

MARIE-CLAUDE AUDET

**ANOMALIES ÉMOTIONNELLES ET
MOTIVATIONNELLES CONSÉCUTIVES À UNE
EXPOSITION SOUS-CHRONIQUE RÉPÉTÉE À LA
PHENCYCLIDINE CHEZ LE RAT: ANALOGIES
AVEC LA SCHIZOPHRÉNIE HUMAINE**

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en psychologie
pour l'obtention du grade de Philosophiæ doctor (Ph.D.)

ÉCOLE DE PSYCHOLOGIE
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

DÉCEMBRE 2007

*À ma tante Lucie et à tous ceux et celles
qui espèrent un jour être en paix...*

Résumé

La schizophrénie est un trouble neuropsychiatrique sévère dont les manifestations cliniques sont complexes et hétérogènes. L'administration de phencyclidine (PCP) chez le rat est couramment employée pour reproduire des comportements dysfonctionnels analogues aux symptômes de la schizophrénie. Les données comportementales recueillies au moyen du modèle PCP sont toutefois disparates et difficiles à intégrer: la sélection limitée des paradigmes expérimentaux et la nature élémentaire des indices comportementaux utilisés pour mesurer les effets du PCP expliquent en partie ce problème. La présente thèse se propose de préciser les symptômes schizophréniques pouvant être reproduits au moyen du PCP chez le rat en utilisant des paradigmes moins conventionnels et introduisant des conditions expérimentales plus discriminantes au sein des tests standards. Le premier article vérifie chez le rat les effets d'une exposition quotidienne à 10 mg/kg de PCP pendant 15 jours sur l'expression et l'organisation du toilettage dans deux conditions stressantes, l'exposition à des jets d'eau ou à un son fort, et une condition appétitive, la consommation de nourriture. Dans le deuxième article, les effets d'un traitement identique sont examinés sur la locomotion en l'absence ou en présence d'un son fort, la coordination motrice sur le rotarod et la motivation à compléter une variété de tâches encadrées, menant ou non à un renforcement. Un troisième article tente de cibler les effets du PCP sur les fonctions émotionnelles dans la cage clarté/noirceur et pendant l'exposition à une odeur de prédateur. Environ 20 h après l'exposition au PCP, le toilettage est augmenté dans toutes les conditions mais il est désorganisé seulement en réponse aux jets d'eau stressants. Au même moment, la locomotion est diminuée peu importe la présence d'un son fort dans l'environnement mais la coordination motrice et la motivation à se déplacer en présence et en l'absence d'une récompense sont intactes. Sept jours après la

fin d'un traitement répété, l'évitement de situations anxiogènes est amplifié.

L'administration sous-chronique répétée de PCP engendre donc des anomalies dans les fonctions émotionnelles et dans la motivation à compléter un comportement dirigé vers un but en l'absence d'encadrement adéquat. Ces dysfonctions sont compatibles avec certains symptômes positifs, négatifs, désorganisés et émotionnels du syndrome schizophrénique humain.

Abstract

Schizophrenia is a severe neuropsychiatric disorder that encompasses complex and heterogeneous symptoms. Phencyclidine (PCP) administration in rats is commonly used to reproduce abnormal behaviors reminiscent of human schizophrenia. However, behavioral data collected with the PCP model are inconsistent and difficult to understand: paucity of available experimental paradigms and rudimentary behavioral tools used to assess PCP outcomes likely account for this problem. The aim of this thesis was to circumscribe reproducible schizophrenic-like symptoms in the PCP rat model by using less conventional paradigms and by introducing precise, more discriminating conditions in classical tests. The first paper verified in the rat the effects of a daily exposure to 10 mg/kg PCP for 15 days on grooming expression and organization in two stressful conditions, water spray or loud sound exposure, and one appetitive condition, food consumption. In the second paper, the effects of identical PCP treatment were examined on locomotion in the absence or in the presence of a loud sound, on motor coordination, and on extrinsic motivation. A third paper tried to better define PCP effects on emotional functions in the light/dark apparatus and during exposure to a predator odor. Around 20 h after PCP exposure, grooming was enhanced in all stressful and appetitive conditions but was disorganized only in the stressful, water condition. Locomotion was reduced whether or not a sound was introduced in the environment but motor coordination and motivation to achieve rewarded and non rewarded goal-directed behaviors were unaffected. Seven days after a repeated treatment, avoidance of anxiogenic stimuli was increased. Repeated subchronic PCP administration thus provokes emotional dysfunctions and an inability to self-generate behaviors in the absence of adequate support. These dysfunctions are compatible with positive, negative, disorganized, and emotional symptoms of human schizophrenia.

Avant-propos

Les expériences rapportées dans cette thèse sont présentées sous forme de trois articles. En tant que première auteure, j'ai participé activement à toutes les étapes des expériences de chacun des articles: élaboration de la problématique et conception des expériences, expérimentation, analyses statistiques, interprétation des résultats et rédaction des articles. Ma directrice de thèse, Sonia Goulet, et mon co-directeur de thèse, François Doré, m'ont assistée au cours de chacune de ces étapes et ont participé à la rédaction des trois articles.

Le premier article de la thèse a été publié dans la revue *Behavioural Brain Research* en février 2006. Le deuxième et le troisième articles ont été publiés en janvier 2007 dans les revues *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* et *Behavioural Brain Research*, respectivement. En vue de demeurer conforme aux normes de mise en page et de présentation matérielle de l'American Psychological Association (APA), privilégiées par l'École de psychologie de l'Université Laval, certaines modifications ont été apportées aux versions originales des articles insérés dans la thèse (e.g. renvoi aux annexes dans le texte).

Cette thèse est l'aboutissement de plusieurs longues années de travail, de remaniements théoriques et empiriques, d'inventions de paradigmes expérimentaux révolutionnaires et d'hyperactivité intellectuelle. Elle est aussi le fruit de complicité, de discussions intenses et de plaisirs partagés avec mes directeurs de thèse et les membres du labo. Au-delà des quelques 180 pages résumant l'essentiel de mes travaux de recherche, cette thèse représente la réalisation d'un défi énorme auquel plusieurs personnes significatives ont contribué.

Ce long parcours n'aurait pu s'effectuer sans support financier. Je voudrais donc premièrement remercier les Fonds pour les Chercheurs et l'Aide à la Recherche (FCAR) ainsi que le Centre de Recherche sur le Cerveau, le Comportement et la Neuropsychiatrie

(CRCN) qui m'ont accordé une aide financière pendant mes études doctorales. Merci également à l'École de psychologie de l'Université Laval qui m'a octroyé plusieurs contrats d'auxiliaire de recherche et d'enseignement, me permettant d'accumuler quelques sous additionnels et surtout, une expérience de supervision et d'enseignement universitaire.

Merci à mon comité de thèse, Marc-André Roy, James Everett, Robert Rousseau, François Doré et Sonia Goulet, qui m'a accompagnée tout au long de mon cheminement. Votre intérêt envers mes travaux, votre souci de soulever des commentaires et de proposer des suggestions pertinentes ainsi que votre participation active aux séminaires ont contribué à maintenir en ébullition constante les possibilités de nouveaux projets, d'interprétations et de nouveaux concepts. Je me rappellerai toujours de mon premier séminaire évolutif, moment mémorable où je me suis sentie propulsée dans « la cour des grands »!

Un merci très spécial à ma directrice de thèse, Sonia, et mon co-directeur, François. Vous avez su m'encadrer de façon exemplaire tout au long de ce périple. J'ai appris énormément de vous deux: votre rigueur scientifique, votre facilité à jongler avec les concepts et vos conseils judicieux m'ont, à maintes reprises, stimulée et encouragée à suivre votre exemple. Au-delà de la recherche et de l'encadrement, vous avez également su faire preuve de beaucoup de compréhension lors de certains passages plus difficiles de mon cheminement. Merci particulièrement à Sonia pour votre écoute attentive en fin de parcours.

Je ne pourrais passer sous silence les schizos, les hippos et les moteurs du centre de recherche qui sont devenus, au fil des années, beaucoup plus que des collègues de travail. Jean-Philippe, Geneviève, Olivier, Marie-Ève, Kevin, Christian et Marie-Andrée, vous avez su agrémentez mon quotidien à RG mais aussi, pimenter de nombreuses soirées. Je vais certes m'ennuyer de nos conversations de plantes et de recettes de muffin mais surtout, de

nos interminables débats d'opinions! Un merci spécial à JP pour toutes ces années à m'endurer à une roulade de chaise. Nos conversations ont sûrement ralenti nos travaux mais je crois que ça en valait le coup! Je n'ai pas assez de place pour tout écrire et de toutes façons, tu le sais déjà.

Merci à mes nombreux amis pour leur compréhension, entre autres lors de mes annulations de dernière minute. J'aurai bien l'occasion de reprendre tous ces moments! Merci également pour votre intérêt envers mes travaux, vos nombreuses questions et votre support. Un merci spécial à Marie-Hélène, Carine et Hélène et pour votre intérêt et vos encouragements. Merci également à Phil, Martine et Christine H.

Merci à mes parents et ma sœur pour votre support constant et votre compréhension. Je sais que vous êtes fière de moi et ce sentiment me pousse à toujours essayer de me surpasser. Je suis devenue ce que je suis au cours de toutes ces années et c'est grâce à vous, votre patience et votre foi en moi.

Merci à Marc qui a su m'encourager du tout début à la toute fin de cette thèse, malgré un petit intervalle de 2 ans. Je ne peux tout écrire ici mais ton support, ta compréhension et ton amour m'ont aidée à me rendre où je suis maintenant. Il y a un peu de toi là-dedans...

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	ii
RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	v
AVANT-PROPOS	vi
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLES, FIGURES ET ANNEXES	xiii
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Profil symptomatique de la schizophrénie humaine	3
Conception actuelle des symptômes schizophréniques	4
Modèles animaux de la schizophrénie	5
<i>Modèles lésionnels</i>	5
<i>Modèles environnementaux</i>	6
<i>Modèles pharmacologiques</i>	6
Modèle dopaminergique de la schizophrénie	7
Modèle glutamatergique de la schizophrénie	9
<i>Modèle PCP de la schizophrénie</i>	11
Limites actuelles de la modélisation des symptômes de la schizophrénie chez l'animal	15
Objectifs de la thèse et expériences proposées	16
CHAPITRE 2 - REPEATED SUBCHRONIC EXPOSURE TO PHENCYCLIDINE ELICITS EXCESSIVE ATYPICAL GROOMING IN RATS.....	20
Résumé	21
Abstract.....	22
Introduction.....	23
Materials and Methods	25
<i>Animals</i>	25
<i>Drug treatment</i>	26
<i>Behavioral testing</i>	26
Water condition.	26
Sound condition.....	27
Food condition.	28
<i>Data scoring</i>	28
Percentage of time spent grooming.	28
Number of initiated grooming chains.	29
Percentage of syntactically complete grooming chains.....	29

<i>Data analysis</i>	30
Results	30
<i>Effects of PCP on the percentages of time spent grooming</i>	30
<i>Effects of PCP on grooming chains initiated</i>	31
<i>Effects of PCP on syntactic chain completion</i>	33
Discussion.....	33
<i>Was there a cumulative effect of drug treatment on the grooming response?</i>	34
<i>Where both main functions of grooming in rats - body hygiene and stress management - expressed as a result of PCP treatment?</i>	34
<i>Could this over-expression of grooming in the PCP group be indicative of behavioral sensitization?</i>	35
<i>What did we gain from considering grooming sequencing in addition to grooming expression?</i>	36
<i>Could there be a link between over-expression of grooming, sequencing problems, and neuropsychiatric disorders?</i>	37
<i>Recommendations for the use of a grooming paradigm in neuroscientific research</i>	38
Conclusion	40
References.....	41

CHAPITRE 3 - TRANSIENT HYPOLOCOMOTION IN RATS REPEATEDLY EXPOSED TO PHENCYCLIDINE: AN APPRAISAL OF MOTOR FUNCTION AND MOTIVATION.....	53
Résumé	54
Abstract.....	55
Introduction.....	56
Experiment 1.....	58
<i>Methods</i>	58
Animals.....	58
Drug treatment.....	59
Behavioral testing.....	59
<i>Experiment 1a: Spontaneous condition</i>	59
<i>Experiment 1b: Loud sound condition</i>	60
Data analyses.....	61
<i>Results</i>	62
Experiment 1a: Spontaneous condition.....	62
Experiment 1b: Loud sound condition.....	62
<i>Discussion</i>	63
Experiment 2.....	64
<i>Methods</i>	64
Animals.....	64
Drug treatment.....	64
Behavioral testing.....	65
<i>Experiment 2a: Motor coordination</i>	65
<i>Experiment 2b: Motivation</i>	65
Radial-arm maze task.....	66

