the reinforcing effect of brain stimulation. *Behav. Neurosci.* 107, 161-165.

- Nakajima, S., O'Regan, N.B., 1991. The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 39, 465-468.
- Natesan, S., Svensson, K.A., Reckless, G.E., Nobrega, J.N., Barlow, K.B., Johansson, A.M., Kapur, S., 2006. The dopamine stabilizers (S)-(-)-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine [(-)-OSU6162] and 4-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine (ACR16) show high in vivo D2 receptor occupancy, antipsychotic-like efficacy, and low potential for motor side effects in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 318, 810-818.
- Obeso, J.A., Olanow, C.W., Nutt, J.G., 2000. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 23, S2-S7.
- Ouagazzal, A.M., Creese, I., 2000. Intra-accumbens infusion of D(3) receptor agonists reduces spontaneous and dopamine-induced locomotion. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67, 637-645.
- Paxinos, G., Watson, C., 1986. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 2nd ed. Sydney: Academic Press.
- Paxinos, G., Watson, C., 1998. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th ed. San Diego: Academic Press.
- Ranaldi, R., Beninger, R.J., 1994. The effects of systemic and intracerebral injections of D1 and D2 agonists on brain stimulation reward. *Brain Res.* 651, 283-292.
- Rompere, P.P., 1995. Psychostimulant-like effect of central microinjection of neurotensin on brain stimulation reward. *Peptides* 16, 1417-1420.
- Rung, J.P., Carlsson, A., Markinhuhta, K.R., Carlsson, M.L., 2005. The dopaminergic stabilizers (-)-OSU6162 and ACR16 reverse (+)-MK-801-induced social

- withdrawal in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 833-839.
- Rung, J.P., Rung, E., Helgeson, L., Johansson, A.M., Svensson, K., Carlsson, A., Carlsson, M.L., 2008. Effects of (-)-OSU6162 and ACR16 on motor activity in rats, indicating a unique mechanism of dopaminergic stabilization. *J. Neural Transm.* 115, 899-908.
- Seeman, P., Guan, H.C., 2007. Dopamine partial agonist action of (-)-OSU6162 is consistent with dopamine hyperactivity in psychosis. *Eur. J. Pharmacol.* 557, 151-153.
- Senogles, S.E., 1994. The D2 dopamine receptor isoforms signal through distinct Gi alpha proteins to inhibit adenylyl cyclase. A study with site-directed mutant Gi alpha proteins. *J. Biol. Chem.* 269, 23120-23127.
- Shilliam, C.S., Heidbreder, C.A., 2003. Gradient of dopamine responsiveness to dopamine receptor agonists in subregions of the rat nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 477, 113-122.
- Smith, J.W., Fetsko, L.A., Xu, R., Wang, Y., 2002. Dopamine D2L receptor knockout mice display deficits in positive and negative reinforcing properties of morphine and in avoidance learning. *Neuroscience* 113, 755-765.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L., Schwartz, J.C., 1990. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347, 146-151.
- Sonesson, C., Lin, C.H., Hansson, L., Waters, N., Svensson, K., Carlsson, A., Smith, M.W., Wikstrom, H., 1994. Substituted (S)-phenylpiperidines and rigid

- congeners as preferential dopamine autoreceptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 37, 2735-2753.
- Uziel, A., Baik, J.H., Rouge-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P.V., Borrelli, E., 2000. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 408, 199-203.
- Van, H., II, Banihashemi, B., Wilson, A.M., Jacobsen, K.X., Czesak, M., Albert, P.R., 2007. Differential signaling of dopamine-D2S and -D2L receptors to inhibit ERK1/2 phosphorylation. *J. Neurochem.* 102, 1796-1804.
- Wachtel, S.R., Hu, X-T., Galloway, M.P., White, F.J., 1989. D1 dopamine receptor stimulation enables the postsynaptic, but not autoreceptor, effects of D2 dopamine agonists in nigrostriatal and mesoaccumbens dopamine systems. *Synapse* 4, 327-346.
- Walters, J.T., Bergstrom, D.A., Carlson, J.H., Chase, T.N., Braun, A.R., 1987. D1 dopamine receptor activation required for postsynaptic expression of D2 agonist effects. *Science* 236, 719-722.
- Wang, Y., Xu, R., Sasaoka, T., Tonegawa, S., Kung, M.P., Sankoorikal, E.B., 2000. Dopamine D2 long receptor-deficient mice display alterations in striatum-dependent functions. *J. Neurosci.* 20, 8305-8314.
- Wise, R.A., 1996. Neurobiology of addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 243-251.
- Wise, R.A., Rompre, P.P., 1989. Brain dopamine and reward. *Annu. Rev. Psychol.* 40, 191-225.
- Xi, Z.X., Gardner, E.L., 2007. Pharmacological actions of NGB 2904, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in animal models of drug addiction. *CNS Drug Rev.* 13, 240-259.

- Xu, M., Koeltzow, T.E., Santiago, G.T., Moratalla, R., Cooper, D.C., Hu, X.T., White, N.M., Graybiel, A.M., White, F.J., Tonegawa, S., 1997. Dopamine D3 receptor mutant mice exhibit increased behavioral sensitivity to concurrent stimulation of D1 and D2 receptors. *Neuron* 19, 837-848.
- Xu, R., Hranilovic, D., Fetsko, L.A., Bucan, M., Wang, Y., 2002. Dopamine D2S and D2L receptors may differentially contribute to the actions of antipsychotic and psychotic agents in mice. *Mol. Psychiatry* 7, 1075-1082.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Diagram illustrating the course of a single test trial. The beginning of the trial was signalled by delivery of 5 non-contingent priming stimulation trains (P1-P5; 1 train per sec). Following this phase each nose-poke (NP) triggered the delivery of a single stimulation train containing the same number of pulses as the priming stimulation trains; numbers of NPs were recorded during the last 55 sec of the trial after a 5 sec period of adaptation (see method for details).

Figure 2. Response-frequency (R/F) curves obtained from a representative animal before, and 60 min after, injection of the vehicle (Veh) and 60 mg/kg of OSU-6162 (OSU). Following injection of OSU-6162 (right panel) responding was initiated and sustained at much higher pulse numbers than before the injection. A similar rightward shift of the R/F curve was not observed after injection of vehicle (left panel). A measure of reward threshold was obtained from each R/F curve by determining the pulse number required to generate a rate of responding equal to 50% of the maximum rate (M50 index). It is noteworthy that maximum rates of responding were near the same before and after vehicle and OSU-6162 injections.

Figure 3. Stimulation electrode tip locations for all the rats included in the studies. They were all located within the medial forebrain bundle. Plates were adapted from Paxinos and Watson's atlas of the rat brain (1998). Numbers on the right of each plate indicate the distance (in mm) posterior to bregma.

Figure 4. Group means (\pm SEM) of reward threshold (panel A) and maximum response rate (panel B) induced by different doses (mg/kg) of OSU-6162 and vehicle (veh) as percent of baseline. See text for details.

Figure 5. Group means (\pm SEM) of reward threshold (panel A) and maximum response rate (panel B) induced by different doses of quinpirole and vehicle (veh) as percent of baseline. Panels C and E illustrate group mean changes in reward threshold induced by each dose at 15 min (C) and 75 min (E) after the injection. Changes in maximum response rate at corresponding time period are shown in panel D (15 min) and F (75 min). Stars indicate a statistically significant difference with vehicle (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$).

Figure 6. Left panels illustrate group means (\pm SEM) of reward threshold obtained after 10 mg/kg of OSU-6162 (O) or its vehicle (V) plus 0.15 mg/kg of quinpirole (Q) or its vehicle (V). Panel A shows the time course of reward threshold. Panels C and E illustrate group mean changes in reward threshold induced by each combination of treatments at 15 min (C) and 75 min (E) after the second injection. Right panels illustrate group means (\pm SEM) of reward threshold obtained after 0.01 mg/kg of haloperidol (H) or its vehicle (V) plus 0.15 mg/kg of quinpirole (Q) or its vehicle (V). Panel B shows the time course of reward threshold. Panels D and F illustrate group mean changes in reward threshold induced by each combination of treatments at 15 min (D) and 75 min (F) after the second injection. Stars and pounds indicate a statistically significant difference with V-V and V-Q respectively (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$; # $p < 0.05$ and ## $p < 0.01$).

Figure 7. Ambulatory (left panels) and non-ambulatory (right panels) activity measured every 5 min over the 2h test period following injection of 10 mg/kg of OSU-6162 (O) or its vehicle plus 0.15 mg/kg of quinpirole (Q) or its vehicle (V). Each point and bar represents group means (\pm SEM). Time course of the effects of each combination of treatments is illustrated in panels A and B. Other panels show group mean changes in locomotor measures induced by each combination of treatments between 0-5 min (panels C and D) and 75-105 min (panels E and F) after the second injection. Stars and pounds indicate a statistically significant difference with V-V and V-Q respectively (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$; # $p < 0.05$ and ## $p < 0.01$).

Figure 8. Ambulatory (left panels) and non-ambulatory (right panels) activity measured every 5 min over the 2h test period following injection of 0.01 mg/kg of haloperidol (H) or its vehicle (V) plus 0.15 mg/kg of quinpirole (Q) or its vehicle (V). Each point and each bar represent group means (\pm SEM); due to a technical problem, $n = 5$ in V-V and V-Q and $n = 8$ in the other groups. Time course of the effects of each combination of treatments is illustrated in panels A and B. Other panels show group mean changes in locomotor measures induced by each combination of treatments between 0-5 min (panels C and D) and 75-105 min (panels E and F) after the second injection. Stars and pounds indicate a statistically significant difference with V-V and V-Q respectively (** $p < 0.01$; ## $p < 0.01$).

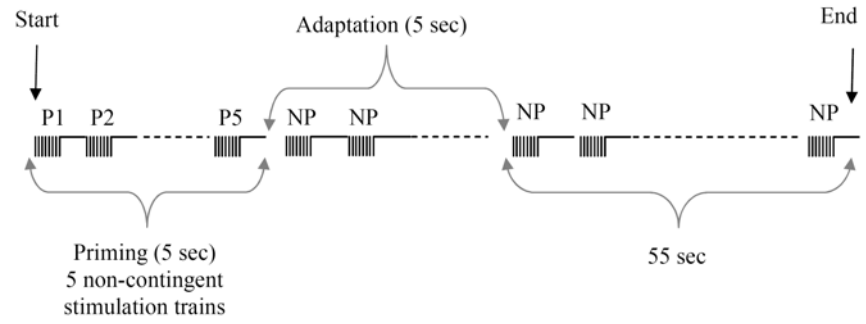


Figure 1.

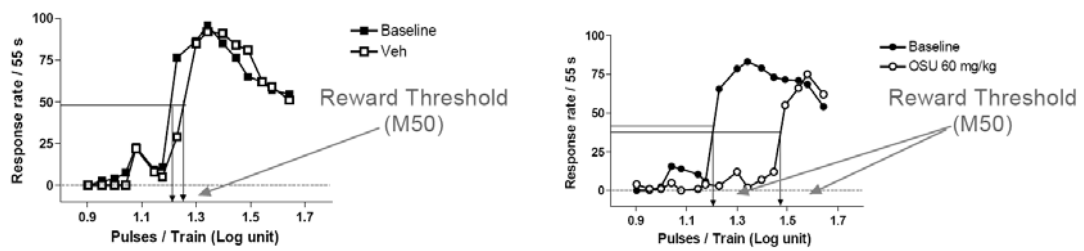


Figure 2.

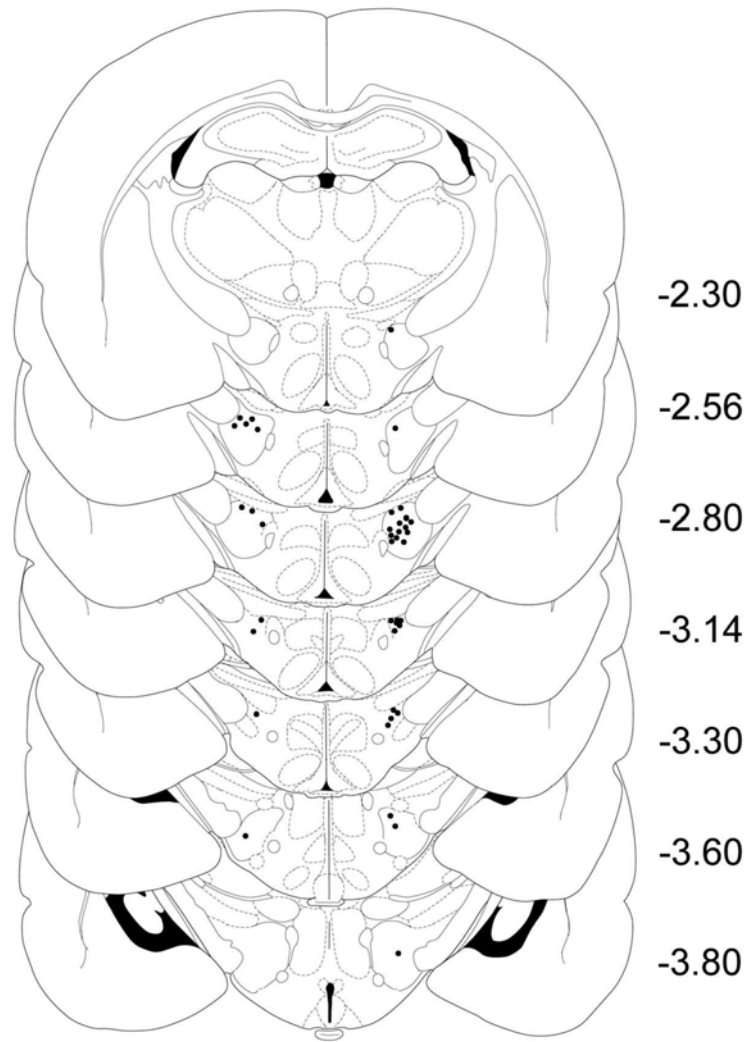


Figure 3.

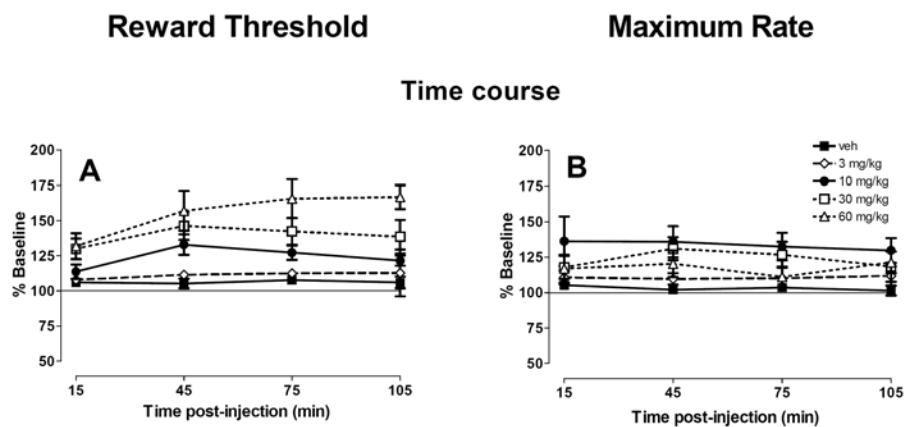


Figure 4.

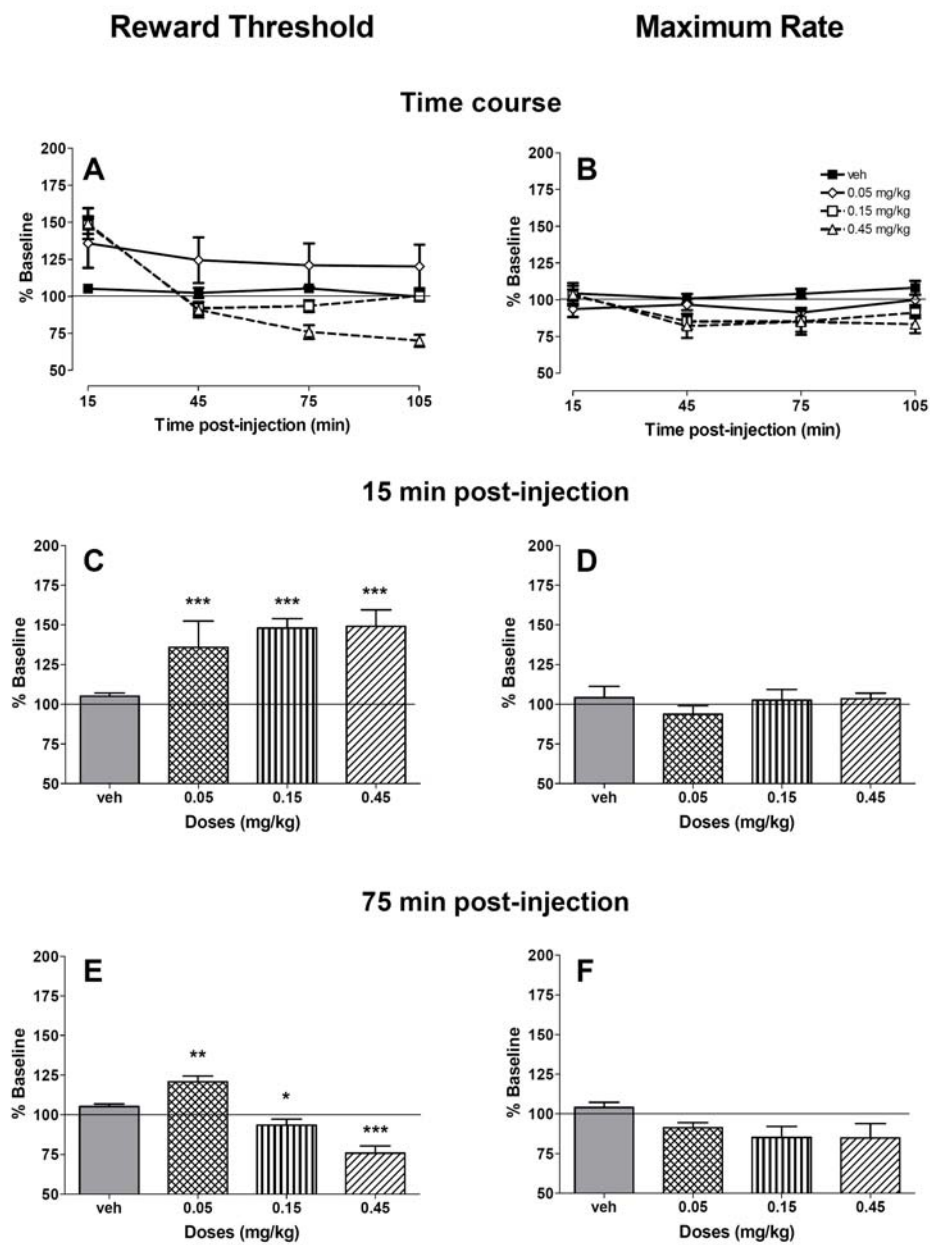


Figure 5.