Digging task.....	67
Detour task.....	67
Data analyses	68
Results.....	69
Experiment 2a: Motor coordination.....	69
Experiment 2b: Motivation.....	69
<i>Radial-arm maze task</i>	69
<i>Digging task</i>	69
<i>Detour task</i>	70
Discussion.....	70
General discussion	70
Conclusion	73
References.....	74

CHAPITRE 4 - ENHANCED ANXIETY FOLLOWS WITHDRAWAL FROM SUBCHRONIC EXPOSURE TO PHENCYCLIDINE IN RATS 83

Résumé	84
Abstract.....	85
Introduction.....	86
Methods	88
<i>Animals</i>	88
<i>Drug treatment and general procedure</i>	88
<i>Behavioral testing</i>	89
Light/dark apparatus.	89
Exposure to a cat odor.	89
Results	90
<i>Light/dark apparatus.</i>	90
<i>Exposure to a cat odor</i>	91
Discussion.....	91
References.....	94

CHAPITRE 5 - CONCLUSION GÉNÉRALE..... 101

Article 1 - Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats.....	102
Article 2 - Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine in rats: an appraisal of motor function and motivation.....	103
Article 3 - Enhanced anxiety follows withdrawal from subchronic exposure to phencyclidine in rats	105
Intégration générale des résultats.....	105
<i>Distinction fonctionnelle des effets du PCP</i>	105
<i>Dissociation quantitative/qualitative des effets du PCP</i>	107
<i>Influence des émotions dans les paradigmes expérimentaux conventionnels</i>	108
Effets comportementaux associés au modèle sous-chronique PCP chez le rat: correspondances avec la schizophrénie humaine	109

Implication thérapeutiques.....	112
Recherches futures et conclusions.....	114
RÉFÉRENCES GÉNÉRALES (Introduction et Conclusion)	117

LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES

Chapitre 2 – Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats

- Figure 2.1 – Effects of repeated subchronic administration of 10 mg/kg PCP on proportion of time engaged in grooming under water (A), sound (B), and food (C) conditions. 49
- Figure 2.2 – Effects of repeated subchronic administration of 10 mg/kg PCP on absolute numbers of grooming chains initiated under water (A) and food (B) conditions. 50
- Figure 2.3 – Effects of repeated subchronic administration of 10 mg/kg PCP on ratios of complete chains initiated per time (s) under water (A) and food (B) conditions. 51
- Figure 2.4 – Effects of repeated subchronic administration of 10 mg/kg PCP on mean percentages of complete syntactic grooming chains under water (A) and food (B) conditions. 52
-
- ### Chapitre 3 – Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine : An appraisal of motor function and motivation
- Figure 3.1 – Distance traveled (A), velocity (B), and percentage of time inactive (C) after each injection (I1 to I15) of phencyclidine or saline and after a 7-day washout. 79
- Figure 3.2 – Percentage of time engaged in exploration (A) and time inactive (B) during 60-s presentations of the auditory stimulus. 80
- Figure 3.3 – Percentage of time spent in exploration (A) and time inactive (B) during the two testing segments composed of 60-s presentations of the auditory stimulus following 15 injections of phencyclidine or saline. 81
- Table 3.1 – Mean latencies (s) to perform rewarded and non rewarded behaviors in the radial-arm maze, the digging, and the detour tasks 20 h after a number of phencyclidine or saline injections. 82

Chapitre 4 – Enhanced anxiety follows withdrawal from subchronic exposure to phencyclidine in rats

Figure 4.1 – Percentages of time spent in the lit area (A) and total numbers of transitions between the lit and the dark areas (B) in the light/dark apparatus after a 1-week washout from 7 daily injections of 5 mg/kg of phencyclidine or saline vehicle given twice a day.	99
Figure 4.2 – Latencies to make initial contact with the cat collar (A), percentages of time spent in the hide chamber (B), total numbers of “head out” postures (C), and total numbers of sniffing contacts with the cat collar (D) after a 1-week washout from 7 daily injections of 5 mg/kg of phencyclidine or saline vehicle administered twice a day.	100
Annexe A – Cage de Skinner – Skinner Box	136
Annexe B – Cage automatisée d’activité – Open Field Testing Environment unit	137
Annexe C – Rotarod	138
Annexe D – Labyrinthe radial – Radial-arm maze	139
Annexe E – Tâche de creusage – Digging task	140
Annexe F – Tâche de détour – Detour task	141
Annexe G – Cage clarté/noirceur – Light/dark apparatus	142
Annexe H – Test Odeur de prédateur – Exposure to cat odor	143

Introduction générale

La présente thèse se propose de reproduire, au moyen de l'administration de phencyclidine (PCP) chez le rat, un ensemble de comportements pathologiques propres à la schizophrénie humaine. L'analyse des anomalies induites par le PCP permettra de faire le point sur les données comportementales disponibles chez ce modèle animal en vue de circonscrire de façon plus précise l'éventail de symptômes pouvant être modélisés par la drogue, proposer des interprétations plus nuancées sur les fonctions déficientes et suggérer, sur la base des dysfonctions reproduites, de nouvelles avenues de recherche comportementale et thérapeutique.

La schizophrénie est un trouble neuropsychiatrique sévère dont le profil clinique est complexe et hétérogène. Les thérapies pharmacologiques développées jusqu'à maintenant atténuent les symptômes psychotiques chez certains patients mais ne soulagent pas efficacement les symptômes négatifs, les déficits cognitifs et les dysfonctions émotionnelles associés à la pathologie (Breier et al., 1999; Chakos, Lieberman, Hoffman, Bradford, & Sheitman, 2001; Moghaddam & Jackson, 2003). Les répercussions personnelles, familiales et sociales de ces symptômes bouleversent et stigmatisent le quotidien des individus souffrant de la maladie. Afin de stimuler le développement d'approches curatives plus efficaces, plusieurs équipes de recherche tentent de mettre au point, chez l'animal, des modèles symptomatiques du syndrome humain. Une méthode prometteuse et couramment employée repose sur l'administration de PCP. L'utilisation de cet agent pharmacologique découle d'observations recueillies au cours des années 1950-1960 à l'effet que des individus anesthésiés ou des participants de recherche présentaient un état psychotique pendant et après l'exposition à la drogue (e.g. Bakker & Amini, 1961; Davis & Beech, 1960; Greifenstein, Devault, Yoshitake & Gajewski, 1958; Luby, Cohen,

Rosenbaum, Gottlieb, & Kelley, 1959). Le PCP s'emploie depuis pour reproduire chez l'animal des conduites analogues aux symptômes de la schizophrénie. La mise en parallèle des anomalies comportementales induites et des dysfonctions neurochimiques qu'on croit impliquées dans le syndrome humain permettra, ultimement, de mettre au point des nouveaux médicaments soulageant un ensemble plus complet de symptômes.

À l'heure actuelle, une quantité impressionnante de données décrivant les effets comportementaux du PCP chez l'animal est disponible. Cependant, plusieurs d'entre elles sont contradictoires et peu d'outils existent pour interpréter et intégrer adéquatement les divergences observées. Deux problèmes méthodologiques contribuent au maintien de cette situation et nuisent au développement et au raffinement du modèle PCP de la schizophrénie. Premièrement, les paradigmes utilisés pour mesurer les effets comportementaux du PCP sont souvent similaires, voire identiques, d'une étude à l'autre. Deuxièmement, les indices comportementaux mesurés au moyen de ces paradigmes sont généralement élémentaires et imprécis. La comparaison et l'interprétation nuancée de données contradictoires s'avèrent donc ardues puisque les comportements évalués sont semblables et peu détaillés. Pourtant, il est nécessaire, voire primordial, de dresser un portrait rigoureux des comportements altérés par la drogue et de procéder à une intégration globale des données existantes avant de passer aux autres étapes du processus de modélisation animale, soit l'établissement de correspondances avec le syndrome humain, la mise en parallèle des anomalies comportementales et neurochimiques induites par la drogue et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

La présente thèse s'inscrit dans une optique d'approfondissement, de raffinement et de précision des connaissances sur la symptomatologie reproductible avec le modèle PCP de la schizophrénie. Notre stratégie de recherche se démarque par l'utilisation de paradigmes

moins conventionnels et par l'intégration de conditions expérimentales et d'indices comportementaux discriminants au sein des tests traditionnellement employés en vue d'identifier les mécanismes précis affectés par la drogue. L'analyse des données recueillies permet de mieux définir le répertoire symptomatique induit par le PCP et de mettre en évidence de nouveaux comportements analogues au syndrome schizophrénique humain. Certains résultats surprenants et subtils issus de cette thèse nuancent les pistes interprétatives actuellement acceptées dans la communauté scientifique et commencent déjà à exercer un impact même si leur publication est récente.

La première section du document présente une revue critique sommaire de la symptomatologie associée à la schizophrénie, des modèles animaux et des hypothèses explicatives de la maladie, en mettant l'accent sur le modèle PCP. Une série de trois articles scientifiques rapportant les expériences réalisées au cours de la thèse est ensuite présentée sous forme de chapitres distincts. Une conclusion intégrative est exposée à la fin du document.

Profil symptomatique de la schizophrénie humaine

La modélisation animale de troubles neuropsychiatriques vise à reproduire des conduites pathologiques propres au syndrome comportemental humain. L'établissement de correspondances justes entre les anomalies induites chez l'animal et le profil clinique de la schizophrénie nécessite la connaissance des principaux regroupements de symptômes de la maladie. Trois dimensions sont historiquement associées à la schizophrénie: les symptômes positifs, négatifs et de désorganisation (e.g. Bilder, Mukherjee, Rieder, & Pandurangi, 1985; Liddle, 1987). Le patron de réponses de patients schizophrènes à des échelles cliniques telles la PANSS (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) suggère un regroupement différent, sous cinq catégories distinctes: les symptômes négatifs comme l'affect émoussé

et le retrait social; l'excitation avec ses composantes d'hostilité et d'impulsivité; les symptômes anxiodépressifs incluant les sentiments de culpabilité; les symptômes positifs dont les plus courants sont les délires et les hallucinations; et les déficits cognitifs et de désorganisation qui affectent la pensée conceptuelle et abstraite (Lancon, Aghababian, Llorca, & Auquier, 1998; Lindenmayer, Bernstein-Hyman, Grochowski, & Bark, 1995; Lykouras et al., 2000). Une partie de la population schizophrène non médicamentée présente également des signes neurologiques légers et des problèmes de coordination et de mise en séquence des mouvements (Boks, Russo, Knegtering, & van den Bosch, 2000; Wolff & O'Driscoll, 1999).

Conceptions actuelles des symptômes schizophréniques

Les théories sur l'origine, l'évolution et le maintien des symptômes de la schizophrénie sont nombreuses et parfois divergentes. L'hétérogénéité des manifestations cliniques accentue probablement cette disparité dans la description et la compréhension même de la maladie. Une des conceptions dominantes actuelles considère les déficits cognitifs tels les problèmes de planification, de perception, d'attention et de mémoire au cœur de l'apparition et de l'évolution des symptômes de la schizophrénie (Elvevag & Goldberg, 2000; Frith, 1992). Ces troubles joueraient, entre autres, un rôle déterminant dans l'incapacité des patients à fonctionner en société et dans la chronicité de la maladie (Moghaddam & Jackson, 2003). Les dysfonctions émotionnelles définissent aussi le profil évolutif des patients schizophrènes. L'expression et la perception des émotions sont déficitaires, particulièrement chez les patients présentant des symptômes négatifs (Edwards, Jackson, & Pattison, 2002; Kring & Neale, 1996), alors que l'expérience émotionnelle précédant ou accompagnant les épisodes psychotiques est exagérée (Delespaul, deVries, & van Os, 2002; Freeman, Garety, & Kuipers, 2001). Les anomalies émotionnelles pourraient

jouer un rôle plus important que les troubles cognitifs dans l'étiologie de la maladie (Aleman & Kahn, 2005). La motivation, considérée comme sous-jacente ou consécutive aux troubles émotionnels (Berridge, 2004), modulerait également plusieurs symptômes schizophréniques (Barch, 2005). Les divergences dans la conception des symptômes de la schizophrénie contribuent à complexifier l'identification des circuits neurobiologiques et des systèmes neurochimiques impliqués dans ce trouble. Une connaissance rigoureuse des processus neuraux impliqués dans les différents symptômes s'avère toutefois cruciale afin de développer des nouveaux médicaments plus efficaces dans le traitement de la maladie.

Modèles animaux de la schizophrénie

L'utilisation de modèles animaux constitue une méthode privilégiée dans l'étude des substrats neurobiologiques qu'on croit impliqués dans l'apparition et l'évolution des symptômes de la schizophrénie. Dans ces recherches, les manipulations expérimentales engendrent, directement ou de façon différée, des changements pathologiques du comportement chez l'animal analogues aux symptômes de la maladie. À l'heure actuelle, les modèles les plus utilisés se basent sur la production de lésions cérébrales, la perturbation de l'environnement et l'administration de substances pharmacologiques créant un déséquilibre dans la transmission de neurotransmetteurs spécifiques.

Modèles lésionnels

Le modèle lésionnel adulte consiste à léser sélectivement, chez l'animal dont le développement cérébral est achevé, certaines régions corticales (e.g. cortex préfrontal) ou sous-corticales (e.g. hippocampe) qui joueraient un rôle dans la schizophrénie. Le but poursuivi est de produire un syndrome compatible avec la symptomatologie de la maladie et de vérifier si une atteinte cérébrale sélective est reliée à un phénotype comportemental particulier (voir Marcotte, Pearson, & Srivastava, 2001). Le modèle de lésions néonatales, quant à lui,

consiste à produire des lésions sous-corticales (e.g. hippocampe ventral, amygdale) chez le raton d'une semaine dont le développement cérébral est équivalent à celui observé au deuxième trimestre de la gestation chez l'humain. Cette fois, l'objectif est de provoquer des altérations du développement neurologique susceptibles de produire, ultérieurement, un syndrome similaire à celui de la schizophrénie (Lipska, Halim, Segal, & Weinberger, 2002; Lipska, Jaskiw, & Weinberger, 1993). L'avantage principal de ce modèle est que les anomalies comportementales sont, comme chez l'humain, différées et surviennent longtemps après le dommage qui les a induits (Lipska et al., 2002; Lipska et al., 1993).

Modèles environnementaux

Les modèles environnementaux consistent à perturber l'environnement du fœtus ou de l'animal en très bas âge en vue d'interférer avec le développement cérébral normal et d'engendrer des anomalies comportementales et neurobiologiques chez l'animal adulte. Pendant la gestation, l'injection d'un virus ou d'une substance provoquant une réaction identique à une infection virale engendre une réponse immunitaire chez la mère (Meyer, Feldon, Schedlowski, & Yee, 2005; Ozawa et al., 2006; Shi, Fatemi, Sidwell, & Patterson, 2003). Au cours du développement postnatal, l'animal est manipulé, privé de la présence maternelle ou de contacts sociaux (Ellenbroek & Cools, 2002; Weiss & Feldon, 2001). Comme les lésions néonatales, les modèles environnementaux rendent compte de l'aspect neurodéveloppemental de la schizophrénie. De plus, les manipulations de l'environnement sont non invasives ce qui permet l'examen des systèmes neurobiologiques affectés en l'absence d'effets lésionnels ou pharmacologiques masquants (Weiss & Feldon, 2001).

Modèles pharmacologiques

Le modèle pharmacologique est basé sur l'administration de drogues psychotomimétiques qui agissent sur différents systèmes de neurotransmission (Geyer,

1998; Jentsch & Roth, 1999; Morris, Cochran, & Pratt, 2005; Noda, Yamada, Furukawa, & Nabeshima, 1995). L'objectif visé est de mettre en parallèle les anomalies comportementales et neurochimiques provoquées par la drogue afin de mettre ultérieurement au point des nouveaux médicaments agissant plus efficacement sur les systèmes de neurotransmission atteints et soulageant les symptômes produits (Jentsch & Roth, 1999; Marcotte et al., 2001). L'avantage de ce modèle, comparativement aux modèles lésionnels et environnementaux, est que l'administration systémique de l'agent pharmacologique produit une atteinte cérébrale plus étendue. Des données post-mortem et de neuroimagerie fonctionnelle indiquent en effet que les anomalies structurales et neurochimiques chez les personnes souffrant de schizophrénie ne semblent pas restreintes à une structure précise ou à quelques structures reliées en circuit. Elles sont plutôt associées à un grand nombre de régions corticales et sous-corticales (Zakzanis, Poulin, Hansen, & Jolic, 2000). Les modèles pharmacologiques sont utilisés majoritairement avec des animaux dont le développement cérébral a atteint la maturité. Quelques études évaluent aussi les effets de l'exposition néonatale à certaines substances (Andersen & Pouzet, 2004; Sircar, 2003).

Plusieurs observations cliniques suggèrent qu'un déséquilibre dans la neurotransmission de la dopamine et du glutamate serait à l'origine d'une partie importante des symptômes schizophréniques. Pour cette raison, la plupart des modèles pharmacologiques utilisent des drogues qui interviennent au niveau de la transmission dopaminergique et glutamatergique.

Modèle dopaminergique de la schizophrénie

La version initiale de l'hypothèse dopaminergique, introduite par Carlson & Linqvist (1963), propose que les symptômes positifs de la maladie découlent d'une activité anormalement élevée de la dopamine dans les régions mésolimbiques et mésocorticales,

particulièrement dans les récepteurs de la famille D2 (Sedvall & Farde, 1995). Deux observations cliniques appuient cette hypothèse: (1) l'apparition de symptômes psychotiques chez des consommateurs chroniques de l'amphétamine, un agoniste indirect des récepteurs dopaminergiques (Owen & Simpson, 1995) et (2) l'efficacité des neuroleptiques typiques, pour la plupart des antagonistes aux récepteurs de la famille D2, dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie (Creese, Burt, & Snyder, 1976; Seeman, Lee, Chau-Wong, & Wong, 1976). Des versions révisées de ce modèle (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991; Laruelle, Abi-Dargham, Gil, Kegeles, & Innis, 1999; Moore, West, & Grace, 1999; Weinberger, 1987) stipulent que les symptômes positifs proviennent d'une hyperactivité dopaminergique dans les régions sous-corticales, toujours au niveau des récepteurs de la famille D2 (Laruelle, 1998; Laruelle et al., 1997), alors que les symptômes négatifs et les déficits cognitifs résultent d'une hypoactivité dopaminergique dans le cortex préfrontal, principalement via les récepteurs de la famille D1 (Okubo, Suhara, Sudo, & Toru, 1997). En plus des anomalies dans les régions mésocorticales et mésolimbiques, il y aurait aussi une altération des voies dopaminergiques nigrostriatales (Joyce & Gurevich, 1999) qui serait responsable des problèmes moteurs observés chez les patients schizophrènes (Boks et al., 2000; Wolff & O'Driscoll, 1999).

Des données recueillies chez le modèle animal appuient la possibilité qu'une activité anormalement élevée de la dopamine soit associée aux symptômes positifs de la schizophrénie. L'administration d'agonistes indirects de la dopamine, comme l'amphétamine, provoque chez le rat des perturbations comportementales qui sont considérées analogues aux symptômes positifs humains. L'infusion continue d'une dose quotidienne de 4.2, 8.4, ou 17 mg/kg pendant 6 ou 7 jours augmente l'activité locomotrice (Sams-Dodd, 1998) alors que l'administration de 3 injections hebdomadaires de 1 à 3

mg/kg pendant 3 semaines sensibilise la réponse locomotrice aux effets des psychostimulants et provoque un déficit dans l'inhibition du sursaut jusqu'à 65 jours après la fin du traitement (Tenn, Kapur & Fletcher, 2005).

Plusieurs données suggèrent que la dopamine n'est pas le seul neurotransmetteur jouant un rôle dans le développement et le maintien des symptômes de la schizophrénie: (1) les antagonistes de la dopamine ne contrôlent pas efficacement les symptômes positifs de la maladie chez certains patients (Carlsson, 1995); (2) aucun neuroleptique actuel, agissant ou non sur la transmission dopaminergique, ne soulage tous les symptômes de la schizophrénie, particulièrement les symptômes négatifs, les déficits cognitifs et les dysfonctions émotionnelles (Breier et al., 1999; Chakos et al. 2001); et (3) la clozapine, un neuroleptique atypique (i.e. efficace pour atténuer les symptômes psychotiques résistants aux autres traitements mais dont les effets pyramidaux sont moins prononcés), exerce un effet thérapeutique probant malgré un faible taux d'occupation des récepteurs de la famille D2 (Farde et al., 1992; Kapur, Zipursky, & Remington, 1999). De façon similaire, l'administration de l'amphétamine chez l'animal ne reproduit pas tous les symptômes de la schizophrénie, en particulier les symptômes négatifs (Javitt & Zukin, 1991).

Modèle glutamatergique de la schizophrénie

Le glutamate est l'un des neurotransmetteurs qui, en plus de la dopamine, jouerait un rôle important dans l'étiologie de la schizophrénie. Une hypoactivité du glutamate au niveau des récepteurs ionotropiques du sous-type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) modulerait un ensemble plus complet de manifestations schizophréniques, incluant les symptômes négatifs et cognitifs de la maladie. Plusieurs données cliniques appuient cette hypothèse. L'inhibition des récepteurs NMDA par des antagonistes non compétitifs tels le PCP et la kétamine provoque l'apparition de symptômes psychotiques, moteurs, émotionnels et

cognitifs chez une partie de la population (Adler, Goldberg, Malhotra, Pickar, & Breier, 1998; Aniline & Pitts, 1982; Bakker & Amini, 1961; Breier, Malhotra, Pinals, Weisenfeld, & Pickar, 1997; Carlin, Grant, Adams, & Reed, 1979; Cosgrove & Newell, 1991; Davies & Beech, 1960; De Angelis & Goldstein, 1978; Goldstein, Levy & Prichep, 1979; Greifenstein et al., 1958; Krystal et al., 1994; Luby et al., 1959; Malhotra et al., 1996) et exacerbe les symptômes positifs chez les patients schizophrènes (Itil, Keskiner, Kiremitci, & Holden, 1967). Les concentrations de glutamate dans le cortex préfrontal et l'hippocampe sont plus faibles chez les personnes souffrant de schizophrénie que chez des individus normaux (Kim, Kornhuber, Schmid-Burgk, & Holzmuller, 1980; Tsai et al., 1995; Tsai et al., 1998) et les récepteurs du glutamate dans le cortex préfrontal, le thalamus et le lobe temporal sont moins nombreux (Meador-Woodruff & Healy, 2000). Des irrégularités dans la transmission du glutamate semblent contribuer à l'établissement et au maintien de connexions synaptiques anormales chez les patients au cours du développement cérébral (Friston & Frith, 1995; Lewis & Lieberman, 2000) ou dans le cadre d'un processus de neurodégénérescence excitotoxique possiblement relié à la maladie (Olney, Newcomer, & Farber, 1999). L'administration de doses élevées de glycine, un agoniste endogène des récepteurs NMDA, en combinaison avec des neuroleptiques typiques améliore les symptômes négatifs et certaines fonctions cognitives chez les personnes schizophrènes (Heresco-Levy et al., 1996; Heresco-Levy et al., 1999; Javitt, Zylberman, Zukin, Heresco-Levy, & Lindenmayer, 1994; Tsai et al., 1998). Plusieurs gènes de susceptibilité de la maladie participent à la régulation de la transmission du glutamate via les récepteurs NMDA (Harrison & Owen, 2003; Harrison & Weinberger, 2005).

Chez le modèle animal, l'administration d'antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA, tels la dizocilpine (MK-801), la kétamine et le PCP, permet d'induire un syndrome

plus représentatif de la diversité des manifestations cliniques de la schizophrénie humaine comparativement aux agonistes indirects de la dopamine, qui reproduisent essentiellement les symptômes positifs de la maladie (Becker & Grecksch, 2004; Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999; Moghaddam & Jackson, 2003; Rujescu et al., 2006). Le PCP semble plus efficace que la dizocilpine et la kétamine pour modéliser chez l'animal un éventail varié de symptômes schizophréniques (positifs, négatifs et cognitifs) et pour moduler les systèmes de neurotransmission qu'on croit impliqués dans la maladie (dopamine et glutamate): les anomalies induites sont plus représentatives du syndrome humain et plus robustes (Jentsch & Roth, 1999; Moghaddam & Jackson, 2003; Morris et al., 2005). L'utilisation du PCP chez le modèle animal est donc compatible avec les hypothèses dopaminergiques et glutamatergiques de la schizophrénie ainsi qu'avec l'existence d'une modulation réciproque de ces deux systèmes dans la maladie (e.g. Jentsch, Elsworth, Redmond, & Roth, 1997; Jentsch & Roth, 1999; Jentsch, Taylor, & Roth, 1998; Jentsch, Tran, Le, Youngren, & Roth, 1997; Noda, Kamei, Mamiya, Furukawa, & Nabeshima, 2000; Noda et al., 1995).