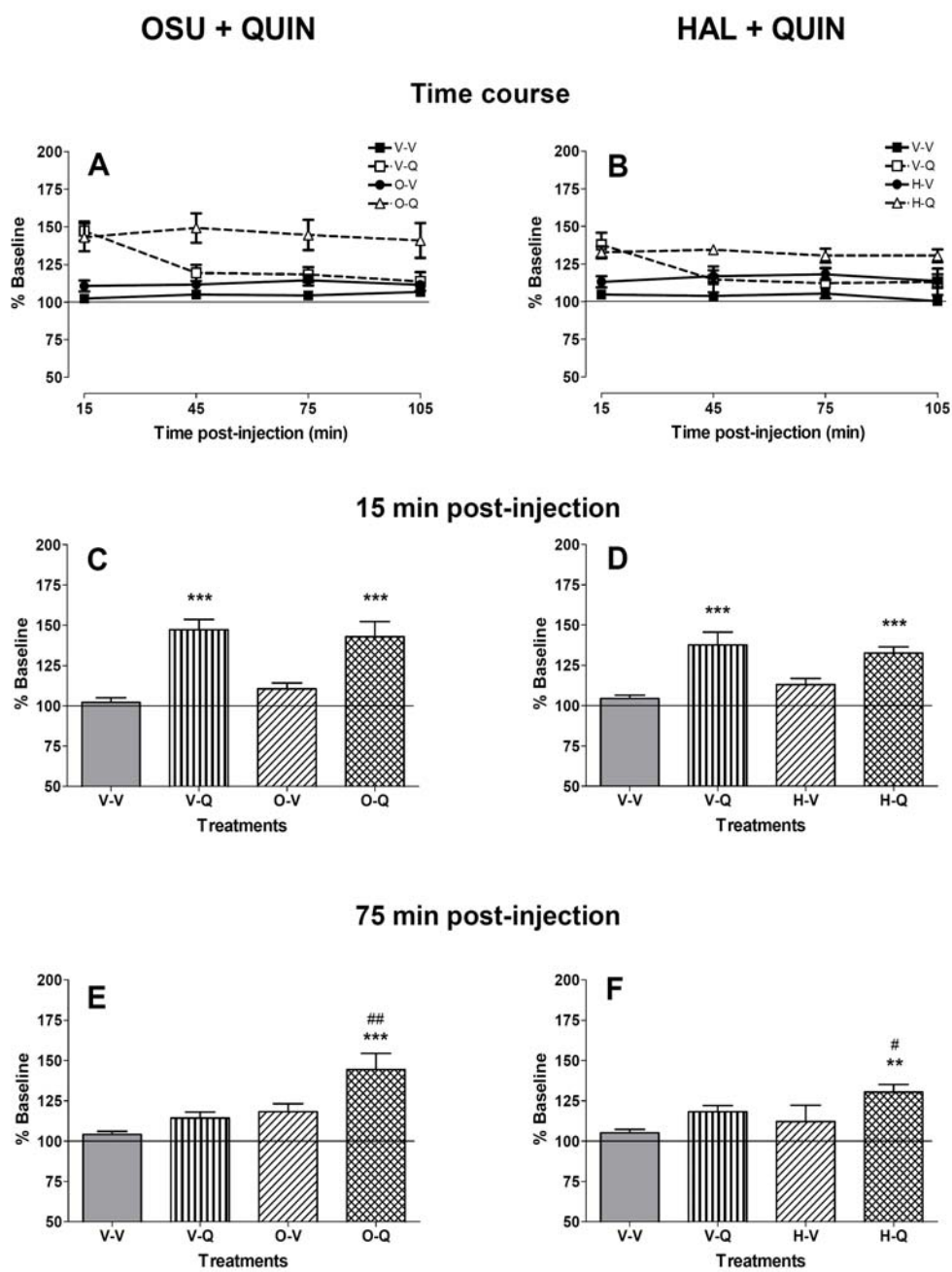


Figure 6.

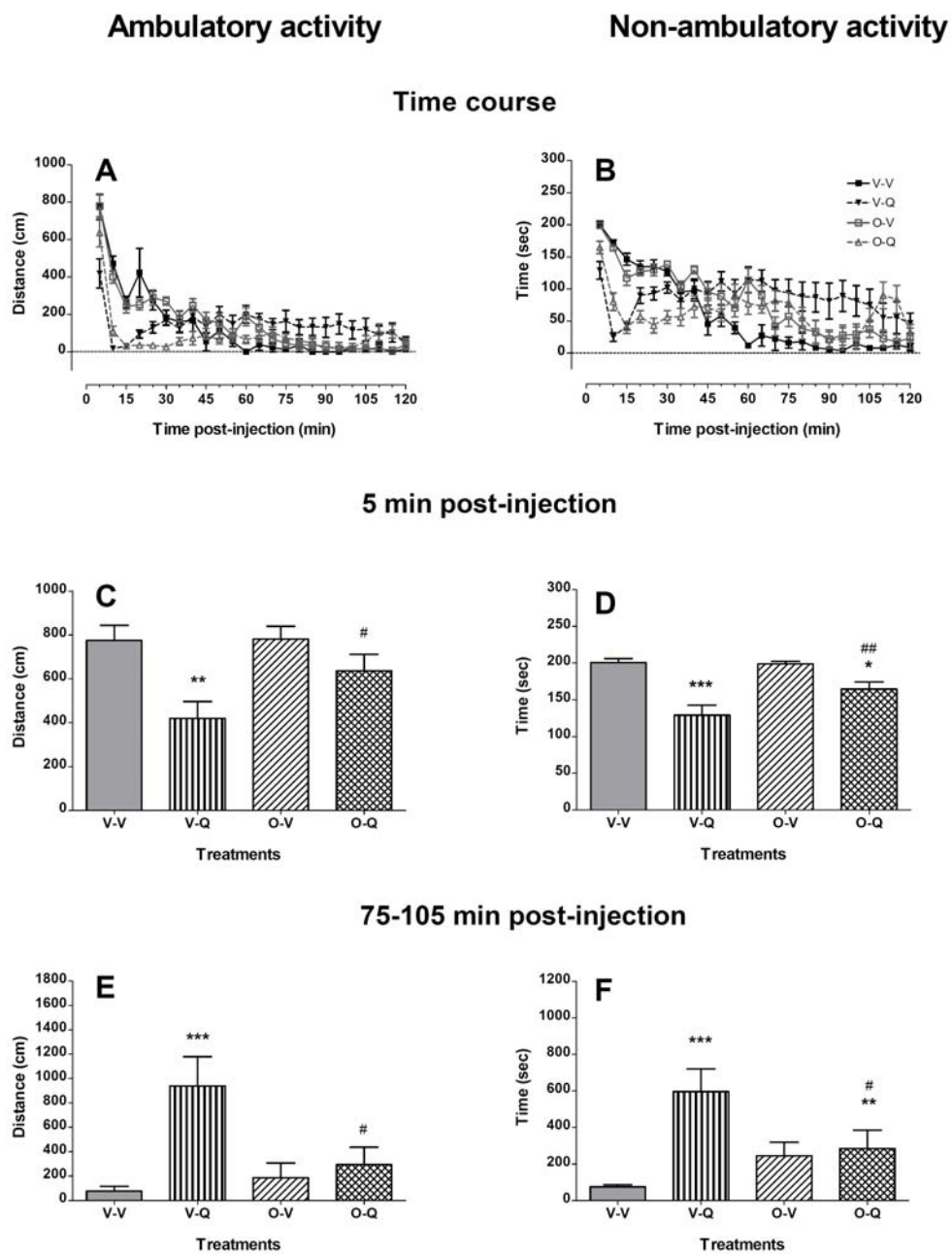


Figure 7.

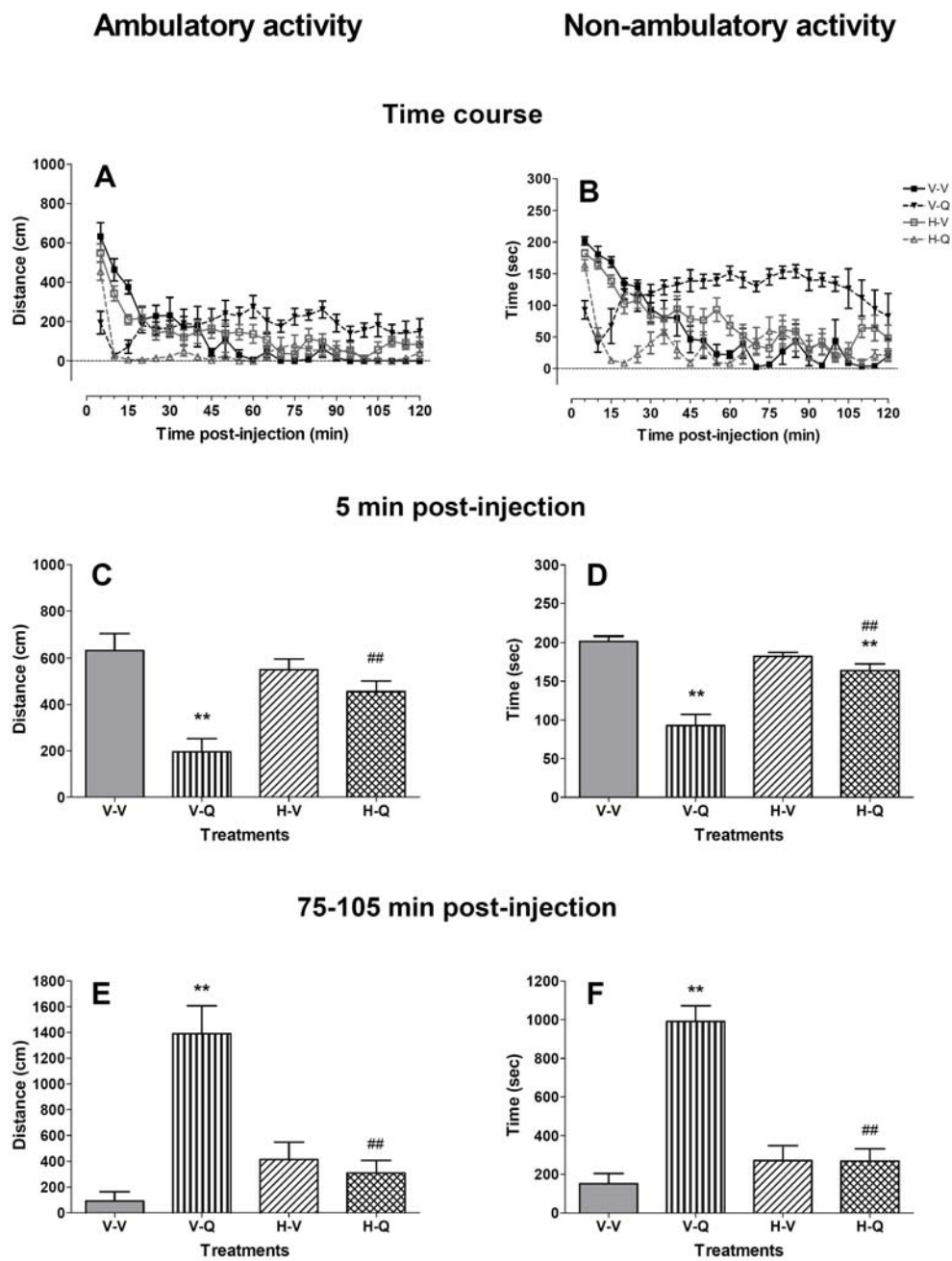


Figure 8.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES ET DE L'OSU-6162 SUR LE MODÈLE D'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE

Les expériences décrites et discutées dans le premier article avaient pour but de déterminer l'effet d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2a}, le M100907, sur la récompense induite par la stimulation électrique du FMP et sur l'atténuation de la récompense induite par un antagoniste des récepteurs D₂, l'halopéridole. L'hypothèse était que l'ajout du M100907 à l'halopéridole allait induire un effet sur le comportement d'ASI similaire à ce qui est observé lors de l'administration de la clozapine. Dans un premier temps, nous avons comparé les effets de plusieurs doses de clozapine et d'halopéridole sur la récompense et la capacité motrice de l'animal à produire la réponse opérante. Les deux drogues ont induit une augmentation dose-dépendante du seuil de récompense et une atténuation totale de la réponse chez un nombre élevé d'animaux aux doses les plus élevées. L'augmentation maximale du seuil de récompense induite par la plus forte dose de clozapine (30 mg/kg) chez les animaux qui ont répondu s'est avérée inférieure à celle induite par la plus forte dose d'halopéridole (0,25 mg/kg) de près de 25%. Ces résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes qui ont montré que l'augmentation de l'indice M50 induite par la clozapine est d'amplitude inférieure à celle induite par l'halopéridole (Boye et Rompré, 2000; Gallistel et Davis, 1983; Greenshaw, 1993). Les doses de chacune des drogues et la voie d'administration ont été choisies sur la base des résultats de

Kapur et collaborateurs (2003) qui ont mesuré l'occupation des récepteurs D2 dans le striatum des rongeurs. Cela permet de mettre en corrélation l'ampleur de l'augmentation de l'indice M50 et de l'atténuation de la réponse maximale en fonction de l'occupation des récepteurs D2 dans cette région du système limbique qui joue un rôle important dans la récompense. Les résultats de l'analyse par régression simple sont illustrés à la Figure 1 (indice M50) et à la Figure 2 (taux maximum de réponse).

On observe des corrélations significatives entre l'augmentation de l'indice M50 et l'occupation des récepteurs D2 pour l'halopéridole ($p < 0,05$) et pour la clozapine ($p < 0,05$; Figure 1). Les résultats de cette analyse sont en accord avec ceux de Gallistel et Davis (1983) qui ont rapporté, pour chacune de ces drogues, une corrélation positive entre l'augmentation de l'indice M50 et leur affinité pour les récepteurs D2. Cependant, ils permettent de faire un pas additionnel puisqu'ils suggèrent que l'atténuation de la récompense est due presque entièrement par l'action des drogues sur les récepteurs D2 dans le striatum. En effet, pour chacune d'elles, l'occupation des récepteurs D2 dans le striatum explique plus de 90% de la variance de l'augmentation de l'indice M50 (valeur de r^2). Une comparaison de la valeur de la pente de chacune des lignes de régression apporte un élément d'information additionnel. Dans le cas de l'halopéridole, la pente est plus abrupte que dans le cas de la clozapine. Cette différence signifie qu'à augmentation égale du pourcentage d'occupation des récepteurs D2, l'halopéridole produit une plus grande augmentation de l'indice M50 que la clozapine. Cette conclusion doit être basée sur les valeurs prédictives de la régression linéaire appliquée aux données réelles.

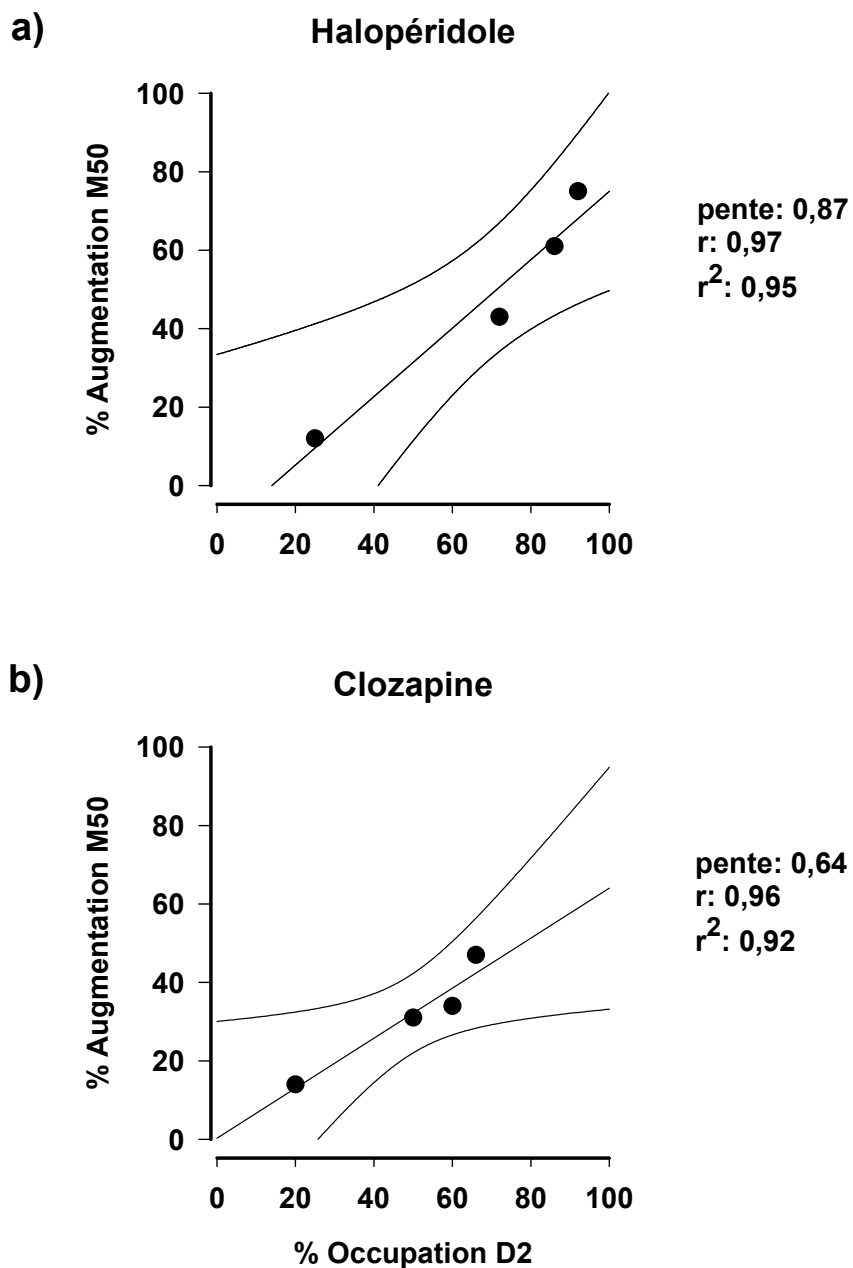


Figure 1. Corrélation entre l'effet de l'halopéridole (a) et de la clozapine (b) sur l'indice M50 et le pourcentage d'occupation des récepteurs D2. Les lignes courbes représentent l'intervalle de confiance établi à 95 %. Les valeurs d'occupation des récepteurs D2 ont été estimées à l'aide de l'article de Kapur et coll., 2003.

En effet, les doses de clozapine utilisées dans les expériences induisent un taux d'occupation des récepteurs D2 qui semble saturé autour de 65% (Kapur et coll., 2003). Par ailleurs, le modèle d'ASI ne permet pas l'utilisation de doses de clozapine supérieures. À la plus forte dose (30 mg/kg) utilisée dans les expériences, 50% des animaux ont complètement cessé de répondre ; l'utilisation d'une dose supérieure augmenterait le nombre d'animaux qui cessent de produire la réponse opérante empêchant par le fait même la collecte de données réelles. Dans la mesure où les deux drogues agissent comme des antagonistes neutres des récepteurs D2, les différences de pente ne peuvent être expliquées par une action unique sur les récepteurs D2. Une hypothèse possible est que la clozapine agit sur un autre système de neurotransmission ayant pour effet d'atténuer l'inhibition de la récompense (augmentation de l'indice M50) causée par l'occupation des récepteurs D2. Les résultats obtenus avec le M100907 montrent que l'action de la clozapine sur les récepteurs 5-HT2a peut expliquer les différences de pente observées. En effet, l'administration de l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT2a n'a pas d'effet par lui-même mais atténue l'augmentation du seuil de récompense induite par une dose supraliminale d'halopéridole; ceci indique qu'il y a une interaction entre l'effet du blocage des récepteurs 5-HT2a et D2. Le fait que le M100907 n'altère pas la récompense par lui-même montre que la sérotonine via les récepteurs 5-HT2a ne module pas de manière tonique, la neurotransmission dopaminergique basale ni celle amplifiée par la stimulation du FMP. Cette hypothèse est en accord avec les résultats de Moser et collaborateurs (1996) qui montrent que le M100907 ne bloque pas l'atténuation de l'indice M50 induite par la d-amphétamine. L'observation que le M100907 n'a pas d'effet par lui-même, mais réduit celui de l'halopéridole, suggère

que l'antagoniste 5-HT_{2a} atténue un mécanisme qui est mis à contribution uniquement lorsque l'antagoniste des récepteurs D₂ est administré; ce mécanisme modulerait négativement le circuit de récompense. Dans cette éventualité, le M100907 agirait non pas sur le circuit neuronal activé par la stimulation du FMP mais sur celui activé par l'administration de l'halopéridole. Par exemple, une étude de microdialyse montre que le M100907 atténue la libération de DA induite par l'halopéridole dans le NAc mais l'amplifie au niveau du CPF. L'interaction entre le M100907 et l'halopéridole au niveau du NAc va à l'encontre de nos résultats puisqu'en réduisant la libération synaptique de DA, le M100907 devrait agir en synergie avec l'halopéridole et atténuer davantage la récompense. Par contre, l'interaction des deux molécules au niveau du CPF concorde avec les résultats de cette première étude. En augmentation la concentration synaptique de DA, le M100907 contribue à réduire l'effet atténuateur de l'halopéridole sur la récompense. Bien que certaines études ont montré que la stimulation du FMP et du CPF induit une augmentation de l'expression de la protéine FOS dans les mêmes régions limbiques (Arvanitogiannis et coll., 2000) et que la stimulation du FMP induit une augmentation de la libération de DA tant dans le NAc que dans le PFC (Nakahara et coll., 2000), plusieurs résultats empiriques suggèrent que la récompense induite par la stimulation du FMP et du CPF est produite par l'activation de circuits neuronaux indépendants (Duvauchelle et al, 1998; Singh et al, 1997; Stellar et coll., 1982; Yadin et coll., 1983). Dans la mesure où l'augmentation de la DA dans le CPF n'est pas un élément essentiel à la récompense induite par la stimulation du FMP, elle peut tout de même demeurer un élément déterminant dans l'effet de l'halopéridole. Le CPF module l'activation de l'hippocampe, du NAc et du PPTg, il peut donc altérer de manière

indirecte l'activité des cellules à DA (voir Grace et coll., 2007). L'observation que l'élévation du seuil de récompense induite par l'halopéridole est atténuée par la co-administration de M100907 revêt une certaine pertinence clinique. En effet, cela permet d'expliquer pourquoi les antipsychotiques atypiques qui possèdent une plus grande affinité pour les 5-HT_{2a} que pour les récepteurs D₂ produisent moins de dysphorie, ou d'anhédonie, un effet secondaire positivement corrélé avec une forte occupation des récepteurs D₂ (Awad, 2004; de Haan et coll., 2000, 2004).

Sur la mesure de performance (taux maximum de réponse), les données obtenues sont en accord avec l'activité atypique de la clozapine puisque que contrairement à l'halopéridole, elle n'atténue pas le taux de réponse maximum. L'analyse par régression linéaire calculée à partir des changements en pourcentage de la réponse maximale en fonction du pourcentage d'occupation des récepteurs D₂ de l'halopéridole révèle une corrélation négative significative ($p < 0,05$; Figure 2a); plus le pourcentage d'occupation des récepteurs D₂ est élevé, plus le taux de réponse maximal est atténué. Cette dernière observation est en accord avec les données de Kapur et collaborateurs (2003) qui montrent que les antipsychotiques induisent de la catalepsie lorsque l'occupation des récepteurs D₂ du striatum est près de 80%. L'inefficacité de la clozapine à diminuer le taux de réponse maximal pourrait être expliquée par son activité antagoniste aux récepteurs 5-HT_{2a}. En effet, le M100907 n'altère pas par lui-même et ne module pas l'effet de l'halopéridole sur la

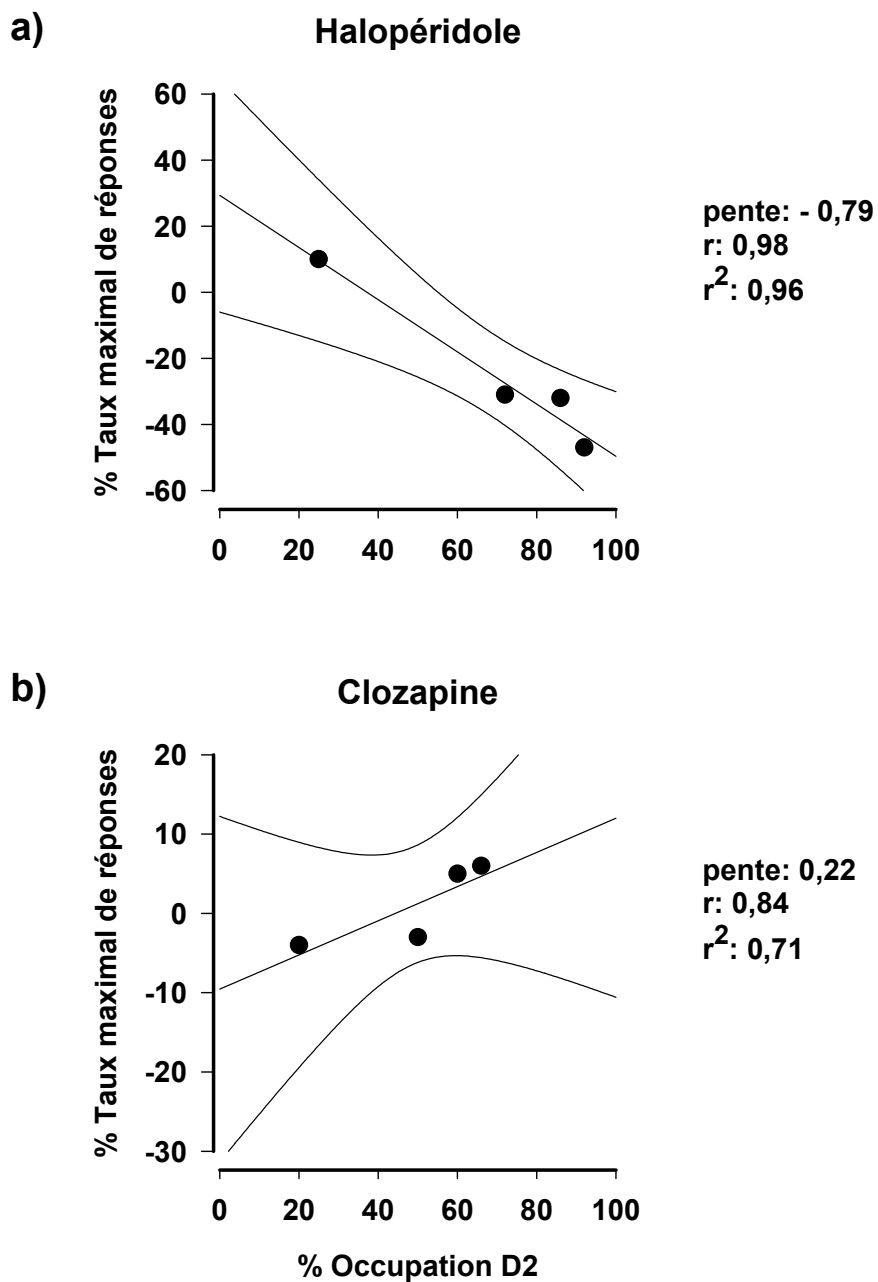


Figure 2. Corrélation entre l'effet de l'halopéridole (a) et de la clozapine (b) sur la performance et le pourcentage d'occupation des récepteurs D2. Les lignes courbes représentent l'intervalle de confiance établi à 95 %. Les valeurs d'occupation des récepteurs D2 ont été estimées à l'aide de l'article de Kapur et coll., 2003.

performance. Cependant, puisque dans cette dernière expérience l'halopéridole (0,05 mg/kg) n'a pas atténué le taux de réponse maximal tel qu'observé dans la première expérience (évaluation de l'effet de différentes doses), il est difficile de rejeter l'hypothèse que le M100907 interagit avec l'antagoniste des récepteurs D2 au niveau des substrats neuronaux impliqués dans la capacité motrice. Afin de mieux comprendre pourquoi la performance a été atténuée par l'halopéridole (0,05 mg/kg) dans la première expérience mais pas dans celle-ci, des corrélations entre le taux de réponse maximal de base et le changement en pourcentage sur la capacité motrice induit par l'halopéridole ont été calculées. Cette analyse montre qu'il n'y a pas de corrélations entre la performance de base et l'effet de l'halopéridole et ce, pour les deux expériences (corrélations non présentées), ce qui suggère que d'autres variables en sont la source. La performance (taux maximal de réponse) est une mesure beaucoup moins fiable que le seuil de récompense. Plusieurs variables qui ne peuvent être contrôlées, par exemple les variabilités inter-individuelles quant à la capacité motrice et la sensibilité aux effets moteurs induits par une drogue ainsi que le site de stimulation (Gratton et Wise, 1983), peuvent contribuer à augmenter la variabilité de la mesure de performance. – Ces variables peuvent être contrôlées, du moins en parties, pour le mesure de l'indice M50 en établissant une intensité de stimulation différente pour chaque rat de sorte que l'indice M50 de base soit le même pour tous les rats. – De fait, la mesure de la performance est généralement utilisée afin de s'assurer que les augmentations ou diminutions de l'indice M50 ne sont pas, ou pas entièrement expliquées par une diminution ou une augmentation de la capacité motrice.

Il est à noter que les analyses statistiques de l'indice M50 et de la performance ont été effectuées à partir des données obtenues chez les rats qui ont répondu pendant toute la période de test, soit une courbe au 30 minutes pendant 4 heures. Puisqu'à fortes doses d'halopéridole (0,25 mg/kg), mais aussi de clozapine (30 mg/kg), respectivement 33% et 50% des rats ont cessé de répondre pour au moins une courbe, il est possible que l'augmentation du seuil de récompense ainsi que l'atténuation de la performance aient été sous-estimées. Il est cependant hasardeux d'avancer une hypothèse quant à la raison pour laquelle certains rats ont arrêté de produire la réponse opérante; il est probable que chez ces rats l'augmentation de l'indice M50 ou de la capacité motrice est d'une telle ampleur que les paramètres de stimulation utilisés dans le test ne sont pas suffisamment élevés pour induire un comportement d'ASI. Dans le cas des animaux qui ont reçu l'halopéridole, il est possible d'avancer qu'une trop forte atténuation de la performance a aboli le comportement d'ASI. Cependant, cette hypothèse est difficilement applicable au groupe de rats qui a reçu la clozapine car chez ce dernier, les rats qui ont continué à produire la réponse opérante ne présentent pas d'atténuation du taux de réponse maximal. La clozapine présentant une activité antagoniste aux récepteurs alpha-1 adrénergiques, ce qui induit de la somnolence, il est probable que cette activité pharmacologique explique l'arrêt du comportement d'ASI observé à forte dose de clozapine. Flagstad et collaborateurs (2006) ont rapporté que le prazosin, un antagoniste sélectif des récepteurs alpha-1 adrénergiques produit une forte réduction du taux maximal de réponse chez les rats qui s'auto-administrent une stimulation électrique dans le FMP.

Les expériences décrites et discutées dans le second article avaient pour but de caractériser l'effet d'un agoniste partiel aux récepteurs D2, l'OSU-6162, sur la

récompense induite par la stimulation du FMP. La première hypothèse était que l'OSU-6162 allait induire une augmentation du seuil de récompense puisque la stimulation du FMP induit une augmentation de la neurotransmission dopaminergique. Aussi afin de mieux comprendre l'action de l'OSU-6162 sur la neurotransmission dopaminergique nous avons comparé son effet sur la récompense à celui du quinpirole, un agoniste aux récepteurs D2. Contrairement au quinpirole qui produit une augmentation et une atténuation du seuil de récompense à faible et à forte doses, l'OSU-6162 induit une augmentation dose-dépendante de l'indice M50, une augmentation atteignant près de 65% à la plus forte dose testée, soit 60 mg/kg. L'augmentation du seuil de récompense induite par l'OSU-6162 est par ailleurs expliquée à 86% par le pourcentage d'occupation des récepteurs D2 qu'il produit, mais l'analyse statistique demeure non significative ($p = 0,07$; Figure 3a); un degré de signification qui n'a probablement pas été atteint à cause de la faible puissance statistique de la corrélation. La pente de la droite d'une valeur de 1,02 montre qu'à chaque augmentation du pourcentage de récepteurs D2 occupés, le pourcentage d'augmentation du seuil de récompense est de même amplitude. L'atténuation de la récompense induite par l'OSU-6162 est en accord avec le fait que dans des modèles animaux d'hyperdopaminergie, telle que l'ASI, l'OSU-6162 agit comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs D2. Rung et collaborateurs (2008) ont montré que l'effet de l'OSU-6162 est dépendant du niveau basal de l'activité dopaminergique, c'est-à-dire que lors d'une atténuation de la neurotransmission dopaminergique, l'OSU-6162 agit comme un agoniste fonctionnel des récepteurs D2.

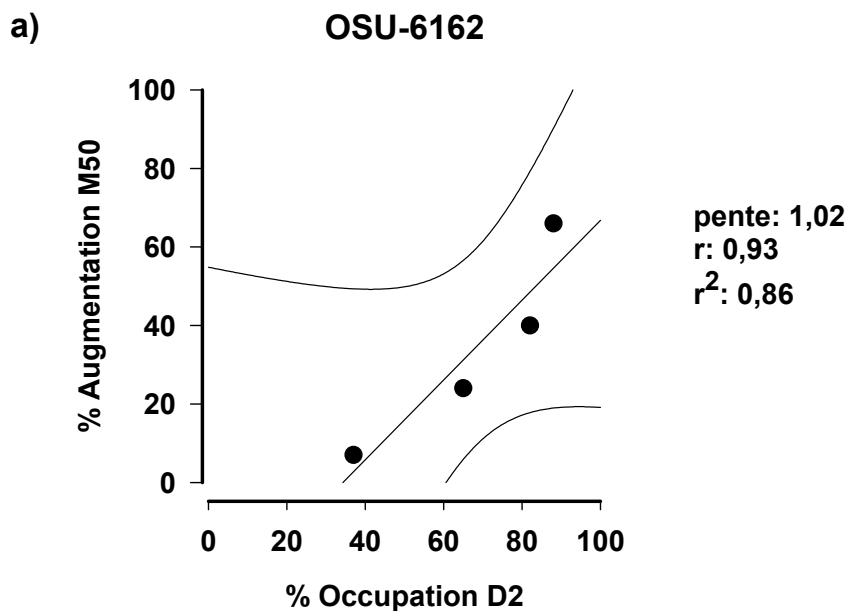


Figure 3. Corrélation entre l'effet de l'OSU-6162 sur l'indice M50 et le pourcentage d'occupation des récepteurs D2. Les lignes courbes représentent l'intervalle de confiance établi à 95 %. Les valeurs d'occupation des récepteurs D2 ont été estimées à l'aide de l'article de Natesan et coll., 2006.