Modèle PCP de la schizophrénie.

L'efficacité du PCP dans la modélisation du syndrome schizophrénique semble optimale lorsque la drogue est administrée de façon systémique et répétitive. Le modèle sous-chronique répété, introduit par Noda et al. (1995) et Jentsch et al. (1997), consiste à administrer une injection quotidienne de 10 mg/kg PCP pendant 14 jours consécutifs chez la souris (Noda et al., 1995) ou deux injections quotidiennes de 5 mg/kg pendant 7 jours consécutifs chez le rat (Jentsch et al., 1997) et à évaluer les séquelles comportementales et neurochimiques lorsque les effets aigus de la drogue sont dissipés, une ou plusieurs journées après la fin du traitement. Ce régime d'administration du PCP et le moment choisi

pour évaluer les effets de la drogue permettent d'observer chez l'animal un ensemble de comportements dysfonctionnels s'apparentant davantage aux diverses caractéristiques du syndrome humain comparativement aux observations réalisées suite à une dose unique de la drogue et/ou immédiatement après son administration, qui mettent en évidence la présence de symptômes positifs essentiellement. L'administration de neuroleptiques reconnus pour traiter efficacement les symptômes humains de la schizophrénie parviennent d'ailleurs à normaliser les dysfonctions comportementales et les anomalies neurochimiques induites par le régime sous-chronique d'administration du PCP (Elsworth, Jentsch, Morrow, Redmond, & Roth, 2007; Noda et al., 1995). La reproduction de déficits cognitifs et d'une sensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants et de stressseurs après un traitement sous-chronique répété au PCP constituerait, selon certains auteurs, les meilleurs modèles pharmacologiques de la schizophrénie (Castner, Goldman-Rakic, & Williams, 2004; Murray, 2002).

L'exposition sous-chronique au PCP chez le rat entraîne des déficits cognitifs analogues au syndrome d'hypofrontalité des patients schizophrènes: 7 jours après la fin d'un traitement au moyen de deux injections quotidiennes de 2 ou 5 mg/kg de PCP pendant 7 jours consécutifs, la performance aux tâches d'inhibition de réponses conditionnées (Abdul-Monim, Reynolds, & Neill, 2006; Jentsch & Taylor, 2001) et d'alternance spontanée (Jentsch, Tran et al., 1997) est déficitaire. Ces dysfonctions cognitives seraient associées à une diminution de l'utilisation de la dopamine, plus précisément à une diminution du ratio DOPAC (métabolite de la dopamine)/dopamine, dans le cortex préfrontal (Jentsch, Elsworth, et al., 1997; Jentsch, Tran et al., 1997). La capacité du PCP à engendrer des déficits cognitifs chez le rat n'est pas confirmée par toutes les recherches. La discrimination de dimensions perceptives est intacte 20 h (Deschênes, Goulet, & Doré,

2006) et un mois (Fletcher, Tenn, Rizos, Lovic, & Kapur, 2005) après la cessation d'une injection quotidienne de 10 mg/kg de PCP pendant 33 jours ou de 3 injections hebdomadaires de 3 mg/kg de PCP pendant 5 semaines, respectivement. La mémoire de l'ordre temporel (Marquis, Goulet, & Doré, 2003) et la performance à une tâche d'alternance spontanée (Stefani & Moghaddam, 2002) sont également préservées 20h après 15 injections quotidiennes de 10 mg/kg dans le cas de la mémoire de l'ordre et 9 jours après deux injections quotidiennes de 5 mg/kg pendant 5 jours pour l'alternance. Des données récentes suggèrent que la performance cognitive serait sensible aux effets dommageables du PCP lorsque les paramètres du test sollicitent l'élaboration de stratégies motrices d'alternance ou un contrôle cognitif sur la tâche à réaliser (Marquis, Audet, Doré, & Goulet, 2007).

La locomotion constitue la variable la plus sensible aux effets du PCP peu importe le dosage administré. Chez des rats préalablement soumis à un traitement sous-chronique au PCP, l'activité locomotrice normalement générée suite à l'exposition à des psychostimulants (Abekawa, Honda, Ito, Inoue, & Koyama, 2002; Balla, Koneru, Smiley, Sershen, & Javitt, 2001; Castellani & Adams, 1981; Fletcher et al., 2005; Hanania, Hillman, & Johnson, 1999; Jentsch et al., 1998; Johnson, Phillips, Wang, & Kevetter, 1998; Phillips, Wang, & Johnson, 2001; Sturgeon, Fessler, London, & Meltzer, 1982; Tenn et al., 2005; Xu & Domino, 1994) ou à des stressseurs (Jentsch et al., 1998) est systématiquement augmentée. À l'opposé, dans un contexte neutre, l'activité locomotrice chez le rat et la souris est réduite environ 20 h après une série d'injections quotidiennes de 7.5 à 10 mg/kg (Goulet, Peralta, Vinet, & Doré, 2002; Hori, Subramaniam, Srivastava, & Quirion, 2000; Mandillo, Rinaldi, Oliverio, & Mele, 2003). L'hyperlocomotion engendrée par le PCP semble reliée à des anomalies dopaminergiques et glutamatergiques dont une activité plus

élevée de la dopamine dans les régions mésolimbiques (Jentsch et al., 1998) et striatales (Balla et al., 2001) et une neurotransmission plus active du glutamate dans les récepteurs NMDA striataux (Hanania et al., 1999). L'administration répétée de PCP et de certains de ses analogues chez le rongeur occasionne une augmentation de la libération sous-corticale de la dopamine, particulièrement dans le nucleus accumbens (Deutch, Tam, Freeman, Bowers, & Roth, 1987; Jentsch, Elsworth et al., 1997), une augmentation de l'ARNm des récepteurs de la famille D1 et de la famille D2 dans les régions striatales (Healy & Meador-Woodruff, 1996) et une surexpression de sous-unités spécifiques des récepteurs NMDA (Hanania et al., 1999).

Les effets cognitifs et comportementaux d'un traitement sous-chronique au PCP ont été mesurés également chez le rat en bas âge. L'exposition à une dose de 8.7 mg/kg de PCP aux jours postnataux 7, 9 et 11 (Andersen & Pouzet, 2004) ou à une dose de 1 à 5 mg/kg de PCP aux jours 5 à 15 (Sircar, 2003) entraîne des déficits dans l'apprentissage de tâches spatiales chez le rat adolescent et adulte. Cependant, contrairement à l'administration de PCP chez le rat adulte, l'exposition à une dose de 1, 3 ou 5 mg/kg de PCP aux jours postnataux 5 à 15 n'affecte pas la sensibilisation locomotrice, ni la densité des récepteurs de la famille D2 dans les régions striatales (Sircar & Soliman, 2003); l'administration d'une dose de 10 mg/kg aux jours 7, 9 et 11 ne diminue pas non plus la motivation envers un renforcement alimentaire à l'âge adulte (Wiley & Compton, 2004). Ces observations suggèrent que l'emploi du modèle animal adulte est plus approprié pour reproduire un syndrome schizophrénique complet et pour induire des anomalies neurochimiques correspondant aux dysfonctions dopaminergique et glutamatergique proposées comme hypothèses explicatives de la pathologie.

Limites actuelles de la modélisation des symptômes de la schizophrénie chez l'animal

A l'heure actuelle, aucun modèle animal de la schizophrénie ne reproduit intégralement la pathologie humaine. L'hétérogénéité et la complexité des manifestations cliniques, la variabilité dans l'apparition et l'évolution des symptômes et l'existence de facteurs de susceptibilité environnementaux et génétiques expliquent en partie cette situation. Le syndrome comportemental engendré chez l'animal ne constitue pas non plus une forme endogène de la pathologie. Le développement et la reproduction d'animaux transgéniques présentant des caractéristiques propres à la schizophrénie humaine pourraient constituer une avenue prometteuse et conduire à une progéniture porteuse d'une forme plus naturelle et complète du trouble schizophrénique. Cependant, plusieurs étapes restent à franchir avant de créer un tel modèle animal, notamment une définition plus juste des comportements animaux analogues au syndrome humain.

La variété restreinte des paradigmes actuellement employés pour mesurer les fonctions déficientes limite la reproduction d'un échantillon diversifié de symptômes. Plusieurs variables dont la locomotion, l'inhibition du sursaut et certains aspects de la cognition ont été abondamment évalués et possèdent un potentiel reproductible très élevé chez les modèles animaux actuels de la schizophrénie. Cependant, des manifestations typiques du syndrome humain tels les déficits d'hygiène, la désorganisation comportementale et motrice, les dysfonctions émotionnelles et certains comportements anti-sociaux sont présentement sans analogues comportementaux définis. De plus, les variables couramment recueillies, comme la locomotion, sont peu spécifiques et les procédures d'enregistrement et d'analyse sont sommaires. Il faut donc, avant de mettre au point un phénotype comportemental naturel de la schizophrénie, parvenir à reproduire chez les modèles animaux actuels un ensemble de symptômes schizophréniques plus complet et plus

représentatif du syndrome humain: cette étape est également nécessaire à la poursuite des recherches fondamentales et thérapeutiques chez les modèles existants. Le développement de paradigmes plus discriminants permettra d'accroître la diversité des conduites pathologiques pouvant être reproduites chez l'animal et de distinguer les effets précis des manipulations expérimentales sur le comportement. Un tel effort s'impose pour nuancer les interprétations générales actuellement disponibles, relier plus justement les anomalies comportementales et neurobiologiques induites et favoriser le développement d'approches curatives plus efficaces dans le traitement des symptômes de la maladie.

Objectifs de la thèse et expériences proposées

La présente thèse affronte ces problèmes en utilisant le modèle PCP sous-chronique répété de la schizophrénie chez le rat. Malgré sa capacité à induire efficacement chez le rongeur l'apparition de dysfonctions correspondant aux symptômes schizophréniques, le PCP provoque des effets opposés sur certains comportements, notamment sur la locomotion. Les mécanismes sous-jacents ne sont toutefois pas identifiés et l'interprétation des anomalies locomotrices causées par la drogue demeure complexe et difficile. La présente thèse tente de mettre en évidence des analogues comportementaux plus spécifiques du syndrome humain chez l'animal mais en plus, elle vise à interpréter de façon plus nuancée les dysfonctions causées par le PCP.

Comme mentionné précédemment, les troubles émotionnels semblent cruciaux dans l'émergence, le développement et le maintien des symptômes de la schizophrénie chez l'humain (e.g. Aleman & Kahn, 2005). La motivation participerait également à la modulation de certains symptômes de la maladie (Barch, 2005). Dans cette optique, la possibilité d'une altération des fonctions émotionnelles et motivationnelles, sous-jacentes aux problèmes locomoteurs induits par le PCP chez le modèle animal, s'avère intéressante.

L'approche évaluative adoptée dans la thèse met donc en jeu des situations expérimentales nouvelles, utilisant des paradigmes moins conventionnels ou intégrant des conditions supplémentaires et des mesures discriminatives au sein de tests standards, afin d'évaluer les répercussions du PCP sur des comportements sensibles au stress ou à l'anxiété et sur la motivation. Les deux premiers articles décrivent une série d'expériences vérifiant les effets du PCP sur des fonctions émotionnelles, motivationnelles et motrices précises possiblement impliquées dans l'hyperlocomotion et l'hypolocomotion induites par la drogue. Afin de permettre la comparaison directe des données, ces expériences utilisent un dosage identique de PCP et une période de sevrage similaire après l'exposition à la drogue. Dans le troisième article, les effets du PCP sont examinés dans des tests d'anxiété pour mieux délimiter l'impact de la drogue sur les émotions: le régime d'administration de la drogue et la durée du sevrage sont conformes à une procédure couramment utilisée dans la littérature.

L'expression anormalement élevée de comportements locomoteurs suite à une exposition à des psychostimulants ou à des stressseurs chez des rats préalablement traités au PCP est généralement interprétée en termes de réactivité amplifiée au stress et mise en parallèle avec les symptômes positifs de la schizophrénie humaine (Jentsch et al., 1998). Il est aussi possible que l'hyperlocomotion résulte de problèmes moteurs. Une façon intéressante d'examiner les effets conjoints du PCP sur la sensibilité au stress et la motricité est le paradigme de toilettage. Chez les rongeurs, le toilettage est exprimé spontanément après l'exposition à des situations nouvelles, excitantes ou stressantes (Inglis & Moghaddam, 1999; Jolles, Rompa-Barendregt, & Gispen, 1979; Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005; Windle et al., 1997) et l'agencement séquentiel des comportements de toilettage est sensible au stress et à l'anxiété (Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005). Les expériences rapportées dans le premier article évaluent les effets du PCP sur l'expression et

l'organisation du toilettage lorsque le comportement est induit par des stimuli stressants ou appétitifs: une condition nécessitant le soin du pelage et la gestion du stress (Condition Eau: administration de jets d'eau successifs) et deux autres sollicitant soit la gestion du stress (Condition Son: exposition à un son fort), soit le soin du pelage (Condition Nourriture: consommation de nourriture appétissante mais salissante).