À l'inverse, lors d'une augmentation de la neurotransmission dopaminergique, l'OSU-6162 agit comme un antagoniste fonctionnel. L'OSU-6162 produisant un effet dépendant de l'état du système dopaminergique, cet agoniste partiel fait parti de la famille des « stabilisateurs dopaminergiques » puisqu'il agit de manière à maintenir l'homéostasie du système.

L'effet de l'OSU-6162 sur la récompense peut être expliqué soit par une activité agoniste aux récepteurs D2 pré-synaptiques qui induit une atténuation de la libération de DA et donc, une diminution de la capacité renforçante de la stimulation, soit par une activité au niveau des récepteurs D2 post-synaptiques où l'OSU-6162 entre en compétition avec la DA, mais étant un agoniste partiel, induit une atténuation fonctionnelle de la neurotransmission dopaminergique. La seconde série d'expériences avait donc pour but de vérifier l'effet de l'OSU-6162 sur l'atténuation et la facilitation de la récompense induites par le quinpirole. L'hypothèse était que l'OSU-6162 allait atténuer l'augmentation et la diminution du seuil de récompense induites par le quinpirole. Les données obtenues montrent qu'à des doses sous-liminales, l'OSU-6162 (10 mg/kg), tout comme une faible dose d'halopéridole (0,01 mg/kg), prévient la diminution mais pas l'augmentation du seuil de récompense induite par le quinpirole, suggérant une activité au niveau des récepteurs D2 post-synaptiques. D'autre part, le fait qu'aux doses testées l'OSU-6162 et l'halopéridole bloquent l'atténuation tardive de l'indice M50 induite par le quinpirole mais n'ont pas d'effet par eux-mêmes, pourrait être expliqué par une compétition avec le quinpirole pour un site de liaison allostérique sur les récepteurs D2, différent du site de liaison de la DA. Cependant à ce jour, il n'y a aucune évidence de l'existence d'un tel site de liaison allostérique. Une autre explication est que le quinpirole agit non seulement

sur les substrats neuronaux impliqués dans la récompense induite par la stimulation mais également sur d'autres types de cellules qui elles modulent le circuit neuronal impliqué dans le comportement d'ASI. Dans ce cas, l'OSU-6162 et l'halopéridole pourraient entrer en compétition avec le quinpirole au niveau des substrats neuronaux spécifiquement mis à contribution par le quinpirole et non au niveau des éléments nerveux nécessaires à la récompense induite par la stimulation.

Contrairement à l'halopéridole (données du premier article), l'OSU-6162 n'induit pas une atténuation de la performance, ce qui est en accord avec une étude précédente qui a montré que même à 90% d'occupation des récepteurs D2, l'OSU-6162 n'induit pas de catalepsie (Natesan et coll., 2006).

Considérant les effets de l'OSU-6162 sur la récompense et la performance, on peut émettre l'hypothèse que l'OSU-6162 aurait une activité antipsychotique de nature atypique puisque qu'il agit comme un antagoniste fonctionnel aux récepteurs D2 mais sans induire d'effets moteurs incapacitants tels que les effets extrapyramidaux. D'ailleurs, un composé apparenté à l'OSU-6162 et présentant des caractéristiques pharmacologiques similaires, l'ACR16 (aussi appelé ASP2314), a déjà été testé dans des études cliniques en phases II et III et les données obtenues appuient son efficacité antipsychotique (Nyberg et coll., 2004).

Les études effectuées au cours de cette thèse ont permis de démontrer que i) l'hypothèse d'une interaction entre les récepteurs 5-HT_{2a} et D2 permet d'expliquer, du moins en partie, l'activité des antipsychotiques atypiques sur l'ASI. De plus, les résultats suggèrent qu'une molécule qui présente une activité agoniste partielle aux récepteurs D2 serait un antipsychotique atypique potentiel. Peu importe par quel mécanisme une molécule agit, si le résultat induit, sur le plan fonctionnel, un blocage

partiel de la neurotransmission dopaminergique, cette dernière atténuera la récompense sans interférer avec la performance.

2. LA SCHIZOPHRÉNIE, UN SYSTÈME DE RÉCOMPENSE ABERRANT.

Une des hypothèses proposées pour expliquer les symptômes psychotiques est l'hyperactivité de la voie dopaminergique mésolimbique. Cette hypothèse a toutefois été remise en question puisque que les médicaments actuellement disponibles ne sont efficaces que pour les symptômes positifs et cela, chez une portion limitée de patients. Avec l'arrivée des nouvelles technologies en imagerie biomédicale, cette hypothèse a néanmoins été ravivée et quelque peu révisée. Des études de neuro-imagerie montrent que i) la synthèse et la concentration extracellulaire de DA dans le striatum sont augmentées pendant la psychose (Abi-Dargham et coll., 2000; Hietala et coll., 1995; Lindstrom et coll., 1999; Reith et coll., 1994) et ii) que l'administration d'amphétamine, une drogue qui exacerbe les symptômes positifs, produit une plus grande libération synaptique de DA dans le striatum chez les sujets atteints de schizophrénie que chez les sujets sains (Breier et coll., 1997; Laruelle et coll., 1996). En ce qui a trait aux facteurs génétiques potentiellement impliqués dans ce trouble mental, quatre des dix variations génétiques qui sont le plus fortement associées à la schizophrénie sont directement impliquées dans la neurotransmission dopaminergique (voir Howes et Kapur, 2009). Parmi celles-ci, la mutation la plus fortement associée à la schizophrénie est celle du gène qui code pour le transporteur vésiculaire des monoamines et qui expliquerait l'augmentation de la DA vésiculaire

observée au niveau du striatum. Sur le plan de la réponse thérapeutique, les schizophrènes qui présentent une plus grande occupation basale des récepteurs de type D2 répondent mieux aux antipsychotiques, c'est-à-dire que la diminution des symptômes psychotiques est plus importante (Abri-Dargham et coll., 2000); chez ces patients, on peut donc émettre l'hypothèse qu'une neurotransmission dopaminergique soit à la base de leur psychose.

Au niveau clinique, l'hyperactivité sous-corticale a été mise en évidence, entre autres, à l'aide de mesures de l'activité des aires limbiques en réponse à un stimulus associé à un événement désagréable ou, au contraire, à une récompense telle qu'un gain monétaire. Lors d'une expérience de type conditionnement pavlovien, Jensen et collaborateurs (2008) ont montré que chez les schizophrènes non médicamenteux, l'activation du striatum ventral en réponse à un stimulus associé à un fort bruit désagréable est similaire à celle observée chez les sujets sains mais que contrairement à ces derniers, les schizophrènes présentent également une activation du striatum ventral en réponse à un stimulus neutre. De plus, lorsque questionnés sur leur degré d'inconfort, les schizophrènes, mais pas les sujets sains, exprimaient le même degré d'inconfort peu importe que le stimulus était associé ou non au bruit désagréable, suggérant une incapacité de discriminer les différents stimuli. À l'opposé, chez les schizophrènes présentant principalement des symptômes négatifs (par exemple de l'anhédonie) et qui n'ont jamais été placés sous antipsychotiques, il y a une moins grande activation du NAc dans l'anticipation d'un gain monétaire que chez les sujets sains (Juckel et coll., 2006a, 2006b). Un système dopaminergique dysfonctionnel impliqué dans la prédiction d'événements pertinents ainsi que dans l'attribution du caractère significatif à différents stimuli a également été montré à

l'aide de mesures comportementales. Par exemple, Roiser et collaborateurs (2009) ont élaboré un protocole dans lequel des stimuli étaient associés à des probabilités différentes d'être suivis d'un gain monétaire, et les sujets de l'étude devaient appuyer le plus rapidement possible sur un bouton lorsqu'ils croyaient qu'un stimulus était prédictif de la récompense. Les observations obtenues montrent que les schizophrènes psychotiques répondent moins vite et accordent une note inférieure que les sujets sains pour les stimuli à forte probabilité de gain. De plus, la première fois que les schizophrènes font le test, le nombre d'erreurs pour les essais à faible probabilité (c'est-à-dire grande vitesse de réponse et note élevée lorsque la probabilité de gain est faible) est le même que chez les sujets sains. Avec la pratique cependant, les contrôles présentent un taux d'erreurs moindre, ce qui suggère une meilleure capacité d'apprentissage. Par ailleurs, Roiser et collaborateurs ont étayé le lien entre la psychose et un système dopaminergique dysfonctionnel en incluant des sujets présentant des symptômes psychotiques (délires et hallucinations) sans pour autant être reconnus comme souffrant de schizophrénie; tout comme les schizophrènes, les sujets atteints de trouble de personnalité schizoaffective ou schizotypique émettent une prédiction erronée en attribuant une valeur à un stimulus non associé à un gain monétaire. Les auteurs montrent d'ailleurs une corrélation positive entre le nombre de mauvaises réponses pour les essais à faible probabilité et la présence de délires. À l'opposé, le nombre d'erreurs pour les essais à forte probabilité de gain est supérieur chez les schizophrènes présentant des symptômes négatifs, ce qui suggère qu'ils ne font pas la distinction entre les stimuli neutres et ceux associés à la récompense.

2.1 L'effet des antipsychotiques atypiques sur le système de récompense des schizophrènes.

Chez les schizophrènes avec prédominance de symptômes négatifs (anhédonie, apathie) il y a une sous-activation du striatum ventral lors de l'anticipation d'une récompense. Cette observation concorde avec le fait qu'un trop grand blocage des récepteurs D2 produit de la dysphorie et ce, même chez les patients présentant, avant la médication, peu ou pas de symptômes négatifs. Les antipsychotiques atypiques, mais pas les antipsychotiques classiques, rétablissent l'activation du striatum ventral lors d'une anticipation d'un gain potentiel (Juckel et coll., 2006a; Schlagenhauf et coll., 2008), une observation en accord avec le fait que les antipsychotiques atypiques présentent une dissociation rapide des récepteurs D2 (Kapur et Seeman, 2001).

Le rétablissement du fonctionnement du striatum ventral par les antipsychotiques atypiques suggère qu'un faible blocage des récepteurs D2 agit sur les substrats neuronaux impliqués dans l'apprentissage d'association entre un stimulus et une récompense ou à l'inverse, une conséquence négative. En atténuant la neurotransmission dopaminergique, sans la bloquer complètement, les antipsychotiques atypiques permettent de rétablir la distinction entre les différents stimuli environnementaux, soit ceux qui sont pertinents de ceux qui ne le sont pas sans pour autant empêcher de nouveaux apprentissages. L'hypothèse que la médication antipsychotique altère les processus cérébraux impliqués dans l'apprentissage est par ailleurs pertinente puisque qu'il a été montré que l'effet maximal de ces médicaments s'observe après plusieurs semaines de traitement, le temps que les processus d'apprentissage se mettent en place. Bien qu'il soit

généralement reconnu qu'une amélioration significative des symptômes requiert un certain laps de temps, les antipsychotiques commencent à agir dès la première semaine, soit le temps que la concentration plasmatique minimale efficace soit atteinte (Agid et coll., 2003). Cette dernière observation renforce ainsi le lien entre l'hyperactivité de la voie mésolimbique et les psychoses.

2.2 L'autostimulation intracérébrale, un modèle animal d'hyperdopaminergie ... un modèle physiologique de la psychose.

Les neurones à DA présentent deux modes de décharge, soit un mode de décharge tonique et un mode phasique. L'activité tonique des neurones à DA est impliquée dans l'initiation et le contrôle des mouvements (voir Redgrave et coll., 2008), la mémoire de travail (Sawaguchi et Goldman-Rakic, 1991) ainsi que la motivation et la récompense (voir Schultz, 1998; Wise et Rompré, 1989). Ce mode de décharge caractérise l'activité basale, c'est-à-dire le taux de décharge à basse fréquence généré de manière intrinsèque. L'activité phasique, quant à elle, définit la brève augmentation de la fréquence des potentiels d'action générés par les cellules à DA qui déchargent de manière synchronisée en réponse, en phase, à un stimulus donné; l'activité phasique est, par le fait même, dépendante du contexte. Ce dernier mode d'activité neuronale est principalement impliqué dans l'apprentissage et l'anticipation d'événements ayant des conséquences positives (récompense) ou négatives (choc électrique) (Ljungberg et coll., 1992; Schultz et Romo, 1990; Schultz, 1998). Au niveau du comportement d'ASI, Garris et collaborateurs (1999) ont montré que chez les animaux qui apprennent à s'auto-administrer une salve de stimulation, il y a une forte augmentation de la libération de DA de type phasique

dans le NAc, tel que mesuré par la technique de voltamétrie. À l'opposé, les rats chez qui la stimulation n'augmente pas l'activité phasique, n'apprennent pas à appuyer sur le levier, ce qui suggère qu'une augmentation de l'activité phasique dopaminergique est requise pour qu'il y ait apprentissage du comportement d'ASI. Par ailleurs, cette étude a montré qu'une fois que le comportement est appris, les cellules à DA ne présentent une augmentation de la décharge phasique que durant les premières secondes du test, suggérant que ce mode d'activité neuronale n'est pas nécessaire à la production de la réponse opérante, ni à la perception de la récompense induite par la stimulation. Bien qu'une activité phasique ne soit pas observée suite à l'apprentissage du comportement d'ASI, les cellules à DA sont tout de même sollicitées. Des études de microdialyse ont montré que la stimulation du FMP augmente la concentration extracellulaire de DA et de ses métabolites (DOPAC, HVA) dans le NAc et l'ATV de 175% à 230% par rapport aux niveaux de base (Hernandez et coll., 2006, 2007, 2008; You et coll., 2001). Les travaux d'Hernandez et collaborateurs (2006) montrent que l'augmentation de la libération de DA s'explique par une activité tonique amplifiée des cellules à DA induite par la stimulation, et que cette augmentation persiste tout au long de la période d'ASI, soit pendant les deux heures de test dans cette étude. L'infusion dans l'ATV de tétrodothine, qui bloque les canaux sodiques, prévient l'augmentation de la libération de DA dans l'ATV et le NAc et induit une diminution dramatique ou un arrêt complet du comportement d'ASI, ce qui suggère que l'activation des cellules à DA qui forment la voie mésolimbique est nécessaire pour que la stimulation du FMP induise un effet de récompense (You et coll., 2001). Les études mentionnées ci-haut démontrent que le comportement d'ASI est un modèle animal d'hyperdopaminergie

puisque i) une augmentation de la concentration synaptique de DA dans le striatum ventral est nécessaire pour qu'il y ait apprentissage de la réponse opérante et ii) qu'une augmentation de la concentration extracellulaire de DA est observée durant toute la période d'ASI.

2.2.1 Le comportement d'ASI comme modèle animal de psychoses

Les psychoses, définies comme étant des expériences de délire et d'hallucination sensorielles accompagnées de comportements aberrants qui sont secondaires aux croyances et perceptions erronées, sont propres à l'Homme et difficiles à étudier dans des modèles animaux. Néanmoins, des paradigmes comportementaux ont été développés avec des animaux de laboratoire afin de reproduire certains symptômes ou comportements homologues à ceux observés dans la schizophrénie. Parmi ceux-ci, il y a celui de l'hyperactivité locomotrice induite par l'amphétamine ou par les antagonistes aux récepteurs glutamatergiques NMDA tel que le PCP et le MK-801, le test de la réponse d'évitement conditionnée, et le test d'inhibition du réflexe de sursaut. Bien que le modèle d'ASI ait été utilisé à de nombreuses reprises afin d'étudier les effets des médicaments antipsychotiques sur la récompense et la motricité, il n'est généralement pas reconnu comme étant un modèle animal pertinent pour étudier certaines dysfonctions physiologiques de la schizophrénie; il est plutôt « étiqueté » comme un simple modèle pour étudier les circuits neuronaux impliqués dans les troubles de dépendance aux drogues d'abus. Cependant, de nombreuses données empiriques suggèrent que le comportement d'ASI, et plus précisément le paradigme de déplacement de courbe, soit un modèle valide et utile au développement de molécules qui présentent une efficacité *anti-*

psychotique. Les nouvelles données obtenues à partir des études de neuro-imagerie, qui étayaient l'hypothèse d'un système de récompense dysfonctionnel chez les schizophrènes, supportent également l'utilisation du paradigme d'ASI dans ce domaine de recherche. De fait, plusieurs régions cérébrales activées directement ou indirectement par la stimulation du FMP semblent être impliquées dans l'émergence des psychoses et autres symptômes de la schizophrénie. Parmi celles-ci il y a évidemment l'ATV, le NAc et le CPF, mais également l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus, le noyau du thalamus médiodorsal, le cortex cingulaire et les cortex pré et infralimbiques (Arvanitogiannis et coll., 2000; Esposito et coll., 1984).

Sur le plan pharmacologique, toutes les molécules cliniquement efficaces pour améliorer les symptômes positifs de la schizophrénie atténuent la récompense induite par la stimulation intracérébrale. Les antipsychotiques classiques, qui induisent des effets moteurs extrapyramidaux, atténuent la récompense et la capacité motrice de l'animal à produire la réponse opérante tandis que les antipsychotiques atypiques atténuent beaucoup moins la performance à des doses qui atténuent la récompense. Ce dernier constat s'applique également aux molécules qui ne présentent pas d'affinité pour les récepteurs à DA. Par exemple, l'administration d'un agoniste des récepteurs métabotropiques glutamatergiques de type 2/3 améliore les symptômes positifs de la schizophrénie (Patil et coll., 2007) et s'avère efficace pour atténuer la récompense (Liechti and Markou, 2007). À l'inverse, les molécules qui se sont avérées inefficaces pour contrôler les symptômes positifs de la schizophrénie n'altèrent pas la récompense. Par exemple, l'administration du M100907 s'avère inefficace pour atténuer les symptômes positifs (de Paulis, 2001; Talvik-Lotfi et coll., 2000) et n'altère pas le comportement d'ASI.

À ce jour, d'autres molécules, dont l'antagoniste des récepteurs NK3 SR142801 et l'agoniste sélectif des récepteurs GABA_A MK-0777 présentent une efficacité modérée contre les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie (Lewis et coll., 2008; Melzter et coll., 2004) mais leurs effets sur les symptômes psychotiques demeurent à être démontrés, tout comme leurs effets sur le comportement d'ASI.

Évidemment, l'utilisation du paradigme de déplacement de courbe pour tester de nouveaux médicaments antipsychotiques peut conduire à de faux positifs ou à l'inverse de faux négatifs; une réalité qui s'applique également aux autres modèles animaux reconnus pour déterminer l'efficacité antipsychotique potentielle des nouvelles molécules. Malgré cette éventualité, l'ASI demeure un paradigme comportemental valide et éprouvé. La stimulation du FMP induit une augmentation de la neurotransmission dopaminergique mais les études effectuées afin de déterminer quelles sont les fibres nerveuses directement activées par la stimulation rejettent l'hypothèse d'une activation directe des neurones à DA (Bielajew et Shizgal, 1980, 1982; Gratton et Wise, 1985; Yeomans et coll., 1979, 1985; You et coll., 2001). Cette dernière observation est d'ailleurs transposable à l'étiologie de la schizophrénie. Bien que les études de neuro-imagerie étayent l'hypothèse d'une hyperactivité de la neurotransmission dopaminergique, il n'y a pas d'évidences claires que les neurones à DA soient dysfonctionnels de manière intrinsèque; un déséquilibre dans l'homéostasie de d'autres systèmes de neurotransmetteurs (par exemple le glutamate et la glycine) ou dans la neurotransmission de neuropeptides (par exemple la neurotensine et la substance P) pourrait induire l'augmentation de la neurotransmission dopaminergique observée. Cette dernière hypothèse est d'ailleurs

soutenue par le fait que les antipsychotiques classiques ou atypiques utilisés à ce jour, présentent tous une certaine affinité pour les récepteurs à DA mais leur efficacité à améliorer le large éventail de symptômes qui caractérisent la schizophrénie demeure sous-optimale.

2.3 L'hypothèse des récepteurs D2^{High} dans l'émergence des psychoses

Une des hypothèses émises pour soutenir la théorie dopaminergique de la schizophrénie et de l'hypersensibilité aux drogues d'abus observée chez les patients atteints de ce trouble, est que la densité de récepteurs D2 exprimés à la membrane est plus élevée chez les schizophrènes que chez les sujets sains. Les données obtenues des études d'imagerie sont cependant peu convaincantes; lorsqu'une élévation de l'expression des récepteurs D2 est observable, elle n'est que rarement significative (voir Seeman et coll., 2006). Seeman et collaborateurs (2006) ont raffiné l'hypothèse et suggéré qu'il y a non pas une augmentation de nombre total de récepteurs D2 mais une augmentation dans la proportion du nombre de récepteurs D2 en état de haute affinité, et donc fonctionnellement actifs (D2^{High}) (George et coll., 1985; McDonald et coll., 1984), par rapport à ceux en état de basse affinité (D2^{Low}). L'hypothèse proposée par les auteurs est supportée par les évidences que plusieurs facteurs qui induisent une hypersensibilité aux agonistes dopaminergiques, augmentent de 2 à 4 fois la proportion des récepteurs D2^{High} retrouvée dans le striatum : les mutations génétiques associées à la schizophrénie mais qui n'affectent pas directement la neurotransmission dopaminergique, la lésion de l'hippocampe ventral dans le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie de Lipska et Weinberger (1993) et les drogues d'abus. Par exemple, les souris dont les gènes pour les récepteurs à

l'histamine, les récepteurs métabotropiques du glutamate et pour la protéine kinase A ont été mutés présentent une hypersensibilité à l'amphétamine, l'apomorphine et la cocaïne ainsi qu'une augmentation du pourcentage de récepteurs $D2^{\text{High}}$ d'environ 2.5 fois (voir Seeman et coll., 2006). À l'inverse, une mutation au niveau du gène qui code pour le récepteur de l'adénosine A_{2A} produit une hyposensibilité aux psychostimulants ainsi qu'une diminution d'environ 75% du nombre de récepteurs en état de haute affinité. Le développement d'une hypersensibilité aux psychostimulants suite à l'arrêt d'un traitement chronique est également accompagné d'une proportion de récepteurs $D2^{\text{High}}$ de 2 à 4 fois supérieure à celle observée en condition de base (Seeman et coll., 2005). L'augmentation du ratio $D2^{\text{High}}/D2^{\text{Low}}$ n'est pas exclusive aux molécules qui augmentent la neurotransmission dopaminergique puisqu'un traitement chronique à l'aide d'antipsychotiques induit une hypersensibilité à la DA ainsi qu'une augmentation du pourcentage des récepteurs $D2^{\text{High}}$ (voir Seeman et coll., 2006); les antipsychotiques atypiques qui présentent une constante de dissociation rapide aux récepteurs de type D2 induisent une élévation de la proportion des récepteurs $D2^{\text{High}}$ de plus faible amplitude que celle observée avec les antipsychotiques classiques.

L'hypothèse d'un système de récompense aberrant (Kapur, 2003) et celle d'un ratio de récepteurs $D2^{\text{High}}/D2^{\text{Low}}$ élevé (Seeman et coll., 2006) ne sont pas des théories parallèles et indépendantes, mais au contraire, des hypothèses qui se complètent. La première stipule que la neurotransmission dopaminergique s'activerait de manière indépendante du contexte et de la réelle pertinence des stimuli externes. En d'autres mots, il y aurait une augmentation de la neurotransmission dopaminergique inappropriée dans un contexte donné. Cette hyperactivité du

système mésolimbique pourrait être, en fait, le résultat fonctionnel d'une plus grande proportion de récepteurs $D2^{\text{High}}$, ce qui concorde avec la seconde théorie. En effet si nous y pensons, pourquoi un stimulus, a priori neutre, déclencherait une augmentation de l'activité des neurones à DA, ou un changement de mode de décharge tonique vers un mode de décharge phasique? Malgré que cette possibilité puisse se produire et résulter d'un dysfonctionnement d'autres systèmes de neurotransmetteurs ou neuropeptides, d'autres hypothèses pourraient expliquer et soutenir à la fois les théories de Kapur et de Seeman et collaborateurs.

Les récepteurs D2 peuvent être à la fois pré-synaptiques, donc situés sur des terminaisons de neurones à DA, et post-synaptiques, c'est-à-dire localisés sur les corps cellulaires et les dendrites qui reçoivent des innervations DAergiques, par exemple les cellules épinées de taille moyenne du NAc (voir Sesack et coll., 2003). Une augmentation de la proportion de $D2^{\text{High}}$ pourrait être observée tant au niveau des récepteurs pré-synaptiques que post-synaptiques. Cependant, les récepteurs D2 existent sous deux isoformes, soit le D2 court (D2Short; D2S) et le D2 long (D2Long; D2L) (Dal Toso et coll., 1989) et il est probable que l'un des isoformes soit plus spécifiquement impliqué. Usiello et collaborateurs (2000) ont montré que dans le striatum, l'isoforme D2S est principalement localisé sur les terminaisons des neurones à DA (pré-synaptique) tandis que l'isoforme D2L est exprimé sur le corps cellulaire des cellules épinées de tailles moyennes (post-synaptique). En supposant que ce sont les récepteurs D2L qui présentent un ratio $D2^{\text{High}}/D2^{\text{Low}}$ élevé, on explique, du moins en partie, le dysfonctionnement du système de récompense observée chez les schizophrènes. Premièrement, un ratio $D2^{\text{High}}/D2^{\text{Low}}$ élevé au niveau des récepteurs D2L supporte une neurotransmission dopaminergique plus

efficace, et ce, même lorsque la concentration synaptique de DA n'est pas augmentée. Deuxièmement, le ratio $D2^{\text{High}}/D2^{\text{Low}}$ n'étant pas altéré pour les récepteurs D2S, la fonction de ces récepteurs, qui est de réguler négativement la libération de DA n'est pas affectée; une anomalie dans un autre système de neurotransmetteurs qui induit une augmentation de l'activité des cellules à DA n'est pas contrecarrée par les autorécepteurs D2 exprimés à la membrane des cellules à DA.

En résumé, les données obtenues à ce jour suggèrent qu'il y a un dysfonctionnement dans le système de récompense des patients atteints de schizophrénie. De plus, le comportement d'ASI est un modèle animal dopamino-dépendant et donc altéré par les drogues d'abus et les antipsychotiques classiques et atypiques. En tenant compte de l'ensemble de ces observations, il est probable que l'apprentissage et/ou le maintien de comportement d'ASI induisent des changements dans le ratio des récepteurs D2 en état de haute et de basse affinité. D'un autre côté, le comportement d'ASI est relativement stable dans le temps et il n'y a pas d'évidence de sensibilisation aux agonistes indirectes (amphétamine, cocaïne), ce qui suggère qu'une augmentation de la proportion de récepteurs $D2^{\text{high}}$ est peu probable. Dans les deux possibilités, une comparaison du ratio $D2^{\text{High}}/D2^{\text{Low}}$ observé en condition basale et suite à l'apprentissage du comportement d'ASI enrichirait notre compréhension du système de récompense. Une éventuelle confirmation d'une augmentation de récepteurs en état de haute affinité au niveau des récepteurs D2L post-synaptiques expliquerait que malgré que la DA libérée par la stimulation active les autorécepteurs D2 pré-synaptiques (Hernandez et coll., 2006, 2007, 2008; You et coll., 2001) et que la récompense soit prévisible, les animaux continuent à produire la réponse opérante (Schultz et Romo, 1990; Schultz, 1998). À l'inverse, une

conclusion négative supporterait le fait que le phénomène de sensibilisation n'est pas observé dans ce modèle animal.

3. CONCLUSIONS

Les données obtenues par le travail réalisé dans le cadre cette thèse montrent que tant l'interaction entre les activités antagonistes aux récepteurs 5-HT_{2a} et D₂ qu'une activité agoniste partielle aux récepteurs D₂ peuvent expliquer l'efficacité à altérer la récompense des antipsychotiques atypiques tels que la clozapine. Les deux mécanismes d'action étudiés induisent une atténuation de la récompense mais de moindre amplitude que celle observée suite à l'administration d'un antagoniste classique comme l'halopéridole. Selon l'hypothèse d'un système de récompense activé de manière aberrante, une atténuation, mais pas un blocage complet, de la neurotransmission dopaminergique par les antipsychotiques atypiques peut expliquer leur efficacité clinique tant sur les symptômes positifs, négatifs et cognitifs. De plus, la neurotransmission dopaminergique étant fonctionnelle, ces molécules induisent moins de dysphorie que les antipsychotiques classiques.

Les études d'imageries biomédicales ont renforcé la théorie d'un dysfonctionnement de la voie mésolimbique. Cette théorie s'est quelque peu raffinée et on propose maintenant qu'il y aurait des anomalies dans le circuit neuronal de la récompense; une activation inappropriée des neurones à DA pour des stimuli non pertinents ou une augmentation dans la proportion de récepteurs D₂ exprimés en état de haute affinité. Dans ce contexte, l'utilisation du modèle animal d'autostimulation intracérébrale est fort pertinente. Ce modèle est sensible aux drogues qui altèrent la

neurotransmission dopaminergique et les observations recueillies à ce jour suggèrent qu'une atténuation de la récompense induite par une molécule donnée est une valeur prédictive d'une activité antipsychotique potentielle. À l'opposé, une molécule qui n'altère pas la récompense ne présentera probablement pas une efficacité clinique. L'atténuation de la récompense est également une valeur prédictive d'efficacité clinique pour une molécule qui n'agit pas directement sur la neurotransmission dopaminergique.

RÉFÉRENCES

- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, *et al* (2000). Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(14): 8104-8109.
- Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M, Kegeles LS, Laruelle M (2009). Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* **65**(12): 1091-1093.
- Acquas E, Di Chiara G (1992). Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *J Neurochem* **58**(5): 1620-1625.
- Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB (2003). Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* **60**(12): 1228-1235.
- Ahmed SH, Kenny PJ, Koob GF, Markou A (2002). Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci* **5**(7): 625-626.
- Apicella P, Ljungberg T, Scarnati E, Schultz W (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Exp Brain Res* **85**(3): 491-500.
- Arnt J, Hyttel J, Sanchez C (1992). Partial and full dopamine D1 receptor agonists in mice and rats: relation between behavioural effects and stimulation of adenylate cyclase activity in vitro. *Eur J Pharmacol* **213**(2): 259-267.
- Arvanitogiannis A, Flores C, Shizgal P (1997). Fos-like immunoreactivity in the caudal diencephalon and brainstem following lateral hypothalamic self-stimulation. *Behav Brain Res* **88**(2): 275-279.
- Arvanitogiannis A, Tzschentke TM, Riscaldino L, Wise RA, Shizgal P (2000). Fos expression following self-stimulation of the medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* **107**(1-2): 123-132.
- Awad AG (2004). Second-generation antipsychotics: looking beyond efficacy. *Can J Psychiatry* **49**(5): 283-284.

- Bailey A, Metaxas A, Yoo JH, McGee T, Kitchen I (2008). Decrease of D2 receptor binding but increase in D2-stimulated G-protein activation, dopamine transporter binding and behavioural sensitization in brains of mice treated with a chronic escalating dose 'binge' cocaine administration paradigm. *Eur J Neurosci* **28**(4): 759-770.
- Bakshi VP, Geyer MA (1995). Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* **122**(2): 198-201.
- Bakshi VP, Swerdlow NR, Geyer MA (1994). Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *J Pharmacol Exp Ther* **271**(2): 787-794.
- Baldo BA, Jain K, Veraldi L, Koob GF, Markou A (1999). A dopamine D1 agonist elevates self-stimulation thresholds: comparison to other dopamine-selective drugs. *Pharmacol Biochem Behav* **62**(4): 659-672.
- Bardo MT, Bowling SL, Pierce RC (1990). Changes in locomotion and dopamine neurotransmission following amphetamine, haloperidol, and exposure to novel environmental stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* **101**(3): 338-343.
- Barr AM, Lehmann-Masten V, Paulus M, Gainetdinov RR, Caron MG, Geyer MA (2004). The selective serotonin-2A receptor antagonist M100907 reverses behavioral deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* **29**(2): 221-228.
- Bauco P, Wang Y, Wise RA (1993). Lack of sensitization or tolerance to the facilitating effect of ventral tegmental area morphine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* **617**(2): 303-308.
- Bauco P, Wise RA (1994). Potentiation of lateral hypothalamic and midline mesencephalic brain stimulation reinforcement by nicotine: examination of repeated treatment. *J Pharmacol Exp Ther* **271**(1): 294-301.
- Bauco P, Wise RA (1997). Synergistic effects of cocaine with lateral hypothalamic brain stimulation reward: lack of tolerance or sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* **283**(3): 1160-1167.

- Beckstead RM (1976). Convergent thalamic and mesencephalic projections to the anterior medial cortex in the rat. *J Comp Neurol* **166**(4): 403-416.
- Beckstead RM (1979). Convergent prefrontal and nigral projections to the striatum of the rat. *Neurosci Lett* **12**(1): 59-64.
- Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJ (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res* **175**(2): 191-217.
- Berridge KC (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* **191**(3): 391-431.
- Bielajew C, Bushnik T, Konkle AT, Schindler D (2000). The substrate for brain-stimulation reward in the lateral preoptic area. II. Connections to the ventral tegmental area. *Brain Res* **881**(2): 112-120.
- Bielajew C, Konkle AT, Fouriez G, Boucher-Thrasher A, Schindler D (2001). The substrate for brain-stimulation reward in the lateral preoptic area: III. Connections to the lateral hypothalamic area. *Behav Neurosci* **115**(4): 900-909.
- Bielajew C, Miguez M, Shiao R (2002). Electrolytic lesions of the cortical and adjacent nuclei in the amygdala differentially influence thresholds for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Behav Neurosci* **116**(4): 660-671.
- Bielajew C, Shizgal P (1980). Dissociation of the substrates for medial forebrain bundle self-stimulation and stimulation-escape using a two-electrode stimulation technique. *Physiol Behav* **25**(5): 707-711.
- Bielajew C, Shizgal P (1982). Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Brain Res* **237**(1): 107-119.
- Bielajew C, Shizgal P (1986). Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *J Neurosci* **6**(4): 919-929.
- Bielajew C, Trzcinska M (1998). Activation of reward-relevant neurons in the caudate-putamen influences the development of medial prefrontal cortex self-

- stimulation: a moveable electrode mapping study. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* **58**(3): 189-198.
- Bielajew CH (1991). Distribution of cytochrome oxidase in response to rewarding brain stimulation: effect of different pulse durations. *Brain Res Bull* **26**(3): 379-384.
- Bird M, Kornetsky C (1990). Dissociation of the attentional and motivational effects of pimozide on the threshold for rewarding brain stimulation. *Neuropsychopharmacology* **3**(1): 33-40.
- Björklund A, Dunnett SB (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* **30**(5): 194-202.
- Blaaha CD, Allen LF, Das S, Inglis WL, Latimer MP, Vincent SR, *et al* (1996). Modulation of dopamine efflux in the nucleus accumbens after cholinergic stimulation of the ventral tegmental area in intact, pedunculopontine tegmental nucleus-lesioned, and laterodorsal tegmental nucleus-lesioned rats. *J Neurosci* **16**(2): 714-722.
- Blander A, Wise RA (1989). Anatomical mapping of brain stimulation reward sites in the anterior hypothalamic area: special attention to the stria medullaris. *Brain Res* **483**(1): 12-16.
- Bolles RC (1975). *Learning theory*, First Printing, Highlighting edn. Holt, Rinehart and Winston: USA, 243pp.
- Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z, Dai J, Alboszta AR, Ichikawa J (2002). SR46349-B, a 5-HT(2A/2C) receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* **27**(3): 430-441.
- Bortolozzi A, Diaz-Mataix L, Scorza MC, Celada P, Artigas F (2005). The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem* **95**(6): 1597-1607.
- Bowery B, Rothwell LA, Seabrook GR (1994). Comparison between the pharmacology of dopamine receptors mediating the inhibition of cell firing in rat brain slices through the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area. *Br J Pharmacol* **112**(3): 873-880.