L'expression réduite de comportements locomoteurs générés en contexte neutre suite à l'administration de PCP est habituellement expliquée par une diminution de la motivation et comparée aux symptômes négatifs de la maladie (Hori et al., 2000; Noda et al., 1995).

Encore une fois, il est plausible que l'hypolocomotion découle de problèmes moteurs.

L'introduction d'un stimulus dans l'environnement augmente l'activité locomotrice chez le rongeur (Acquas, Wilson, & Fibiger, 1996): l'absence de stimulation environnementale pourrait donc également expliquer le faible niveau d'activité. Les expériences comprises dans le deuxième article mesurent les effets du PCP sur l'activité locomotrice en l'absence ou en présence d'un son fort périodique, sur la coordination motrice à l'aide du rotarod et sur la rapidité à se déplacer en présence de motivateurs spécifiques.

Des rats injectés quotidiennement au PCP sont hyperréactifs lorsqu'ils sont introduits dans un nouvel environnement et soumis à un stress d'injection après un sevrage de 7 jours (Jentsch et al., 1998). La sensibilité augmentée au stress induite par le PCP suggère que les fonctions émotionnelles sont perturbées chez les rats exposés à la drogue. Un troisième article vérifie les effets du PCP dans des paradigmes mesurant de façon spécifique l'anxiété, soit la cage clarté/noirceur et l'exposition à une odeur de prédateur. Les données obtenues permettront de mieux cibler les effets du PCP sur les fonctions émotionnelles.

Au cours des dernières décennies, plusieurs expériences ont mesuré les effets du PCP chez le modèle animal. Cependant, peu d'indications sont généralement fournies quant aux

mécanismes précisément altérés par la drogue et responsables des anomalies comportementales mises en évidence dans les paradigmes utilisés. Les interprétations quant aux fonctions déficientes demeurent donc vagues et imprécises. À notre connaissance, aucune démarche n'a été entreprise en vue de distinguer ces mécanismes et de détailler les interprétations sur les effets de la drogue. De plus, peu de recherches ont vérifié les effets d'un traitement répété au PCP sur la sensibilité au stress et l'anxiété, l'organisation séquentielle des mouvements et la motivation, mécanismes qui sont pourtant affectés chez les patients schizophrènes et qui contribuent à diminuer leur qualité de vie. L'investigation des effets du PCP sur les réponses normalement produites en réponse au stress comme le toilettage, la locomotion et l'anxiété et sur l'organisation séquentielle constitue donc un apport supplémentaire intéressant pour les recherches ultérieures sur l'impact de cette drogue chez le modèle animal. L'obtention de résultats concluants permettra d'élargir l'éventail des comportements qui peuvent être modélisés par le PCP et d'établir ultérieurement un parallèle avec la susceptibilité accrue à l'anxiété et au stress, les déficits de motivation et les symptômes de désorganisation observés dans plusieurs pathologies, dont la schizophrénie. Dans un contexte où les émotions sont de plus en plus considérées comme centrales dans la maladie, il est primordial de bien identifier les réactions émotives qui, chez l'animal, sont altérées par la drogue afin d'orienter les recherches thérapeutiques futures sur cet aspect.

Les prochaines sections de la thèse présentent les trois articles rédigés en lien avec les expériences réalisées, dans des chapitres séparés, ainsi qu'une discussion intégrative présentée à la toute fin du document.

CHAPITRE 2

Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats

Research report

Marie-Claude Audet ^{a, b}, Sonia Goulet ^{a, b, *}, and François Y. Doré ^{a, b}

^a École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada

^b Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Behavioural Brain Research (2006), 167(1): 103-110

Résumé

Le toilettage chez le rongeur est stéréotypé et séquentiel. Il survient naturellement après un événement excitant, nouveau ou stressant. L'expression et l'organisation du toilettage sont évaluées dans des conditions stressantes et appétitives chez des rats mâles Long Evans traités avec 10 mg/kg de phencyclidine (PCP) pendant 15 jours. Environ 20 h après la 1^{re}, la 8^e et/ou la 15^e injection, le toilettage est induit avec des jets d'eau, un son fort périodique ou de la nourriture salissante. Les comportements produits pendant les secondes ou les minutes suivantes sont enregistrés sur bande vidéo et codifiés manuellement. Le PCP amplifie le toilettage dans toutes les conditions mais désorganise les séquences de toilettage seulement suite à l'exposition aux jets d'eau. Le PCP augmente donc le toilettage de façon indifférenciée. Cependant, le comportement doit exercer à la fois la fonction d'hygiène et de gestion du stress pour que la syntaxe devienne désorganisée suite à l'exposition à la drogue. Ces résultats suggèrent que l'examen détaillé de l'expression et l'organisation du toilettage constitue un outil approprié pour mesurer la sensibilisation comportementale au stress et les fonctions motrices chez les modèles animaux de troubles neuropsychiatriques comme la schizophrénie.

Abstract

Self-grooming in rodents is stereotypically sequenced and naturally occurs after arousal, novelty or stress. Grooming expression and syntax resulting from stressful and appetitive conditions were assessed in male Long Evans rats treated daily with 10 mg/kg of phencyclidine (PCP) for 15 days. Approximately 20 hours after the 1st, the 8th, and/or the 15th injection, grooming was induced with water sprays, a loud sound, or smearing food. Behaviors expressed during the seconds or minutes that followed induction were videotaped and codified. Results showed that subchronic treatment with PCP amplified the grooming response in all stressful and appetitive conditions, but provoked a disorganization of grooming sequences only under the stressful, water condition. Thus, PCP enhanced grooming expression indiscriminately. However, this behavior had to serve both hygienic and stress managing purposes in order for chain sequencing to become disorganized as a consequence of drug treatment. These results suggest that the detailed examination of grooming expression and organization is an appropriate tool to measure stress-induced behavioral sensitization and motor functions in animal models of neuropsychiatric disorders such as schizophrenia.

In animal models, repeated subchronic administration of the noncompetitive NMDA receptor antagonist phencyclidine (PCP) induces behavioral dysfunctions congruent with some of the clinical symptoms of human schizophrenia (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999). Among the most replicated effects of PCP exposure in rats is behavioral sensitization which results in increased locomotion in response to amphetamine (Balla, Koneru, Smiley, Sershen, & Javitt, 2001; Jentsch, Taylor, & Roth, 1998), NMDA antagonists (Abekawa, Honda, Ito, Inoue, & Koyama, 2002a, 2002b; Hanania, Hillman, & Johnson, 1999; Johnson, Phillips, Wang, & Kevetter, 1998; Phillips, Wang, & Johnson, 2001; Xu & Domino, 1994), or stress (Jentsch et al., 1998). Sensitization paradigms usually measure stereotypy as well (Abekawa et al., 2002b; Xu & Domino, 1994) since both behaviors tend to increase under the action of psychostimulants (Adams & Moghaddam, 1998; Xu & Domino, 1994) and stress (Inglis & Moghaddam, 1999). Locomotion and stereotypy can be quantified as the number of photobeam interruptions in automated activity chambers (Hanania et al., 1999; Jentsch et al., 1998; Johnson et al., 1998; Phillips et al., 2001). However, analyses of beam counts, without additional information on the animal's state, cannot readily distinguish between pathological expression of stress-related behaviors (over-alertness to novelty or stress) or motor abnormalities (non purposeful hyperlocomotion or stereotypy due to a motor dysfunction). Grooming constitutes a less conventional paradigm which, under appropriate testing conditions, could serve in the assessment of behavioral reactivity to novelty and stress (Jolles, Rompa-Barendregt, & Gispen, 1979; Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005) as well as motor functions (Berridge, Fentress, & Parr, 1987).

Grooming is an innate stereotyped behavior found in most animal species (Spruijt, van Hooff, & Gispen, 1992). In addition to its primary biological function of caring for the

body surface, grooming in rodents has been associated with a de-arousal process that develops once activating or stressful events have ceased or during habituation to such events (Spruijt et al., 1992). In rats, grooming spontaneously occurs after feeding, social or sexual encounters, and exploratory behaviors (Spruijt et al., 1992). Exposure to novelty and stress also triggers grooming (Inglis & Moghaddam, 1999; Jolles et al., 1979; Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005; Windle et al., 1997).

Grooming actions in rodents follow sequential patterns governed by endogenous syntax rules (Berridge, 1990; Berridge et al., 1987; Colonnese, Stallman, & Berridge, 1996). In rats, the “syntactic chain” represents the most predictable and stereotyped grooming pattern. It consists of a cephalocaudal progression of 15 to 25 forelimb stroke and body lick components linked together into sequences of four distinct phases occurring spontaneously during normal grooming episodes (Berridge, 1990; Berridge et al., 1987). For a detailed visual representation of rodent’s grooming patterning, refer to (Berridge, 1990; Berridge et al., 1987). Because of its typical organization, grooming could help in the assessment of postural and motor components, and of behavioral sequencing as well.

Studies on rats showed that the amount of stress-induced grooming was not directly related to the intensity of stressors (Kalueff & Tuohimaa, 2004; van Erp, Kruk, Meelis, & Willekens-Bramer, 1994), but grooming syntax was (Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005). Two conditions known to elicit stress-related grooming are the invasive water sprays method aimed at the animal’s body (Berridge et al., 1987; Kalueff & Tuohimaa, 2004; van Erp et al., 1994), and the noise stress paradigm which consists in submitting the rat to a loud sound that is aversive but represents a less direct threat to physical integrity (Windle et al., 1997). Another plausible way to elicit grooming is by exposure to appetitive food that

adheres to the fur (sticky, greasy food). Such procedure is thought to diminish artificial arousing and anxiety, thus unveiling more purely hygienic components that are likely to differ from stress-induced grooming.

To date, no published study examined the effects of repetitive subchronic exposures to PCP in sensitization paradigms using grooming or in any other situation requiring behavioral sequencing. The aim of the current experiment was to investigate in rats the effects of daily treatment with PCP on the proportion of time engaged in grooming, the number of grooming chains initiated, and the proportion of complete, syntactically accurate chains. Grooming was studied under two stress- and one appetitive-inducing conditions: invasive stress (water condition), non invasive stress (sound condition), and food consumption (food condition). Because long-term exposure to PCP was shown to potentiate stress-induced locomotor response in rats (Jentsch et al., 1998), enhanced expression of grooming should be observed in both stress-inducing, water and sound conditions in the experimental group, regardless of the intensity of stressors (van Erp et al., 1994). At this point, however, no clear prediction can be formulated regarding possible group differences in the expression of grooming under the appetitive, food condition. As for PCP's effects on the organization of grooming actions into chains, these have not yet been documented.

Materials and Methods

Animals

Seventy-four experimentally naive male Long Evans rats (Charles River Laboratories, St. Constant, Québec, Canada) weighing 180-200g at the beginning of the experiment, were used as subjects (water condition=32 rats; sound condition=20 rats; food condition=22 rats). Animals were housed individually and exposed to a controlled 12-12 hr light-dark cycle (lights on from 8:00 am to 8:00 pm); grooming was recorded during the light phase.

Water was available ad libitum. Rats under the food condition were familiarized with the eliciting stimulus prior to and during testing: 5 ml of peanut butter was added to the daily diet. Daily access to pellets was restricted to maintain rats at 85% or more of their free-feeding weight and accommodate concomitant cognitive testing using food reinforcers (rats in the water condition; data not reported here) or prompt peanut butter consumption (rats in the food condition). Experiments were approved by the Comité de protection des animaux de l'Université Laval (CPAUL) in accordance with the guidelines of the Canadian Council for Animal Care.

Drug treatment

Half of the rats within each condition received intraperitoneal (i.p.) injections of phencyclidine hydrochloride (Bureau of Drug Surveillance, Health Canada; 10mg/ml of distilled water/kg) for 15 consecutive days. The other half received identical treatment with sterile saline vehicle (NaCl 0.9%; 10ml/kg). A similar dose regimen was successfully shown to trigger schizophrenic-like manifestations in rats (Jentsch, Tran, Le, Youngren, & Roth, 1997). Injections were given after behavioral testing was completed for all animals, between 3:00 and 5:00 pm. Rats were then returned to their individual housing cages; thick layers of cushioned paper covered the floor of the cages to prevent self-inflicted injuries during the early acute effects of PCP.

Behavioral testing

Water condition.

Grooming was assessed approximately 20 hours (between 18 to 22 hours) after the 1st, the 8th, and the 15th injections of PCP or saline. This temporal interval between drug injection and behavioral testing allowed for the assessment of cumulative drug effects on behaviors while the acute effects of PCP are completely dissipated (Jentsch et al., 1997): indeed, the

neurochemical imbalance that follows PCP exposure is eliminated 20 hours after injection (Proksch, Gentry, & Owens, 2000; Wessinger & Owens, 1991). Testing took place in the animal's housing cage but, to limit noise and distraction, the housing cage was displaced from the animal area to a testing room. Tap water kept at room temperature was sprayed (about 15 consecutive jets delivered with a spray bottle) at the rat's face and body to elicit grooming. Behaviors were videotaped for 15 min using a camera fixed vertically above a wire net blocking the top portion of the cages.

Sound condition.

Grooming was studied in a Skinner box (Appendix A) using a noise stress procedure adapted from Acquas, Wilson & Fibiger (1996). The Skinner box, 30 cm³ (Coulbourn Instruments, Model E10-18), consisted of two metal and two transparent acrylic walls, one serving as a door, a metal ceiling, and a stainless steel rods floor. The box was enclosed in a sound-attenuating, ventilated chamber (Coulbourn Instruments, Model E10-23), illuminated with a dim light fixed on the back wall of the chamber. A speaker located on one side wall was used to generate sounds controlled by Winline software (Version 1.0, Coulbourn Instruments). Around 20 hours after the 1st and the 8th injections of PCP or saline, rats were placed individually in the Skinner box for 40 min to familiarize with the environment. A test session was administered approximately 20 hours after the 15th injection. It consisted of a 15-min testing segment during which a continuous sound (1000 Hz, 70 dB, 10 s) was presented at the beginning of each minute, totalizing 15 auditory stimulations. Grooming behaviors produced during the 50 s that followed immediately each presentation of the sound were videotaped with a camera mounted on a tripod in front of the apparatus. The door of the attenuating chamber remained open throughout the experiment to allow video recording of the animal inside the box.

Food condition.

Grooming was evaluated approximately 20 hours after the 1st, the 8th, and the 15th injections of PCP or saline. At the beginning of each session, a stick coated with peanut butter was inserted for 2 or 3 min into individual housing cages that had been relocated from the animal area to a testing room. A pilot study carried out in our laboratory showed a tendency for rats to grab the stick with their forepaws while consuming the peanut butter, consequently adhering to their fur, nose, and vibrissae and eliciting face and body cleaning. After withdrawal of the stick, behaviors were videotaped during 15 min.

Data scoring

Videotapes were codified frame by frame at one-tenth of the actual speed using Coder2 software (Kappas, 1995). Two trained observers, one unaware of drug conditions, scored 25% and 100% of recorded behaviors, respectively, using a choreographic grooming notation system (Berridge et al., 1987). Inter-rater reliability between the two observers on measures of time spent grooming in all three conditions, and on numbers of chains initiated and percents of chains completed in the water and food conditions ranged from .76 to .92 (Kendall's coefficient of concordance or *W*).

Percentage of time spent grooming.

Typically, normal rats display syntactic chains of four well-ordered phases along with non sequential grooming (Berridge et al., 1987). The total amount of time spent grooming included the cumulative duration of any type of grooming behaviors, sequential and non sequential, generated during the 15-min or the 50-s test sessions. This measure was expressed as a percentage of the total test session: (total time engaged in grooming (s)/900s or 50s) \times 100.

Number of initiated grooming chains.

The total number of initiated grooming chains regrouped all episodes where a full Phase I (five to nine rapid forepaw strokes tracing tight elliptical trajectories around the tip of the nose, bilaterally) was followed immediately by either Phase II (one unilateral or two to four asymmetrical bilateral strokes over the lower half of the face and up to the eye level), or Phase III (large strokes over the ears performed with both paws symmetrically) (Berridge et al., 1987; Berridge & Whishaw, 1992; Cromwell & Berridge, 1996; Cromwell, Berridge, Drago, & Levine, 1998). Complete grooming chains all ended with Phase IV (postural shift where the rat bends forward to lick the ventrolateral torso or flank) (Berridge et al., 1987; Berridge & Whishaw, 1992; Cromwell & Berridge, 1996; Cromwell et al., 1998). Because some rats in the water condition (saline-treated rats: 4.0%; PCP-treated rats: 13.2%) produced sequential bouts that were not beginning by a full Phase I while comprising well-ordered Phases II, III, and IV, we also included these “syntactic-like” grooming chains for subsequent analyses.

Percentage of syntactically complete grooming chains.

Approximately 80% to 90% of syntactic chains progress from Phases 1 through 4 (Berridge et al., 1987; Berridge & Whishaw, 1992). The remainders are characterized by the omission of one or two phases (incomplete chains), the absence of typical grooming components and/or insertions of atypical units (atypical chains), or sequential inaccuracy (disorganized chains) (Colonnese et al., 1996). Complete syntactic chains were defined as those beginning with Phase I that orderly progressed through Phases II, III, and IV without interruption by other movements. In addition, Phase IV had to occur within 5 s of the last stroke of Phase I for the chain to be considered syntactically complete, a criterion proposed

by Berridge & Aldridge (2000a). This measure was expressed as a percentage:

(syntactically complete chains/initiated chains) \times 100.

Data analyses

In the water and food conditions, percentages of time spent grooming and total numbers of initiated chains were analyzed using two-way ANOVAs with Group as a between-subject factor (two levels corresponding to PCP- and saline-treated rats) and Dose as a within-subject factor (three levels corresponding to the 1st, the 8th, and the 15th doses). When statistical significance was reached ($p < .05$), simple main effects (with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom (Howell, 1997)) were applied to determine between-group effects at each dose. One-way ANOVAs compared the results at the three-dose levels to detect differences within each group. Percentages of syntactically complete chains were analyzed using Student t tests for independent samples which compared groups regardless of the dose. In the sound condition, percentages of time spent grooming, total numbers of grooming chains, and percentages of time spent grooming were contrasted using Student t tests for independent samples that compared groups after the 15th dose.

Results

Effects of PCP on the percentages of time spent grooming

Overall, rats submitted to repeated treatment with PCP spent more time grooming than controls in response to stressful stimuli. They groomed more following water sprays after the 8th dose landmark (Figure 2.1A). There was also an exaggeration of grooming after exposures to the loud sound (Figure 2.1B). In the food condition, results were strikingly

similar to those observed in the water condition: rats spent more time grooming after consumption of peanut butter starting on the 8th dose (Figure 2.1C).

[Insert Figure 2.1 about here]

The factor Group was significant for the water, $F_{(1, 30)} = 14.43, p < .01$, and the food, $F_{(1, 20)} = 11.02, p < .01$, conditions. The factor Dose was significant for the food, $F_{(2, 40)} = 4.22, p < .05$, but not for the water, $F_{(2, 60)} < 1$, condition; conversely, the interaction Group \times Dose was significant for the water, $F_{(2, 60)} = 5.60, p < .01$, but not the food, $F_{(2, 40)} = 1.82$, condition. The analysis of simple main effects confirmed that under both inducing contexts, grooming in the two groups did not differ after the 1st dose received (water: $F_{(1, 86)} < 1$; food: $F_{(1, 54)} = 1.79$). However, PCP-treated rats spent more time grooming than controls after the 8th, (water: $F_{(1, 86)} = 9.97, p < .01$; food: $F_{(1, 54)} = 13.18, p < .01$), and the 15th, (water: $F_{(1, 86)} = 18.21, p < .01$; food: $F_{(1, 54)} = 4.22, p < .05$), doses. PCP-treated rats also invested more time in grooming than the saline group during the sound condition, $t_{(0.05)}(298) = 1.99$. Changes over time in the expression of grooming in the Saline group under the water condition could be responsible for group differences at Doses 8 and 15: the percentages of time spent grooming decreased significantly in saline-treated rats, $F_{(2, 30)} = 4.60, p < .05$, but remained stable in PCP-treated rats, $F_{(2, 30)} = 2.25$, as a function of doses. Conversely, the percentages of time spent grooming under the food condition increased significantly in PCP-treated rats, $F_{(2, 20)} = 4.65, p < .05$, but remained stable in saline-treated rats, $F_{(2, 20)} < 1$, which could account for group differences at Doses 8 and 15.

Effects of PCP on grooming chains initiated

Perhaps due to the very short duration of each recording episode that followed exposures to the loud sound (50 s), virtually no chain initiation was observed in groups under this

condition. Hence, the total numbers of grooming chains initiated and the percentages of completed chains were not subjected to statistical analyses.

[Insert Figure 2.2 about here]

After exposures to water sprays (Figure 2.2A) and after consumption of peanut butter (Figure 2.2B), rats treated with PCP initiated more grooming chains than rats of the Saline group. This measure seemed to vary with the number of doses received under the water, but not under the food, condition.

The factor Group was significant for the water, $F_{(1, 30)} = 11.74, p < .01$, and the food, $F_{(1, 20)} = 7.41, p < .05$, conditions. The factor Dose was not significant for the water, $F_{(2, 60)} = 1.91$, and the food, $F_{(2, 40)} < 1$, conditions. The interaction Group \times Dose was significant for the water, $F_{(2, 60)} = 8.60, p < .01$, but not the food, $F_{(2, 40)} < 1$, condition. The analysis of simple main effects showed that in both inducing situations, PCP and Saline groups did not differ after the 1st dose (water: $F_{(1, 89)} = 1.22$; food: $F_{(1, 59)} = 1.08$), but the former initiated more chains than did controls after the 8th (water: $F_{(1, 89)} = 12.04, p < .01$; food: $F_{(1, 59)} = 4.32, p < .05$), and the 15th (water: $F_{(1, 89)} = 16.18, p < .01$; food: $F_{(1, 59)} = 4.32, p < .05$), doses. The total number of chains initiated under the water condition increased significantly according to doses in PCP-treated rats, $F_{(2, 30)} = 6.29, p < .01$, but decreased significantly in saline-treated rats, $F_{(2, 30)} = 3.65, p < .05$.

To verify if the number of chains initiated was directly related to the time spent grooming, the relative probability of chain initiation was assessed (initiated chains/time spent grooming (s)). Rats exposed to PCP generated equivalent numbers of grooming chains compared to the Saline group when time spent grooming was taken into consideration under both water (Figure 2.3A) and food (Figure 2.3B) conditions. The

factors Group (water: $F_{(1, 30)} = 3.40$; food: $F_{(1, 20)} = 3.48$) and Dose (water: $F_{(2, 60)} = 2.09$; food: $F_{(2, 40)} = 1.18$), and the interaction Group \times Dose (water: $F_{(2, 60)} < 1$; food: $F_{(2, 40)} < 1$) were not significant. This provides an indication that the higher number of initiated chains in PCP-treated rats after exposures to water sprays and food was merely a consequence of the overall increase of time spent grooming with repetitive drug exposures.

[Insert Figure 2.3 about here]

Effects of PCP on syntactic chain completion

PCP-treated rats completed less grooming chains than Group Saline, regardless of the number of doses received, when grooming was elicited with water sprays, $t_{(0.05)}(30) = 2.04$, (Figure 2.4A). Although there seemed to be a difference between groups on the percentages of complete syntactic grooming chains after consumption of smearing food, regardless of the number of doses received, such discrepancy did not reach statistical significance, $t_{(0.05)}(25) = 0.79$, (Figure 2.4B).

[Insert Figure 2.4 about here]

Discussion

The aim of the current study was to examine the effects of 15 daily systemic injections of 10 mg/kg PCP on the expression and organization of grooming behaviors in adult rats submitted to stressful or appetitive conditions. Our results indicated that rats exposed to PCP displayed a higher percentage of time grooming, initiated more chains, but achieved a lower proportion of syntactically completed chains than saline-treated rats under an invasive stress-inducing, water condition. They also spent more time grooming under a less invasive, sound condition. Interestingly, when tested in an appetitive food condition involving consumption of peanut butter, PCP-treated rats again dedicated a higher

proportion of time to grooming and initiated more chains than controls, but completed comparable percentages of syntactically accurate chains. Thus, repetitive treatment with PCP amplified grooming expression independently of the eliciting context but disrupted sequential grooming organization only when stress management functions were solicited: these differential drug effects highlighted the relevance of grooming as a sensitive marker of stress. Several questions may be raised on the basis of these results.

Was there a cumulative effect of drug treatment on the grooming response?