- Bowyer JF, Spuhler KP, Weiner N (1984). Effects of phencyclidine, amphetamine and related compounds on dopamine release from and uptake into striatal synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* **229**(3): 671-680.
- Boye SM, Grant RJ, Clarke PB (2001). Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats. *Neuropharmacology* **40**(6): 792-805.
- Boye SM, Rompré PP (1996). Mesencephalic substrate of reward: axonal connections. *J Neurosci* **16**(10): 3511-3520.
- Boye SM, Rompré PP (2000). Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. *J Neurosci* **20**(3): 1229-1239.
- Bozarth MA, Gerber GJ, Wise RA (1980). Intracranial self-stimulation as a technique to study the reward properties of drugs of abuse. *Pharmacol Biochem Behav* **13 Suppl 1**: 245-247.
- Bozarth MA, Wise RA (1981). Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats. *Life Sci* **28**(5): 551-555.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, *et al* (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**(6): 2569-2574.
- Bull DR, Sheehan MJ (1991). Presynaptic regulation of electrically evoked dopamine overflow in nucleus accumbens: a pharmacological study using fast cyclic voltammetry in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **343**(3): 260-265.
- Bunney BS, Walters JR, Roth RH, Aghajanian GK (1973). Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *J Pharmacol Exp Ther* **185**(3): 560-571.
- Carlezon WA, Jr., Wise RA (1993a). Morphine-induced potentiation of brain stimulation reward is enhanced by MK-801. *Brain Res* **620**(2): 339-342.

- Carlezon WA, Jr., Wise RA (1993b). Phencyclidine-induced potentiation of brain stimulation reward: acute effects are not altered by repeated administration. *Psychopharmacology (Berl)* **111**(4): 402-408.
- Carlezon WA, Jr., Wise RA (1996). Microinjections of phencyclidine (PCP) and related drugs into nucleus accumbens shell potentiate medial forebrain bundle brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)* **128**(4): 413-420.
- Carlsson A (1978a). Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry* **13**(1): 3-21.
- Carlsson A (1978b). Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* **135**(2): 165-173.
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* **127**(3296): 471.
- Carlsson ML, Carlsson A, Nilsson M (2004). Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr Med Chem* **11**(3): 267-277.
- Carlsson ML, Martin P, Nilsson M, Sorensen SM, Carlsson A, Waters S, *et al* (1999). The 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 is more effective in counteracting NMDA antagonist- than dopamine agonist-induced hyperactivity in mice. *J Neural Transm* **106**(2): 123-129.
- Carr DB, Sesack SR (2000). Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci* **20**(10): 3864-3873.
- Carr KD, Yamamoto N, Omura M, Cabeza de Vaca S, Krahne L (2002). Effects of the D(3) dopamine receptor antagonist, U99194A, on brain stimulation and d-amphetamine reward, motor activity, and c-fos expression in ad libitum fed and food-restricted rats. *Psychopharmacology (Berl)* **163**(1): 76-84.
- Clarke PB, Jakubovic A, Fibiger HC (1988). Anatomical analysis of the involvement of mesolimbocortical dopamine in the locomotor stimulant actions of d-amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology (Berl)* **96**(4): 511-520.
- Colle LM, Wise RA (1987). Opposite effects of unilateral forebrain ablations on ipsilateral and contralateral hypothalamic self-stimulation. *Brain Res* **407**(2): 285-293.

- Colle LM, Wise RA (1988). Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* **459**(2): 361-368.
- Corbett D (1991). Cocaine enhances the reward value of medial prefrontal cortex self-stimulation. *Neuroreport* **2**(12): 805-808.
- Corbett D, Wise RA (1980). Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study. *Brain Res* **185**(1): 1-15.
- Cornea-Hebert V, Riad M, Wu C, Singh SK, Descarries L (1999). Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *J Comp Neurol* **409**(2): 187-209.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* **192**(4238): 481-483.
- Dahlström A, Fuxe K (1964). Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons. *Acta Physiol Scand Suppl*: SUPPL 232:231-255.
- Dal Toso R, Sommer B, Ewert M, Herb A, Pritchett DB, Bach A, *et al* (1989). The dopamine D₂ receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J* **8**(13): 4025-4034.
- de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J (2000). Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry* **157**(6): 1019-1020.
- de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, Booij J, van Amelsvoort T, *et al* (2004). Subjective experience and dopamine D₂ receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* **49**(5): 290-296.
- de Paulis T (2001). M-100907 (Aventis). *Curr Opin Investig Drugs* **2**(1): 123-132.

- De Wit H, Wise RA (1977). Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Can J Psychol* **31**(4): 195-203.
- Depoortere R, Perrault G, Sanger DJ (1999). Intracranial self-stimulation under a progressive-ratio schedule in rats: effects of strength of stimulation, d-amphetamine, 7-OH-DPAT and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* **142**(3): 221-229.
- Devine DP, Leone P, Pocock D, Wise RA (1993). Differential involvement of ventral tegmental mu, delta and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther* **266**(3): 1236-1246.
- Di Chiara G, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(14): 5274-5278.
- Doherty MD, Pickel VM (2000). Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* **864**(2): 176-185.
- Dray A, Davies J, Oakley NR, Tongroach P, Vellucci S (1978). The dorsal and medial raphe projections to the substantia nigra in the rat: electrophysiological, biochemical and behavioural observations. *Brain Res* **151**(3): 431-442.
- Durivage A, Miliareisis E (1987). Anatomical dissociation of the substrates of medial forebrain bundle self-stimulation and exploration. *Behav Neurosci* **101**(1): 57-61.
- Duvauchelle CL, Fleming SM, Kornetsky C (1997). DAMGO and DPDPE facilitation of brain stimulation reward thresholds is blocked by the dopamine antagonist cis-flupenthixol. *Neuropharmacology* **36**(8): 1109-1114.
- Duvauchelle CL, Fleming SM, Kornetsky C (1998). Prefrontal cortex infusions of SCH 23390 cause immediate and delayed effects on ventral tegmental area stimulation reward. *Brain Res* **811**(1-2): 57-62.

- Duvauchelle CL, Levitin M, MacConell LA, Lee LK, Ettenberg A (1992). Opposite effects of prefrontal cortex and nucleus accumbens infusions of flupenthixol on stimulant-induced locomotion and brain stimulation reward. *Brain Res* **576**(1): 104-110.
- Edmonds DE, Gallistel CR (1974). Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function. *J Comp Physiol Psychol* **87**(5): 876-883.
- Elmer GI, Pieper JO, Levy J, Rubinstein M, Low MJ, Grandy DK, *et al* (2005). Brain stimulation and morphine reward deficits in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* **182**(1): 33-44.
- Esposito RU, Motola AH, Kornetsky C (1978). Cocaine: acute effects on reinforcement thresholds for self-stimulation behavior to the medial forebrain bundle. *Pharmacol Biochem Behav* **8**(4): 437-439.
- Esposito RU, Porrino LJ, Seeger TF, Crane AM, Everist HD, Pert A (1984). Changes in local cerebral glucose utilization during rewarding brain stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81**(2): 635-639.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* **49**(7): 538-544.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G (1988). Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* **45**(1): 71-76.
- Fibiger HC, LePiane FG, Jakubovic A, Phillips AG (1987). The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area. *J Neurosci* **7**(12): 3888-3896.
- Fink JS, Smith GP (1979a). Decreased locomotor and investigatory exploration after denervation of catecholamine terminal fields in the forebrain of rats. *J Comp Physiol Psychol* **93**(1): 34-65.

- Fink JS, Smith GP (1979b). L-Dopa repairs deficits in locomotor and investigatory exploration produced by denervation of catecholamine terminal fields in the forebrain of rats. *J Comp Physiol Psychol* **93**(1): 66-73.
- Flagstad P, Arnt J, Olsen CK (2006). Classical as well as novel antipsychotic drugs increase self-stimulation threshold in the rat--similar mechanism of action? *Eur J Pharmacol* **544**(1-3): 69-76.
- Fletcher PJ, Grottick AJ, Higgins GA (2002). Differential effects of the 5-HT(2A) receptor antagonist M100907 and the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242084 on cocaine-induced locomotor activity, cocaine self-administration and cocaine-induced reinstatement of responding. *Neuropsychopharmacology* **27**(4): 576-586.
- Flores C, Arvanitogiannis A, Shizgal P (1997). Fos-like immunoreactivity in forebrain regions following self-stimulation of the lateral hypothalamus and the ventral tegmental area. *Behav Brain Res* **87**(2): 239-251.
- Forgie ML, Shizgal P (1993). Mapping the substrate for brain stimulation reward by means of current-number trade-off functions. *Behav Neurosci* **107**(3): 506-524.
- Fouriez G, Bielajew C, Pagotto W (1990). Task difficulty increases thresholds of rewarding brain stimulation. *Behav Brain Res* **37**(1): 1-7.
- Fouriez G, Francis S (1992). Apomorphine and electrical self-stimulation of rat brain. *Behav Brain Res* **52**(1): 73-80.
- Frank RA, Martz S, Pommering T (1988). The effect of chronic cocaine on self-stimulation train-duration thresholds. *Pharmacol Biochem Behav* **29**(4): 755-758.
- Frank RA, Tsibulsky V, Grocki S, Dashevsky B, Kehne JH, Schmidt CJ, *et al* (1995). Mixed D2/5-HT2A antagonism of amphetamine-induced facilitation of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* **52**(4): 799-804.
- Gallistel CR (1986). The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behav Brain Res* **20**(3): 313-321.

- Gallistel CR, Boytim M, Gomita Y, Klebanoff L (1982). Does pimozide block the reinforcing effect of brain stimulation? *Pharmacol Biochem Behav* **17**(4): 769-781.
- Gallistel CR, Davis AJ (1983). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of MFB stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **19**(5): 867-872.
- Gallistel CR, Freyd G (1987). Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **26**(4): 731-741.
- Gallistel CR, Karras D (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacol Biochem Behav* **20**(1): 73-77.
- Gallistel CR, Leon M, Lim BT, Sim JC, Waraczynski M (1996). Destruction of the medial forebrain bundle caudal to the site of stimulation reduces rewarding efficacy but destruction rostrally does not. *Behav Neurosci* **110**(4): 766-790.
- Gallistel CR, Shizgal P, Yeomans JS (1981). A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychol Rev* **88**(3): 228-273.
- Galvan A, Wichmann T (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol* **119**(7): 1459-1474.
- Garris PA, Kilpatrick M, Bunin MA, Michael D, Walker QD, Wightman RM (1999). Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature* **398**(6722): 67-69.
- Gauchy C, Agid Y, Glowinski J, Cheramy A (1973). Acute effects of morphine on dopamine synthesis and release and tyrosine metabolism in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* **22**(3): 311-319.
- George SR, Watanabe M, Di Paolo T, Falardeau P, Labrie F, Seeman P (1985). The functional state of the dopamine receptor in the anterior pituitary is in the high affinity form. *Endocrinology* **117**(2): 690-697.
- Gerber GJ, Bozarth MA, Wise RA (1981). Small-dose intravenous heroin facilitates hypothalamic self-stimulation without response suppression in rats. *Life Sci* **28**(5): 557-562.

- Gerhardt GA, Pang K, Rose GM (1987). In vivo electrochemical demonstration of the presynaptic actions of phencyclidine in rat caudate nucleus. *J Pharmacol Exp Ther* **241**(2): 714-721.
- Gill BM, Knapp CM, Kornetsky C (2004). The effects of cocaine on the rate independent brain stimulation reward threshold in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav* **79**(1): 165-170.
- Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, Newman-Tancredi A, Adhumeau-Auclair A, Nicolas JP, *et al* (2000). Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* **36**(3): 205-221.
- Gonzalez-Hernandez T, Rodriguez M (2000). Compartmental organization and chemical profile of dopaminergic and GABAergic neurons in the substantia nigra of the rat. *J Comp Neurol* **421**(1): 107-135.
- Grace AA (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* **41**(1): 1-24.
- Grace AA, Bunney BS (1985). Low doses of apomorphine elicit two opposing influences on dopamine cell electrophysiology. *Brain Res* **333**(2): 285-298.
- Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL (1997). Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends Neurosci* **20**(1): 31-37.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* **30**(5): 220-227.
- Gratton A, Wise RA (1983). Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity. *Brain Res* **274**(1): 25-30.
- Gratton A, Wise RA (1985). Hypothalamic reward mechanism: two first-stage fiber populations with a cholinergic component. *Science* **227**(4686): 545-548.

- Gratton A, Wise RA (1988). Comparisons of connectivity and conduction velocities for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward. *Brain Res* **438**(1-2): 264-270.
- Greenshaw AJ (1993). Differential effects of ondansetron, haloperidol and clozapine on electrical self-stimulation of the ventral tegmental area. *Behav Pharmacol* **4**(5): 479-485.
- Grenhoff J, Nisell M, Ferre S, Aston-Jones G, Svensson TH (1993). Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *J Neural Transm Gen Sect* **93**(1): 11-25.
- Gronier B, Perry KW, Rasmussen K (2000). Activation of the mesocorticolimbic dopaminergic system by stimulation of muscarinic cholinergic receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (Berl)* **147**(4): 347-355.
- Gründer G, Hippus H, Carlsson A (2009). The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* **8**(3): 197-202.
- Gysling K, Wang RY (1983). Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Res* **277**(1): 119-127.
- Hadj Tahar A, Ekesbo A, Gregoire L, Bangassoro E, Svensson KA, Tedroff J, et al (2001). Effects of acute and repeated treatment with a novel dopamine D2 receptor ligand on L-DOPA-induced dyskinesias in MPTP monkeys. *Eur J Pharmacol* **412**(3): 247-254.
- Heinrichs RW (2003). Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. *J Hist Behav Sci* **39**(4): 349-363.
- Hernandez G, Haines E, Rajabi H, Stewart J, Arvanitogiannis A, Shizgal P (2007). Predictable and unpredictable rewards produce similar changes in dopamine tone. *Behav Neurosci* **121**(5): 887-895.
- Hernandez G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A, et al (2006). Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav Neurosci* **120**(4): 888-904.
- Hernandez G, Rajabi H, Stewart J, Arvanitogiannis A, Shizgal P (2008). Dopamine tone increases similarly during predictable and unpredictable administration

- of rewarding brain stimulation at short inter-train intervals. *Behav Brain Res* **188**(1): 227-232.
- Hernandez L, Auerbach S, Hoebel BG (1988). Phencyclidine (PCP) injected in the nucleus accumbens increases extracellular dopamine and serotonin as measured by microdialysis. *Life Sci* **42**(18): 1713-1723.
- Herve D, Pickel VM, Joh TH, Beaudet A (1987). Serotonin axon terminals in the ventral tegmental area of the rat: fine structure and synaptic input to dopaminergic neurons. *Brain Res* **435**(1-2): 71-83.
- Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M, *et al* (1995). Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet* **346**(8983): 1130-1131.
- Hoebel BG, Monaco AP, Hernandez L, Aulisi EF, Stanley BG, Lenard L (1983). Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)* **81**(2): 158-163.
- Hökfelt T, Martensson R, Björklund A, Kleinau S, Goldstein M (1984). Distributional maps of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive neurons in the rat brain. In: Björklund A (ed). *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Classical Transmitters in the CNS, Part I*. Elsevier Science: New York. Vol 2, pp 277-379.
- Hooks MS, Kalivas PW (1995). The role of mesoaccumbens--pallidal circuitry in novelty-induced behavioral activation. *Neuroscience* **64**(3): 587-597.
- Howes OD, Kapur S (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* **35**(3): 549-562.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, *et al* (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* **46**(2): 157-203.
- Hubner CB, Kornetsky C (1992). Heroin, 6-acetylmorphine and morphine effects on threshold for rewarding and aversive brain stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* **260**(2): 562-567.

- Hunt GE, McGregor IS (2002). Contrasting effects of dopamine antagonists and frequency reduction on Fos expression induced by lateral hypothalamic stimulation. *Behav Brain Res* **132**(2): 187-201.
- Hurd YL, Weiss F, Koob G, Ungerstedt U (1990). The influence of cocaine self-administration on in vivo dopamine and acetylcholine neurotransmission in rat caudate-putamen. *Neurosci Lett* **109**(1-2): 227-233.
- Huston-Lyons D, Kornetsky C (1992). Effects of nicotine on the threshold for rewarding brain stimulation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **41**(4): 755-759.
- Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY (2001a). DOI, a 5-HT_{2A/2C} receptor agonist, attenuates clozapine-induced cortical dopamine release. *Brain Res* **907**(1-2): 151-155.
- Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY (2001b). 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* **76**(5): 1521-1531.
- Ikemoto K, Nishimura A, Okado N, Mikuni M, Nishi K, Nagatsu I (2000). Human midbrain dopamine neurons express serotonin 2A receptor: an immunohistochemical demonstration. *Brain Res* **853**(2): 377-380.
- Ikemoto S (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* **56**(1): 27-78.
- Ikemoto S, Wise RA (2002). Rewarding effects of the cholinergic agents carbachol and neostigmine in the posterior ventral tegmental area. *J Neurosci* **22**(22): 9895-9904.
- Imai H, Steindler DA, Kitai ST (1986). The organization of divergent axonal projections from the midbrain raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* **243**(3): 363-380.
- Imperato A, Tanda G, Frau R, Di Chiara G (1988). Pharmacological profile of dopamine receptor agonists as studied by brain dialysis in behaving rats. *J Pharmacol Exp Ther* **245**(1): 257-264.