In the water and food conditions, excessive grooming displayed by PCP-treated rats was directly related to repetitive drug exposures. The two groups did not differ after one injection. Yet, there was an exaggeration of grooming in the PCP group after the 8th injection that still persisted after the 15th injection. The latter observation was compatible with the result obtained after 15 doses in the sound condition. Cumulative doses of PCP thus appeared necessary to potentiate grooming expression in rats in at least two of the contexts studied. Nevertheless, drug effects stabilized rapidly, yielding comparable results at Doses 8 and 15 under the water and food conditions. Therefore, one can conclude that eight daily injections of 10 mg/kg of PCP would constitute a proper drug regimen to induce a maximum alteration in rat's grooming response in future experiments.

Were both main functions of grooming in rats - body hygiene and stress management - expressed as a result of PCP treatment?

Grooming was studied under both appetitive and stressful situations. The food condition reflected pure hygienic functions associated with the presence of smearing food on the animal's fur in a context free of stressful influence. By contrast, the sound condition was designed to target selectively the impact of stress on the grooming response since rats had to cope with an aversive stimulation that was not affecting their fur (Windle et al., 1997).

As for the invasive water method, a combination of hygienic and stress managing components were expected to interplay, both water excess on fur and the aversive properties of the stimulus acting as likely triggers of grooming. Results showed that rats exposed repetitively to PCP over-expressed grooming as compared to controls in all three conditions, regardless of fur condition or stress influence. These demonstrate that both fundamental functions of grooming in rats - body hygiene and stress management – were amplified under the effects of PCP compared to animals that were not submitted to drug treatment.

Could this over-expression of grooming in the PCP group be indicative of behavioral sensitization?

Behavioral sensitization refers to the repetitive exposure to a drug, stressor, or novel element that results in a progressive and enduring enhancement of either drug- or stress-induced behavioral responses upon subsequent exposures (Laruelle, 2000). Psychostimulant drugs can display cross sensitization with environmental stressors, i.e. repeated exposure to a drug can lead to an increased response to stressors, and vice versa (Antelman, Eichler, Black, & Kocan, 1980; Robinson, Angus, & Becker, 1985). In the context of the present experiments, grooming assessed in the water condition could reflect a sensitization to stress, but not in the food condition where the inducing stimulus, peanut butter, was both appetitive and familiar to the rats.

PCP-treated rats spent a higher proportion of time grooming after Doses 8 and 15 under both stressful and non-stressful conditions. In conjunction to that drug-induced increment was a reduction in grooming duration as a function of doses in saline-treated rats under the stressful, water condition. Unlike the PCP-treated group, Group Saline became less

responsive to the aversive properties of water sprays through reiterated presentations, which concurs with the habituation of stress-related behaviors (e.g. grooming or hyperlocomotion) (Acquas et al., 1996; File, Mabbutt, & Walker, 1988) and the gradual decrease of the corticosterone system response (Armario, Castellanos, & Balasch, 1984) after repeated exposures to moderate stress in healthy rats. Because the PCP group failed to display such habituation of the grooming response when elicited with water sprays, one can conclude that a behavioral sensitization to stress indeed took place. Repeated subchronic treatment with PCP has been shown to preserve startle habituation to repeated acoustic or tactile stimulation in rats (Martinez, Ellison, Geyer, & Swerdlow, 1999). This suggests that grooming response to stress rather than habituation process was likely impaired in drug-treated animals of the current study. This hypothesis was further supported by excessive grooming observed in PCP-treated rats after 15 doses in the sound condition. The grooming paradigm thus offers an alternative, tentatively more discriminating method than locomotion and stereotypy in the assessment of behavioral response to stress in sensitization paradigms.

What did we gain from considering grooming sequencing in addition to grooming expression?

While subchronic repeated treatment with PCP amplified grooming response in both water and food conditions, it was associated with a disorganized grooming syntax under the water, but not under the food condition. We hypothesize that repetitive exposures to PCP enhance grooming expression when hygienic purposes are served (elimination of water or food excess from the fur) but triggers impairments in motor sequencing only when the behavior also acts as a stress managing strategy. These context-dependent effects have

strong implications. Since sequential patterns of grooming were shown to be highly sensitive to stress and anxiety in rodents (Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005), their inclusion in research may represent a more sensitive tool in the assessment of stress and drug interactions on behavior than grooming duration alone and conventional automated measures of sensitization (e.g., locomotion and stereotypy).

Could there be a link between over-expression of grooming, sequencing problems, and neuropsychiatric disorders?

In animal models of neuropsychiatric disorders, hyper-responsiveness in the form of exaggerated locomotor or stereotypic responses to novelty or stress (Jentsch et al., 1998; Lipska, Halim, Segal, & Weinberger, 2002; Lipska, Jaskiw, & Weinberger, 1993) is often put in parallel with increased psychotic symptoms in reaction to stressors in human patients (Horan & Blanchard, 2003). Accordingly, excessive grooming response to stress displayed by PCP-treated rats in the current experiments could be analogous to the increased vulnerability to stress or increased psychotic symptoms in human schizophrenia (Horan & Blanchard, 2003).

The stress-induced deficits observed in grooming affect the coordination of innate sequences. These may share some interesting similarities with more elaborated forms of rule-driven sequences reportedly impaired in some of psychiatric populations. Disorders such as schizophrenia include disorganized behaviors where a dominant deficit of sequencing appears to encompass several spheres of activity as poor language syntax (e.g. speech digression) or disorganized thoughts (Hardy-Bayle, Sarfati, & Passerieux, 2003). Stress and emotional reactivity are related to schizophrenic symptoms such as disorganization (Horan & Blanchard, 2003; Norman & Malla, 1994; Weniger, Lange,

Ruther, & Irle, 2004). Elaborated forms of behavioral sequencing involve basic mechanisms that order the components of a chain, along with associative mechanisms for learning and remembering. Aldridge and Berridge (1998) suggest that the neural circuits for behavioral sequencing have been “encephalized” during evolution to include supplementary cortical structures and connections for sequencing more sophisticated or abstract forms of behavior such as sequence learning, language syntax, or sequencing of thoughts. For example, the basal ganglia and the prefrontal cortex in humans participate in sequence learning (Aizenstein et al., 2004) whereas rodent’s innate grooming syntax is predominantly ruled by the nigrostriatal system (Berridge et al., 1987; Berridge & Whishaw, 1992; Cromwell & Berridge, 1996) and is less dependent on the neocortex (Berridge & Whishaw, 1992). In order to make more robust behavioral correlates with human neuropsychiatric symptoms, additional studies will need to address whether subchronic treatment with PCP impairs more complex and abstract forms of behavioral sequencing such as learned motor sequences in animal models and whether these are differentially affected by stress.

Recommendations for the use of a grooming paradigm in neuroscientific research

The use of a grooming paradigm could prove quite useful in the investigation of neural abnormalities resulting from pharmacological, surgical, or genetic manipulations in animal models of neuropsychiatric disorders and in basic research as well. Modulation of spontaneous and stress-induced grooming was shown to involve D1 receptors. Systemic administration of D1 receptor agonists enhances novelty- and stress-induced grooming and elicits spontaneous grooming in rats (Berridge & Aldridge, 2000a; Eilam, Talangbayan, Canaran, & Szechtman, 1992; Van Wimersma Greidanus et al., 1989; Wachtel,

Brooderson, & White, 1992) whereas systemic administration of D1 antagonists suppresses excessive novelty-induced grooming (Van Wimersma Greidanus et al., 1989). Central administration of stress-related neuropeptides such as the adrenocorticotrophic hormone (ACTH₁₋₂₄) increases grooming expression as well (Berridge & Aldridge, 2000b; Gispen & Isaacson, 1981) and this phenomenon appears to be mediated by D1 receptors (Van Wimersma Greidanus et al., 1989). As previously described, the nigrostriatal pathway is involved in grooming syntax (Berridge et al., 1987; Berridge & Whishaw, 1992; Cromwell & Berridge, 1996), particularly at the D1 receptor level (Cromwell et al., 1998). Behavioral aberrations in the expression or sequential patterning of grooming might, therefore, help to highlight irregularities in the above neuronal systems which could, in turn, relate to that observed in neurobiological disorders. Interestingly, reduced levels of D1-like receptors in the prefrontal cortex, but not in the striatum, have been shown in drug-naïve and drug-free schizophrenics (Okubo et al., 1997). There is also evidence that the hypothalamus–pituitary–adrenal axis, a crucial system for stress adaptation that responds to various types of stressful stimuli, is impaired in schizophrenia (Jansen et al., 1998).

In line with the current experiment, chronic exposure to the NMDA receptor antagonist MK-801 is known to increase mRNA levels of striatal D1 receptors in rats as measured 24 hours after the final injection (Healy & Meador-Woodruff, 1996) and upregulate D1 receptors binding in the prefrontal cortex of conscious monkeys (Tsukada, Miyasato et al., 2005; Tsukada, Nishiyama et al., 2005). Previous studies have also demonstrated the contribution of D1 receptors in acute PCP-induced hyperlocomotion, stereotypy, and ataxia in adult animals (Moy & Breese, 2002; Popoli, Caporali, & Scotti de Carolis, 1990; Tsutsumi et al., 1995). Moreover, chronic administration of PCP increases plasma levels of ACTH in the rat (Pechnick, George, Poland, Hiramatsu, & Cho, 1989). Based on these

findings, it is possible that the excessive and/or aberrant grooming observed in PCP-treated rats under stress-and appetitive-inducing conditions could point to a pathology of the nigrostriatal D1 receptors system consecutive to repeated drug exposures; this could be modulated, at least in part, by the action of PCP on stress-related neuropeptides system. Further studies are needed to elucidate this issue.

Conclusion

The current results showed that repeated subchronic treatment with PCP in rats enhanced grooming expression under stressful and appetitive conditions but impaired grooming syntax after stressful stimulation only. This indicates that animals submitted to PCP treatment became hyper-responsive to stimulation indiscriminately but inadequate in their ability to sequence movement patterns when stress management purposes were required. Together, these results suggest that the detailed examination of grooming is a useful way to address stress-related responses in animal models of neuropsychiatric disorders as this behavior is highly sensitive to the stressful properties of the inducing context. The use of this grooming paradigm may also be quite relevant in the examination of behavioral and neural abnormalities resulting from pharmacological, surgical, or genetic manipulations.

References

- Abekawa, T., Honda, M., Ito, K., Inoue, T., & Koyama, T. (2002a). Effect of MS-153 on the development of behavioral sensitization to locomotion- and ataxia-inducing effects of phencyclidine. *Psychopharmacology (Berlin)*, *160*(2), 122-131.
- Abekawa, T., Honda, M., Ito, K., Inoue, T., & Koyama, T. (2002b). Effect of MS-153 on the development of behavioral sensitization to stereotypy-inducing effect of phencyclidine. *Brain Research*, *926*(1-2), 176-180.
- Acquas, E., Wilson, C., & Fibiger, H. C. (1996). Conditioned and unconditioned stimuli increase frontal cortical and hippocampal acetylcholine release: effects of novelty, habituation, and fear. *Journal of Neuroscience*, *16*(9), 3089-3096.
- Adams, B., & Moghaddam, B. (1998). Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *Journal of Neuroscience*, *18*(14), 5545-5554.
- Aizenstein, H. J., Stenger, V. A., Cochran, J., Clark, K., Johnson, M., Nebes, R. D., et al. (2004). Regional brain activation during concurrent implicit and explicit sequence learning. *Cerebral Cortex*, *14*(2), 199-208.
- Aldridge, J. W., & Berridge, K. C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: a "natural action" approach to movement sequence. *Journal of Neuroscience*, *18*(7), 2777-2787.
- Antelman, S. M., Eichler, A. J., Black, C. A., & Kocan, D. (1980). Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science*, *207*(4428), 329-331.
- Armario, A., Castellanos, J. M., & Balasch, J. (1984). Adaptation of anterior pituitary hormones to chronic noise stress in male rats. *Behavioral & Neural Biology*, *41*(1), 71-76.

- Balla, A., Koneru, R., Smiley, J., Sershen, H., & Javitt, D. C. (2001). Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 157-164.
- Berridge, K. (1990). Comparative fine structure of action: Rules of form and sequence in the grooming patterns of six rodent species. *Behavior*, *113*, 21-56.
- Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2000a). Super-stereotypy I: enhancement of a complex movement sequence by systemic dopamine D1 agonists. *Synapse*, *37*(3), 194-204.
- Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2000b). Super-stereotypy II: enhancement of a complex movement sequence by intraventricular dopamine D1 agonists. *Synapse*, *37*(3), 205-215.
- Berridge, K. C., Fentress, J. C., & Parr, H. (1987). Natural syntax rules control action sequence of rats. *Behavioural Brain Research*, *23*(1), 59-68.
- Berridge, K. C., & Whishaw, I. Q. (1992). Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Experimental Brain Research*, *90*(2), 275-290.
- Colonnese, M. T., Stallman, E. L., & Berridge, K. C. (1996). Ontogeny of action syntax in altricial and precocial rodents: grooming sequences of rats and guinea pig pups. *Behaviour*, *22*, 1165-1195.
- Cromwell, H. C., & Berridge, K. C. (1996). Implementation of action sequences by a neostriatal site: a lesion mapping study of grooming syntax. *Journal of Neuroscience*, *16*(10), 3444-3458.
- Cromwell, H. C., Berridge, K. C., Drago, J., & Levine, M. S. (1998). Action sequencing is impaired in D1A-deficient mutant mice. *European Journal of Neuroscience*, *10*(7), 2426-2432.