- Jakab RL, Goldman-Rakic PS (1998). 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* **95**(2): 735-740.
- Jellinger K (1987). Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol* **45**: 1-18.
- Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, *et al* (2008). The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology* **33**(3): 473-479.
- Jessell TM, Emson PC, Paxinos G, Cuello AC (1978). Topographic projections of substance P and GABA pathways in the striato- and pallido-nigral system: a biochemical and immunohistochemical study. *Brain Res* **152**(3): 487-498.
- Jibson MD, Tandon R (1998). New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* **32**(3-4): 215-228.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, *et al* (2006a). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* **187**(2): 222-228.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, *et al* (2006b). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* **29**(2): 409-416.
- Kalivas PW, Churchill L, Klitenick MA (1993). GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience* **57**(4): 1047-1060.
- Kalivas PW, Duffy P (1991). A comparison of axonal and somatodendritic dopamine release using in vivo dialysis. *J Neurochem* **56**(3): 961-967.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988). Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* **24**(1): 62-67.
- Kapur S (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**(1): 13-23.

- Kapur S (2004). How antipsychotics become anti-"psychotic"--from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci* **25**(8): 402-406.
- Kapur S, Remington G (2001). Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* **52**: 503-517.
- Kapur S, Seeman P (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* **158**(3): 360-369.
- Kapur S, VanderSpek SC, Brownlee BA, Nobrega JN (2003). Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J Pharmacol Exp Ther* **305**(2): 625-631.
- Kaufling J, Veinante P, Pawlowski SA, Freund-Mercier MJ, Barrot M (2009). Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat. *J Comp Neurol* **513**(6): 597-621.
- Kawano M, Kawasaki A, Sakata-Haga H, Fukui Y, Kawano H, Nogami H, *et al* (2006). Particular subpopulations of midbrain and hypothalamic dopamine neurons express vesicular glutamate transporter 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* **498**(5): 581-592.
- Kenny PJ, Chartoff E, Roberto M, Carlezon WA, Jr., Markou A (2009). NMDA receptors regulate nicotine-enhanced brain reward function and intravenous nicotine self-administration: role of the ventral tegmental area and central nucleus of the amygdala. *Neuropsychopharmacology* **34**(2): 266-281.
- Kenny PJ, Chen SA, Kitamura O, Markou A, Koob GF (2006). Conditioned withdrawal drives heroin consumption and decreases reward sensitivity. *J Neurosci* **26**(22): 5894-5900.
- Knapp CM, Kornetsky C (1994). Bromocriptine, a D2 receptor agonist, lowers the threshold for rewarding brain stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **49**(4): 901-904.
- Knapp CM, Kornetsky C (1996). Low-dose apomorphine attenuates morphine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* **55**(1): 87-91.

- Kofman O, McGlynn SM, Olmstead MC, Yeomans JS (1990). Differential effects of atropine, procaine and dopamine in the rat ventral tegmentum on lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *Behav Brain Res* **38**(1): 55-68.
- Kornetsky C, Esposito RU (1979). Euphorogenic drugs: effects on the reward pathways of the brain. *Fed Proc* **38**(11): 2473-2476.
- Kuczenski R, Segal DS, Aizenstein ML (1991). Amphetamine, cocaine, and fencamfamine: relationship between locomotor and stereotypy response profiles and caudate and accumbens dopamine dynamics. *J Neurosci* **11**(9): 2703-2712.
- Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* **288**(2): 774-781.
- Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (2003). 5-HT 2A receptor stimulation by DOI, a 5-HT 2A/2C receptor agonist, potentiates amphetamine-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Res* **972**(1-2): 216-221.
- Kurumiya S, Nakajima S (1988). Dopamine D1 receptors in the nucleus accumbens: involvement in the reinforcing effect of tegmental stimulation. *Brain Res* **448**(1): 1-6.
- Laborit H, Huguenard P (1951). L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. *Presse Med* **59**(64): 1329.
- Lacey MG, Mercuri NB, North RA (1987). Dopamine acts on D2 receptors to increase potassium conductance in neurones of the rat substantia nigra zona compacta. *J Physiol* **392**: 397-416.
- Lahti RA, Tamminga CA, Carlsson A (2007). Stimulating and inhibitory effects of the dopamine "stabilizer" (-)-OSU6162 on dopamine D2 receptor function in vitro. *J Neural Transm* **114**(9): 1143-1146.
- Lapointe S, Stip E, Rompré PP (2006) Quetiapine attenuates cocaine-induced potentiation of brain-stimulation reward. In *36th annual meeting of the Society for Neuroscience*. Program No. 93.13/NN80. 2006 Neuroscience Meeting Planner. Online, Atlanta GA USA.

- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, *et al* (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**(17): 9235-9240.
- Lehmann J, Briley M, Langer SZ (1983). Characterization of dopamine autoreceptor and [3H]spiperone binding sites in vitro with classical and novel dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* **88**(1): 11-26.
- Leith NJ (1983). Effects of apomorphine on self-stimulation responding: does the drug mimic the current? *Brain Res* **277**(1): 129-136.
- Lewis DA, Cho RY, Carter CS, Eklund K, Forster S, Kelly MA, *et al* (2008). Subunit-selective modulation of GABA type A receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **165**(12): 1585-1593.
- Liechti ME, Markou A (2007). Metabotropic glutamate 2/3 receptor activation induced reward deficits but did not aggravate brain reward deficits associated with spontaneous nicotine withdrawal in rats. *Biochem Pharmacol* **74**(8): 1299-1307.
- Liegeois JF, Ichikawa J, Meltzer HY (2002). 5-HT(2A) receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner. *Brain Res* **947**(2): 157-165.
- Lindstrom LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergstrom M, Hartvig P, *et al* (1999). Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* **46**(5): 681-688.
- Lindvall O, Bjorklund A, Moore RY, Stenevi U (1974). Mesencephalic dopamine neurons projecting to neocortex. *Brain Res* **81**(2): 325-331.
- Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **9**(1): 67-75.

- Ljungberg T, Apicella P, Schultz W (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* **67**(1): 145-163.
- Ljungberg T, Ungerstedt U (1985). A rapid and simple behavioural screening method for simultaneous assessment of limbic and striatal blocking effects of neuroleptic drugs. *Pharmacol Biochem Behav* **23**(3): 479-485.
- Loughlin SE, Fallon JH (1984). Substantia nigra and ventral tegmental area projections to cortex: topography and collateralization. *Neuroscience* **11**(2): 425-435.
- Louis M, Clarke PB (1998). Effect of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *Neuropharmacology* **37**(12): 1503-1513.
- Lucas G, Spampinato U (2000). Role of striatal serotonin2A and serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *J Neurochem* **74**(2): 693-701.
- Mague SD, Andersen SL, Carlezon WA, Jr. (2005). Early developmental exposure to methylphenidate reduces cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward in rats. *Biol Psychiatry* **57**(2): 120-125.
- Maldonado-Irizarry CS, Stellar JR, Kelley AE (1994). Effects of cocaine and GBR-12909 on brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* **48**(4): 915-920.
- Malette J, Miliareissis E (1995). Interhemispheric links in brain stimulation reward. *Behav Brain Res* **68**(2): 117-137.
- Manderscheid PZ, Frank RA (1993) The effect of specific DA, 5-HT and mixed DA/5-HT antagonists on nicotine-induced facilitation of brain stimulation reward. In *The 55th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*, Harris LS (ed). National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph, Toronto, Canada.
- Marcangione C, Rompre PP (2008). Topographical Fos induction within the ventral midbrain and projection sites following self-stimulation of the posterior mesencephalon. *Neuroscience* **154**(4): 1227-1241.

- Marcus MM, Nomikos GG, Svensson TH (2000). Effects of atypical antipsychotic drugs on dopamine output in the shell and core of the nucleus accumbens: role of 5-HT(2A) and alpha(1)-adrenoceptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* **10**(4): 245-253.
- Mateo Y, Lack CM, Morgan D, Roberts DC, Jones SR (2005). Reduced dopamine terminal function and insensitivity to cocaine following cocaine binge self-administration and deprivation. *Neuropsychopharmacology* **30**(8): 1455-1463.
- Matsuda Y, Fujimura K (1992). Action of habenular efferents on ventral tegmental area neurons studied in vitro. *Brain Res Bull* **28**(5): 743-749.
- McCarter BD, Kokkinidis L (1988). The effects of long-term administration of antidepressant drugs on intracranial self-stimulation responding in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **31**(2): 243-247.
- McDonald WM, Sibley DR, Kilpatrick BF, Caron MG (1984). Dopaminergic inhibition of adenylate cyclase correlates with high affinity agonist binding to anterior pituitary D2 dopamine receptors. *Mol Cell Endocrinol* **36**(3): 201-209.
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Queded D, Grasby P (2004). Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* **61**(2): 134-142.
- McGregor IS, Atrens DM, Jackson DM (1992). Cocaine facilitation of prefrontal cortex self-stimulation: a microstructural and pharmacological analysis. *Psychopharmacology (Berl)* **106**(2): 239-247.
- McGuffin P, Asherson P, Owen M, Farmer A (1994). The strength of the genetic effect. Is there room for an environmental influence in the aetiology of schizophrenia? *Br J Psychiatry* **164**(5): 593-599.
- McMahon LR, Filip M, Cunningham KA (2001). Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)2A and 5-HT2C receptors. *J Neurosci* **21**(19): 7781-7787.
- Meltzer HY (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* **21**(2 Suppl): 106S-115S.

- Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W (2004). Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* **161**(6): 975-984.
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989). Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* **251**(1): 238-246.
- Miliaressis E, Rompré PP, Durivage A (1982). Psychophysical method for mapping behavioral substrates using a moveable electrode. *Brain Res Bull* **8**(6): 693-701.
- Miliaressis E, Rompré PP, Laviolette P, Philippe L, Coulombe D (1986). The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol Behav* **37**(1): 85-91.
- Minabe Y, Hashimoto K, Watanabe KI, Ashby CR, Jr. (2001). Acute and repeated administration of the selective 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 significantly alters the activity of midbrain dopamine neurons: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* **40**(2): 102-112.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* **78**(1): 189-225.
- Moghaddam B, Bunney BS (1990). Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* **54**(5): 1755-1760.
- Moody CA, Frank RA (1990). Cocaine facilitates prefrontal cortex self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* **35**(3): 743-746.
- Moser PC, Moran PM, Frank RA, Kehne JH (1996). Reversal of amphetamine-induced behaviours by MDL 100,907, a selective 5-HT_{2A} antagonist. *Behav Brain Res* **73**(1-2): 163-167.
- Mottola DM, Brewster WK, Cook LL, Nichols DE, Mailman RB (1992). Dihydroxydine, a novel full efficacy D₁ dopamine receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* **262**(1): 383-393.
- Mugnaini E, Oertel WH (1985). Atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry. In:

- Björklund A, Hökfelt T (eds). *Handbook of chemical neuroanatomy. GABA and neuropeptides in the CNS*. Elsevier: Amsterdam, pp 436-595.
- Murray B, Shizgal P (1994). Evidence implicating both slow- and fast-conducting fibers in the rewarding effect of medial forebrain bundle stimulation. *Behav Brain Res* **63**(1): 47-60.
- Murray B, Shizgal P (1996). Attenuation of medial forebrain bundle reward by anterior lateral hypothalamic lesions. *Behav Brain Res* **75**(1-2): 33-47.
- Nader MA, Morgan D, Gage HD, Nader SH, Calhoun TL, Buchheimer N, *et al* (2006). PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci* **9**(8): 1050-1056.
- Nakahara D (2004). Influence of nicotine on brain reward systems: study of intracranial self-stimulation. *Ann N Y Acad Sci* **1025**: 489-490.
- Nakahara D, Nakamura M, Furukawa H, Furuno N (2000). Intracranial self-stimulation increases differentially in vivo hydroxylation of tyrosine but similarly in vivo hydroxylation of tryptophan in rat medial prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Brain Res* **864**(1): 124-129.
- Nakahara D, Ishida Y, Nakamura M, Kuwahara I, Todaka K, Nishimori T (1999). Regional differences in desensitization of c-Fos expression following repeated self-stimulation of the medial forebrain bundle in the rat. *Neuroscience* **90**(3): 1013-1020.
- Nakajima S, Liu X, Lau CL (1993). Synergistic interaction of D1 and D2 dopamine receptors in the modulation of the reinforcing effect of brain stimulation. *Behav Neurosci* **107**(1): 161-165.
- Nakajima S, McKenzie GM (1986). Reduction of the rewarding effect of brain stimulation by a blockade of dopamine D1 receptor with SCH 23390. *Pharmacol Biochem Behav* **24**(4): 919-923.
- Nakajima S, O'Regan NB (1991). The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* **39**(2): 465-468.

- Nakajima S, Patterson RL (1997). The involvement of dopamine D2 receptors, but not D3 or D4 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat. *Brain Res* **760**(1-2): 74-79.
- Natesan S, Svensson KA, Reckless GE, Nobrega JN, Barlow KB, Johansson AM, *et al* (2006). The dopamine stabilizers (S)-(-)-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-propyl-piperidine [(-)-OSU6162] and 4-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine (ACR16) show high in vivo D2 receptor occupancy, antipsychotic-like efficacy, and low potential for motor side effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* **318**(2): 810-818.
- Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH (1994). Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacol Toxicol* **75**(6): 348-352.
- Nocjar C, Roth BL, Pehek EA (2002). Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience* **111**(1): 163-176.
- Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, *et al* (1993). Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* **33**(4): 227-235.
- Nyberg S, Lyssarides E, Nord M, Tedroff J, Lindström L, Hagström P, *et al* (2004). Efficacy and tolerability of the new dopamine stabiliser ACR16. A randomised placebo-controlled add-on study in patients with schizophrenia. In *12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia*, Davos, Switzerland.
- Oakman SA, Faris PL, Kerr PE, Cozzari C, Hartman BK (1995). Distribution of pontomesencephalic cholinergic neurons projecting to substantia nigra differs significantly from those projecting to ventral tegmental area. *J Neurosci* **15**(9): 5859-5869.
- Olds J, Milner P (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* **47**(6): 419-427.

- Olijslagers JE, Perlstein B, Werkman TR, McCreary AC, Siarey R, Kruse CG, *et al* (2005). The role of 5-HT(2A) receptor antagonism in amphetamine-induced inhibition of A10 dopamine neurons in vitro. *Eur J Pharmacol* **520**(1-3): 77-85.
- Olijslagers JE, Werkman TR, McCreary AC, Siarey R, Kruse CG, Wadman WJ (2004). 5-HT₂ receptors differentially modulate dopamine-mediated auto-inhibition in A9 and A10 midbrain areas of the rat. *Neuropharmacology* **46**(4): 504-510.
- Olson VG, Nestler EJ (2007). Topographical organization of GABAergic neurons within the ventral tegmental area of the rat. *Synapse* **61**(2): 87-95.
- Omelchenko N, Sesack SR (2005). Laterodorsal tegmental projections to identified cell populations in the rat ventral tegmental area. *J Comp Neurol* **483**(2): 217-235.
- Ouagazzal A, Grottick AJ, Moreau J, Higgins GA (2001). Effect of LSD on prepulse inhibition and spontaneous behavior in the rat. A pharmacological analysis and comparison between two rat strains. *Neuropsychopharmacology* **25**(4): 565-575.
- Panagis G, Kastellakis A, Spyraiki C, Nomikos G (2000). Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)* **149**(4): 388-396.
- Parent A, Descarries L, Beaudet A (1981). Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [³H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience* **6**(2): 115-138.
- Parent A, Mackey A, Smith Y, Boucher R (1983). The output organization of the substantia nigra in primate as revealed by a retrograde double labeling method. *Brain Res Bull* **10**(4): 529-537.
- Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, *et al* (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med* **13**(9): 1102-1107.

- Pehek EA, McFarlane HG, Maguschak K, Price B, Pluto CP (2001). M100,907, a selective 5-HT(2A) antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Res* **888**(1): 51-59.
- Pehek EA, Nocjar C, Roth BL, Byrd TA, Mabrouk OS (2006). Evidence for the preferential involvement of 5-HT2A serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* **31**(2): 265-277.
- Pehek EA, Yamamoto BK (1994). Differential effects of locally administered clozapine and haloperidol on dopamine efflux in the rat prefrontal cortex and caudate-putamen. *J Neurochem* **63**(6): 2118-2124.
- Pettit HO, Justice JB, Jr. (1989). Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol Biochem Behav* **34**(4): 899-904.
- Pettit HO, Justice JB, Jr. (1991). Effect of dose on cocaine self-administration behavior and dopamine levels in the nucleus accumbens. *Brain Res* **539**(1): 94-102.
- Phillipson OT (1979). The cytoarchitecture of the interfascicular nucleus and ventral tegmental area of Tsai in the rat. *J Comp Neurol* **187**(1): 85-98.
- Porras G, Di Matteo V, Fracasso C, Lucas G, De Deurwaerdere P, Caccia S, *et al* (2002). 5-HT2A and 5-HT2C/2B receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* **26**(3): 311-324.
- Porrino LJ, Esposito RU, Seeger TF, Crane AM, Pert A, Sokoloff L (1984). Metabolic mapping of the brain during rewarding self-stimulation. *Science* **224**(4646): 306-309.
- Prado-Alcala R, Streather A, Wise RA (1984). Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projections. *Brain Res* **301**(2): 209-219.
- Prado-Alcala R, Wise RA (1984). Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala. *Brain Res* **297**(2): 265-273.

- Pucak ML, Grace AA (1996). Effects of haloperidol on the activity and membrane physiology of substantia nigra dopamine neurons recorded in vitro. *Brain Res* **713**(1-2): 44-52.
- Ranaldi R, Beninger RJ (1994a). The effects of systemic and intracerebral injections of D1 and D2 agonists on brain stimulation reward. *Brain Res* **651**(1-2): 283-292.
- Ranaldi R, Beninger RJ (1994b). Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. *Brain Res* **642**(1-2): 251-258.
- Ranaldi R, Ferguson S, Beninger RJ (1994). Automating the generation and collection of rate-frequency functions in a curve-shift brain stimulation reward paradigm. *J Neurosci Methods* **53**(2): 163-172.
- Ranaldi R, Pocock D, Zereik R, Wise RA (1999). Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration. *J Neurosci* **19**(10): 4102-4109.
- Ranck JB, Jr. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* **98**(3): 417-440.
- Redgrave P, Gurney K, Reynolds J (2008). What is reinforced by phasic dopamine signals? *Brain Res Rev* **58**(2): 322-339.
- Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F, *et al* (1994). Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**(24): 11651-11654.
- Risner ME, Jones BE (1980). Intravenous self-administration of cocaine and norcocaine by dogs. *Psychopharmacology (Berl)* **71**(1): 83-89.
- Robinson TE, Becker JB (1982). Behavioral sensitization is accompanied by an enhancement in amphetamine-stimulated dopamine release from striatal tissue in vitro. *Eur J Pharmacol* **85**(2): 253-254.
- Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ, Joyce EM (2009). Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med* **39**(2): 199-209.

- Rompré PP, Boye S (1989). Localization of reward-relevant neurons in the pontine tegmentum: a moveable electrode mapping study. *Brain Res* **496**(1-2): 295-302.
- Rompré PP, Miliareisis E (1985). Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation. *Brain Res* **359**(1-2): 246-259.
- Rompre PP, Wise RA (1989b). Opioid-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation. *Brain Res* **477**(1-2): 144-151.
- Rompré PP, Wise RA (1989a). Behavioral evidence for midbrain dopamine depolarization inactivation. *Brain Res* **477**(1-2): 152-156.
- Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL (1992). Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* **221**(2-3): 227-234.
- Rung JP, Rung E, Helgeson L, Johansson AM, Svensson K, Carlsson A, *et al* (2008). Effects of (-)-OSU6162 and ACR16 on motor activity in rats, indicating a unique mechanism of dopaminergic stabilization. *J Neural Transm* **115**(6): 899-908.
- Russell RL, Pihl RO (1978). The effect of dose, novelty, and exploration on amphetamine-produced stereotyped behavior. *Psychopharmacology (Berl)* **60**(1): 93-100.
- Sagara H, Kitamura Y, Sendo T, Araki H, Gomita Y (2008). Motivational effect of nomifensine in the intracranial self-stimulation behavior using a runway method. *Biol Pharm Bull* **31**(5): 1036-1040.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* **251**(4996): 947-950.
- Schaefer GJ, Holtzman SG (1979). Free-operant and auto-titration brain self-stimulation procedures in the rat: a comparison of drug effects. *Pharmacol Biochem Behav* **10**(1): 127-135.
- Schaefer GJ, Michael RP (1980). Acute effects of neuroleptics on brain self-stimulation thresholds in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **67**(1): 9-15.

- Schaefer GJ, Michael RP (1992). Effects of amphetamine and nomifensine on intracranial self-stimulation discrimination behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **41**(2): 391-397.
- Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, Kahnt T, Knutson B, Dembler T, *et al* (2008). Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* **196**(4): 673-684.
- Schultz W (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* **80**(1): 1-27.
- Schultz W (2001). Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist* **7**(4): 293-302.
- Schultz W, Romo R (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *J Neurophysiol* **63**(3): 607-624.
- Seeman P, Corbett R, Van Tol HH (1997). Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology* **16**(2): 93-110; discussion 111-135.
- Seeman P, Guan HC (2007). Dopamine partial agonist action of (-)-OSU6162 is consistent with dopamine hyperactivity in psychosis. *Eur J Pharmacol* **557**(2-3): 151-153.
- Seeman P, Ko F, Tallerico T (2005). Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry* **10**(9): 877-883.
- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* **261**(5562): 717-719.
- Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H, Perreault M, McKnight GS, *et al* (2006). Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse* **60**(4): 319-346.
- Seeman P, Tokita K, Matsumoto M, Matsuo A, Sasamata M, Miyata K (2009). The dopaminergic stabilizer ASP2314/ACR16 selectively interacts with D2(High) receptors. *Synapse* **63**(10): 930-934.

- Sesack SR, Carr DB, Omelchenko N, Pinto A (2003). Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci* **1003**: 36-52.
- Sharp FR, Sagar SM, Swanson RA (1993). Metabolic mapping with cellular resolution: c-fos vs. 2-deoxyglucose. *Crit Rev Neurobiol* **7**(3-4): 205-228.
- Sheffield FD, Roby TB (1950). Reward value of a non-nutritive sweet-taste. *J Comp Physiol Psychol* **43**(6): 471-481.
- Shizgal P, Bielajew C, Corbett D, Skelton R, Yeomans J (1980). Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. *J Comp Physiol Psychol* **94**(2): 227-237.
- Shizgal P, Murray B (1989). The neural basis of intracranial self-stimulation. In: Lieberman JM, Cooper SJ (eds). *Neuropharmacological basis of reward*. Clarendon Press - Oxford Science Publications: Oxford, UK, pp 106-163.
- Simmons JM, Ackermann RF, Gallistel CR (1998). Medial forebrain bundle lesions fail to structurally and functionally disconnect the ventral tegmental area from many ipsilateral forebrain nuclei: implications for the neural substrate of brain stimulation reward. *J Neurosci* **18**(20): 8515-8533.
- Simon H, Le Moal M, Calas A (1979). Efferents and afferents of the ventral tegmental-A10 region studied after local injection of [3H]leucine and horseradish peroxidase. *Brain Res* **178**(1): 17-40.
- Singh J, Desiraju T, Nagaraja TN, Raju TR (1994). Facilitation of self-stimulation of ventral tegmentum by microinjection of opioid receptor subtype agonists. *Physiol Behav* **55**(4): 627-631.
- Singh J, Desiraju T, Raju TR (1997). Dopamine receptor sub-types involvement in nucleus accumbens and ventral tegmentum but not in medial prefrontal cortex: on self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral mesencephalon. *Behav Brain Res* **86**(2): 171-179.
- Snyder SH (1973). Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry* **130**(1): 61-67.
- Sonesson C, Lin CH, Hansson L, Waters N, Svensson K, Carlsson A, et al (1994). Substituted (S)-phenylpiperidines and rigid congeners as preferential

- dopamine autoreceptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* **37**(17): 2735-2753.
- Sorensen SM, Kehne JH, Fadayel GM, Humphreys TM, Ketteler HJ, Sullivan CK, *et al* (1993). Characterization of the 5-HT₂ receptor antagonist MDL 100907 as a putative atypical antipsychotic: behavioral, electrophysiological and neurochemical studies. *J Pharmacol Exp Ther* **266**(2): 684-691.
- Spiller K, Xi ZX, Peng XQ, Newman AH, Ashby CR, Jr., Heidbreder C, *et al* (2008). The selective dopamine D₃ receptor antagonists SB-277011A and NGB 2904 and the putative partial D₃ receptor agonist BP-897 attenuate methamphetamine-enhanced brain stimulation reward in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **196**(4): 533-542.
- Sprick U, Munoz C, Huston JP (1985). Lateral hypothalamic self-stimulation persists in rats after destruction of lateral hypothalamic neurons by kainic acid or ibotenic acid. *Neurosci Lett* **56**(2): 211-216.
- Steiner SS, Beer B, Shaffer MM (1969). Escape from self-produced rates of brain stimulation. *Science* **163**(862): 90-91.
- Steininger TL, Rye DB, Wainer BH (1992). Afferent projections to the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. I. Retrograde tracing studies. *J Comp Neurol* **321**(4): 515-543.
- Stellar JR, Hall FS, Waraczynski M (1991). The effects of excitotoxin lesions of the lateral hypothalamus on self-stimulation reward. *Brain Res* **541**(1): 29-40.
- Stellar JR, Illes J, Mills LE (1982). Role of ipsilateral forebrain in lateral hypothalamic stimulation reward in rats. *Physiol Behav* **29**(6): 1089-1097.
- Stellar JR, Kelley AE, Corbett D (1983). Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacol Biochem Behav* **18**(3): 433-442.
- Swanson LW (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* **9**(1-6): 321-353.

- Swerdlow NR, Bakshi V, Geyer MA (1996). Seroquel restores sensorimotor gating in phencyclidine-treated rats. *J Pharmacol Exp Ther* **279**(3): 1290-1299.
- Swerdlow NR, Bakshi V, Waikar M, Taaid N, Geyer MA (1998). Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)* **140**(1): 75-80.
- Swerdlow NR, Geyer MA (1993). Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* **44**(3): 741-744.
- Taghzouti K, Simon H, Louilot A, Herman JP, Le Moal M (1985). Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res* **344**(1): 9-20.
- Talvik-Lotfi M, Nyberg S, Nordstrom AL, Ito H, Halldin C, Brunner F, *et al* (2000). High 5HT_{2A} receptor occupancy in M100907-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* **148**(4): 400-403.
- Tehrani P, Stellar JR (1992) Effects of excitotoxic lesions in ventral tegmental area, accumbens, ventral pallidum circuit on rewarding brain stimulation of the lateral hypothalamus in rats. In *Society of Neuroscience* p 709.
- Tran-Nguyen LT, Fuchs RA, Coffey GP, Baker DA, O'Dell LE, Neisewander JL (1998). Time-dependent changes in cocaine-seeking behavior and extracellular dopamine levels in the amygdala during cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* **19**(1): 48-59.
- Trzcińska M, Bielajew C (1998). Functional connections between medial prefrontal cortex and caudate-putamen in brain-stimulation reward of rats. *Behav Neurosci* **112**(5): 1177-1186.
- Trzcińska M, Pimentel P, Stellar JR, Hanson RN, Choi SW, Elmaleh DR, *et al* (2001). Novel monoamine transporter ligands reduce cocaine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* **68**(1): 171-180.
- Tsai C (1925). The optic tracts and centers of the opossum, *Didelphis virginiana*. *J Comp Neurol* **39**(2): 173-216.

- Tsibulsky V, Dashevsky B, Frank RA (1995). D2 and 5-HT2 modulation of psychostimulant-induced facilitation of brain stimulation reward. *Drug Dev Res* **34**(3): 297-305.
- Tsibulsky VL, Grocki S, Dashevsky BA, Kehne JH, Schmidt CJ, Sorensen SM, *et al* (1998). Mixed D2/5-HT2A antagonism of cocaine-induced facilitation of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* **59**(2): 275-280.
- Ungerstedt U (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl* **367**: 1-48.
- Uziel A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, *et al* (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* **408**(6809): 199-203.
- Vachon MP, Miliareisis E (1992). Dorsal diencephalic self-stimulation: a movable electrode mapping study. *Behav Neurosci* **106**(6): 981-991.
- Van Bockstaele EJ, Pickel VM (1995). GABA-containing neurons in the ventral tegmental area project to the nucleus accumbens in rat brain. *Brain Res* **682**(1-2): 215-221.
- van der Kooy D, Hattori T (1980). Dorsal raphe cells with collateral projections to the caudate-putamen and substantia nigra: a fluorescent retrograde double labeling study in the rat. *Brain Res* **186**(1): 1-7.
- van der Kooy D, Kuypers HG (1979). Fluorescent retrograde double labeling: axonal branching in the ascending raphe and nigral projections. *Science* **204**(4395): 873-875.
- Vertes RP (1992). PHA-L analysis of projections from the supramammillary nucleus in the rat. *J Comp Neurol* **326**(4): 595-622.
- Vezina P, Stewart J (1989). The effect of dopamine receptor blockade on the development of sensitization to the locomotor activating effects of amphetamine and morphine. *Brain Res* **499**(1): 108-120.
- Wadenberg MG, Browning JL, Young KA, Hicks PB (2001). Antagonism at 5-HT(2A) receptors potentiates the effect of haloperidol in a conditioned avoidance response task in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **68**(3): 363-370.

- Wadenberg ML, Hicks PB, Richter JT, Young KA (1998). Enhancement of antipsychoticlike properties of raclopride in rats using the selective serotonin_{2A} receptor antagonist MDL 100,907. *Biol Psychiatry* **44**(6): 508-515.
- Waelti P, Dickinson A, Schultz W (2001). Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* **412**(6842): 43-48.
- Walaas I, Fonnum F (1980). Biochemical evidence for gamma-aminobutyrate containing fibres from the nucleus accumbens to the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Neuroscience* **5**(1): 63-72.
- Wallace DM, Magnuson DJ, Gray TS (1989). The amygdalo-brainstem pathway: selective innervation of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cells in the rat. *Neurosci Lett* **97**(3): 252-258.
- Waraczynski M, Carlton E, Perkins M (1998). Midbrain periaqueductal lesions do not degrade medial forebrain bundle stimulation reward. *Behav Brain Res* **95**(2): 167-177.
- Waraczynski M, Conover K, Shizgal P (1992). Rewarding effectiveness of caudal MFB stimulation is unaltered following DMH lesions. *Physiol Behav* **52**(2): 211-218.
- Waraczynski M, Perkins M (1998). Lesions of pontomesencephalic cholinergic nuclei do not substantially disrupt the reward value of medial forebrain bundle stimulation. *Brain Res* **800**(1): 154-169.
- Waraczynski M, Perkins M, Acheson A (1999). Lesions of midline midbrain structures leave medial forebrain bundle self-stimulation intact. *Behav Brain Res* **103**(2): 175-184.
- Waraczynski M, Shizgal P (1995). Self-stimulation of the MFB following parabrachial lesions. *Physiol Behav* **58**(3): 559-566.
- Waraczynski MA (1988). Basal forebrain knife cuts and medial forebrain bundle self-stimulation. *Brain Res* **438**(1-2): 8-22.
- Wasserman EM, Gomita Y, Gallistel CR (1982). Pimozide blocks reinforcement but not priming from MFB stimulation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* **17**(4): 783-787.

- Waters N, Hansson L, Lofberg L, Carlsson A (1994). Intracerebral infusion of (+)-AJ76 and (+)-UH232: effects on dopamine release and metabolism in vivo. *Eur J Pharmacol* **251**(2-3): 181-190.
- Wellman PJ, Elliott AE, Barbee S, Hollas CN, Clifford PS, Nation JR (2008). Lobeline attenuates progressive ratio breakpoint scores for intracranial self-stimulation in rats. *Physiol Behav* **93**(4-5): 952-957.
- Wise RA (1978). Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res* **152**(2): 215-247.
- Wise RA (1989). Opiate reward: sites and substrates. *Neurosci Biobehav Rev* **13**(2-3): 129-133.
- Wise RA, Munn E (1995). Withdrawal from chronic amphetamine elevates baseline intracranial self-stimulation thresholds. *Psychopharmacology (Berl)* **117**(2): 130-136.
- Wise RA, Newton P, Leeb K, Burnette B, Pocock D, Justice JB, Jr. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **120**(1): 10-20.
- Wise RA, Rompré PP (1989). Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* **40**: 191-225.
- Xi ZX, Gardner EL (2007). Pharmacological actions of NGB 2904, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in animal models of drug addiction. *CNS Drug Rev* **13**(2): 240-259.
- Xi ZX, Newman AH, Gilbert JG, Pak AC, Peng XQ, Ashby CR, Jr., *et al* (2006). The novel dopamine D3 receptor antagonist NGB 2904 inhibits cocaine's rewarding effects and cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology* **31**(7): 1393-1405.
- Xi ZX, Yang Z, Li SJ, Li X, Dillon C, Peng XQ, *et al* (2007). Levotetrahydropalmatine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats. *Neuropharmacology* **53**(6): 771-782.

- Yadin E, Guarini V, Gallistel CR (1983). Unilaterally activated systems in rats self-stimulating at sites in the medial forebrain bundle, medial prefrontal cortex, or locus coeruleus. *Brain Res* **266**(1): 39-50.
- Yamaguchi T, Sheen W, Morales M (2007). Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* **25**(1): 106-118.
- Yeomans J, Baptista M (1997). Both nicotinic and muscarinic receptors in ventral tegmental area contribute to brain-stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* **57**(4): 915-921.
- Yeomans JS (1979). The absolute refractory periods of self-stimulation neurons. *Physiol Behav* **22**(5): 911-919.
- Yeomans JS (1989). Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: myelinated axons and dopamine axons. *Neurosci Biobehav Rev* **13**(2-3): 91-98.
- Yeomans JS, Davis JK (1975). Behavioral measurement of the post-stimulation excitability of neurons mediating self-stimulation by varying the voltage of paired pulses. *Behav Biol* **15**(4): 435-447.
- Yeomans JS, Kofman O, McFarlane V (1985). Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *Brain Res* **329**(1-2): 19-26.
- Yeomans JS, Mathur A, Tampakeras M (1993). Rewarding brain stimulation: role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons. *Behav Neurosci* **107**(6): 1077-1087.
- Yeomans JS, Matthews GG, Hawkins RD, Bellman K, Doppelt H (1979). Characterization of self-stimulation neurons by their local potential summation properties. *Physiol Behav* **22**(5): 921-929.
- Yim CY, Mogenson GJ (1980). Electrophysiological studies of neurons in the ventral tegmental area of Tsai. *Brain Res* **181**(2): 301-313.
- Yokel RA, Wise RA (1976). Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **48**(3): 311-318.

- You ZB, Chen YQ, Wise RA (2001). Dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rat following lateral hypothalamic self-stimulation. *Neuroscience* **107**(4): 629-639.
- Young SD, Michael AC (1993). Voltammetry of extracellular dopamine in rat striatum during ICSS-like electrical stimulation of the medial forebrain bundle. *Brain Res* **600**(2): 305-307.
- Zahm DS (1989). The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat--II. Compartmentation of ventral pallidal efferents. *Neuroscience* **30**(1): 33-50.
- Zetterstrom T, Sharp T, Ungerstedt U (1986). Effect of dopamine D-1 and D-2 receptor selective drugs on dopamine release and metabolism in rat striatum in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **334**(2): 117-124.
- Zhang L, Liu Y, Chen X (2005). Carbachol induces burst firing of dopamine cells in the ventral tegmental area by promoting calcium entry through L-type channels in the rat. *J Physiol* **568**(Pt 2): 469-481.