- Eilam, D., Talangbayan, H., Canaran, G., & Szechtman, H. (1992). Dopaminergic control of locomotion, mouthing, snout contact, and grooming: opposing roles of D1 and D2 receptors. *Psychopharmacology (Berlin)*, *106*(4), 447-454.
- File, S. E., Mabbutt, P. S., & Walker, J. H. (1988). Comparison of adaptive responses in familiar and novel environments: modulatory factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *525*, 69-79.
- Gispén, W. H., & Isaacson, R. L. (1981). ACTH-induced excessive grooming in the rat. *Pharmacology & Therapeutics*, *12*(1), 209-246.
- Hanania, T., Hillman, G. R., & Johnson, K. M. (1999). Augmentation of locomotor activity by chronic phencyclidine is associated with an increase in striatal NMDA receptor function and an upregulation of the NR1 receptor subunit. *Synapse*, *31*(3), 229-239.
- Hardy-Bayle, M. C., Sarfati, Y., & Passerieux, C. (2003). The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(3), 459-471.
- Healy, D. J., & Meador-Woodruff, J. H. (1996). Differential regulation, by MK-801, of dopamine receptor gene expression in rat nigrostriatal and mesocorticolimbic systems. *Brain Research*, *708*(1-2), 38-44.
- Horan, W. P., & Blanchard, J. J. (2003). Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophrenia Research*, *60*(2-3), 271-283.
- Howell, D. C. (1997). *Statistical methods for psychology* (4th ed.). Belmont CA: Duxbury Press.
- Inglis, F. M., & Moghaddam, B. (1999). Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *Journal of Neurochemistry*, *72*(3), 1088-1094.

- Jansen, L. M., Gispen-de Wied, C. C., Gademan, P. J., De Jonge, R. C., van der Linden, J. A., & Kahn, R. S. (1998). Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33(1-2), 87-94.
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201-225.
- Jentsch, J. D., Taylor, J. R., & Roth, R. H. (1998). Subchronic phencyclidine administration increases mesolimbic dopaminergic system responsivity and augments stress- and psychostimulant-induced hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacology*, 19(2), 105-113.
- Jentsch, J. D., Tran, A., Le, D., Youngren, K. D., & Roth, R. H. (1997). Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 17(2), 92-99.
- Johnson, K. M., Phillips, M., Wang, C., & Kevetter, G. A. (1998). Chronic phencyclidine induces behavioral sensitization and apoptotic cell death in the olfactory and piriform cortex. *Journal of Neuroscience Research*, 52(6), 709-722.
- Jolles, J., Rompa-Barendregt, J., & Gispen, W. H. (1979). ACTH-induced excessive grooming in the rat: the influence of environmental and motivational factors. *Hormones & Behavior*, 12(1), 60-72.
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2004). Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Research & Brain Research Protocols*, 13(3), 151-158.

- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2005). The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of Neuroscience Methods*, *143*(2), 169-177.
- Kappas, A. (1995). Coder2. Québec (Canada): École de psychologie, Université Laval.
- Laruelle, M. (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Research & Brain Research Reviews*, *31*(2-3), 371-384.
- Lipska, B. K., Halim, N. D., Segal, P. N., & Weinberger, D. R. (2002). Effects of reversible inactivation of the neonatal ventral hippocampus on behavior in the adult rat. *Journal of Neuroscience*, *22*(7), 2835-2842.
- Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (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.
- Martinez, Z. A., Ellison, G. D., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (1999). Effects of sustained phencyclidine exposure on sensorimotor gating of startle in rats. *Neuropsychopharmacology*, *21*(1), 28-39.
- Moy, S. S., & Breese, G. R. (2002). Phencyclidine supersensitivity in rats with neonatal dopamine loss. *Psychopharmacology (Berlin)*, *161*(3), 255-262.
- Norman, R. M., & Malla, A. K. (1994). A prospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, *29*(6), 244-249.

- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., et al. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(6617), 634-636.
- Pechnick, R. N., George, R., Poland, R. E., Hiramatsu, M., & Cho, A. K. (1989). Characterization of the effects of the acute and chronic administration of phencyclidine on the release of adrenocorticotropin, corticosterone and prolactin in the rat: evidence for the differential development of tolerance. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 250(2), 534-540.
- Phillips, M., Wang, C., & Johnson, K. M. (2001). Pharmacological characterization of locomotor sensitization induced by chronic phencyclidine administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(3), 905-913.
- Popoli, P., Caporali, M. G., & Scotti de Carolis, A. (1990). Evidence of the involvement of D1 dopamine receptors in PCP-induced stereotypy and ataxia in rabbits. *Pharmacological Research*, 22(2), 197-205.
- Proksch, J. W., Gentry, W. B., & Owens, S. M. (2000). The effect of rate of drug administration on the extent and time course of phencyclidine distribution in rat brain, testis, and serum. *Drug Metabolism and Disposition*, 28(7), 742-747.
- Robinson, T. E., Angus, A. L., & Becker, J. B. (1985). Sensitization to stress: the enduring effects of prior stress on amphetamine-induced rotational behavior. *Life Sciences*, 37(11), 1039-1042.
- Spuijdt, B. M., van Hooff, J. A., & Gispen, W. H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiological Reviews*, 72(3), 825-852.
- Tsukada, H., Miyasato, K., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T., & Domino, E. F. (2005). Nicotine Normalizes Increased Prefrontal Cortical Dopamine D(1) Receptor

- Binding and Decreased Working Memory Performance Produced by Repeated Pretreatment with MK-801: A PET Study in Conscious Monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30(12), 2144-53.
- Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Sato, K., Kakiuchi, T., & Domino, E. F. (2005). Chronic NMDA Antagonism Impairs Working Memory, Decreases Extracellular Dopamine, and Increases D(1) Receptor Binding in Prefrontal Cortex of Conscious Monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1861-9.
- Tsutsumi, T., Hirano, M., Matsumoto, T., Nakamura, K., Hashimoto, K., Hondo, H., et al. (1995). Involvement of dopamine D1 receptors in phencyclidine-induced behavioral stimulation in rats. *Clinical Neuropharmacology*, 18(1), 64-71.
- van Erp, A. M., Kruk, M. R., Meelis, W., & Willekens-Bramer, D. C. (1994). Effect of environmental stressors on time course, variability and form of self-grooming in the rat: handling, social contact, defeat, novelty, restraint and fur moistening. *Behavioural Brain Research*, 65(1), 47-55.
- Van Wimersma Greidanus, T. B., Maigret, C., Torn, M., Ronner, E., Van der Kracht, S., Van der Wee, N. J., et al. (1989). Dopamine D-1 and D-2 receptor agonists and antagonists and neuropeptide-induced excessive grooming. *European Journal of Pharmacology*, 173(2-3), 227-231.
- Wachtel, S. R., Brooderson, R. J., & White, F. J. (1992). Parametric and pharmacological analyses of the enhanced grooming response elicited by the D1 dopamine receptor agonist SKF 38393 in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*, 109(1-2), 41-48.
- Weniger, G., Lange, C., Ruther, E., & Irle, E. (2004). Differential impairments of facial affect recognition in schizophrenia subtypes and major depression. *Psychiatry Research*, 128(2), 135-146.

- Wessinger, W. D., & Owens, S. M. (1991). Phencyclidine dependence: the relationship of dose and serum concentrations to operant behavioral effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258(1), 207-215.
- Windle, R. J., Wood, S., Shanks, N., Perks, P., Conde, G. L., da Costa, A. P., et al. (1997). Endocrine and behavioural responses to noise stress: comparison of virgin and lactating female rats during non-disrupted maternal activity. *Journal of Neuroendocrinology*, 9(6), 407-414.
- Xu, X., & Domino, E. F. (1994). Phencyclidine-induced behavioral sensitization. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47(3), 603-608.

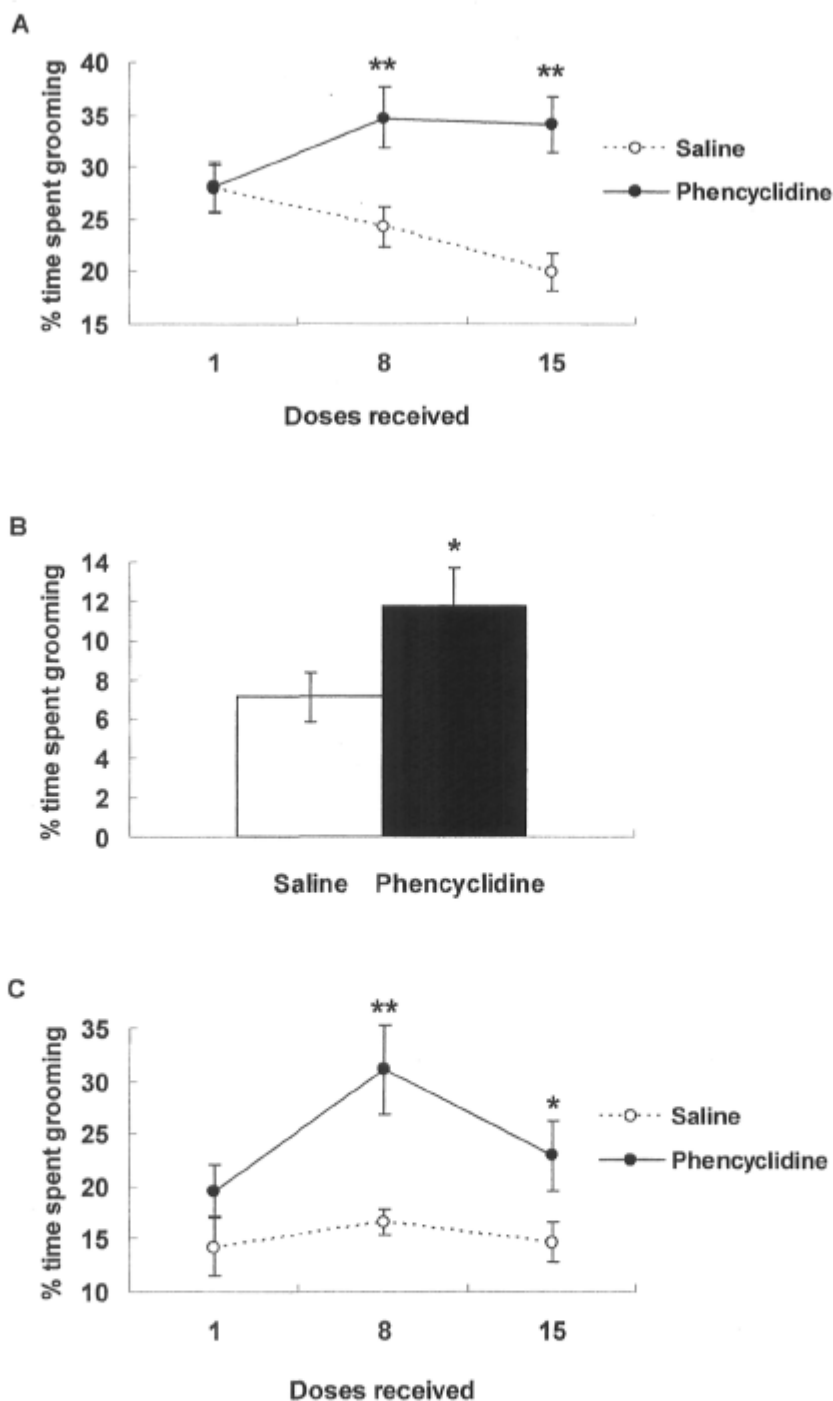


Fig.2.1. Effects of repeated subchronic administration of 10mg/kg PCP on proportions of time engaged in grooming under water (A), sound (B), and food (C) conditions. Mean percentages of time spent grooming are expressed as a function of the number of doses received in the water and food conditions. Data represents means + S.E.M. Saline: Saline-treated group; Phencyclidine: PCP-treated group. *: $p < .05$; **: $p < .01$.

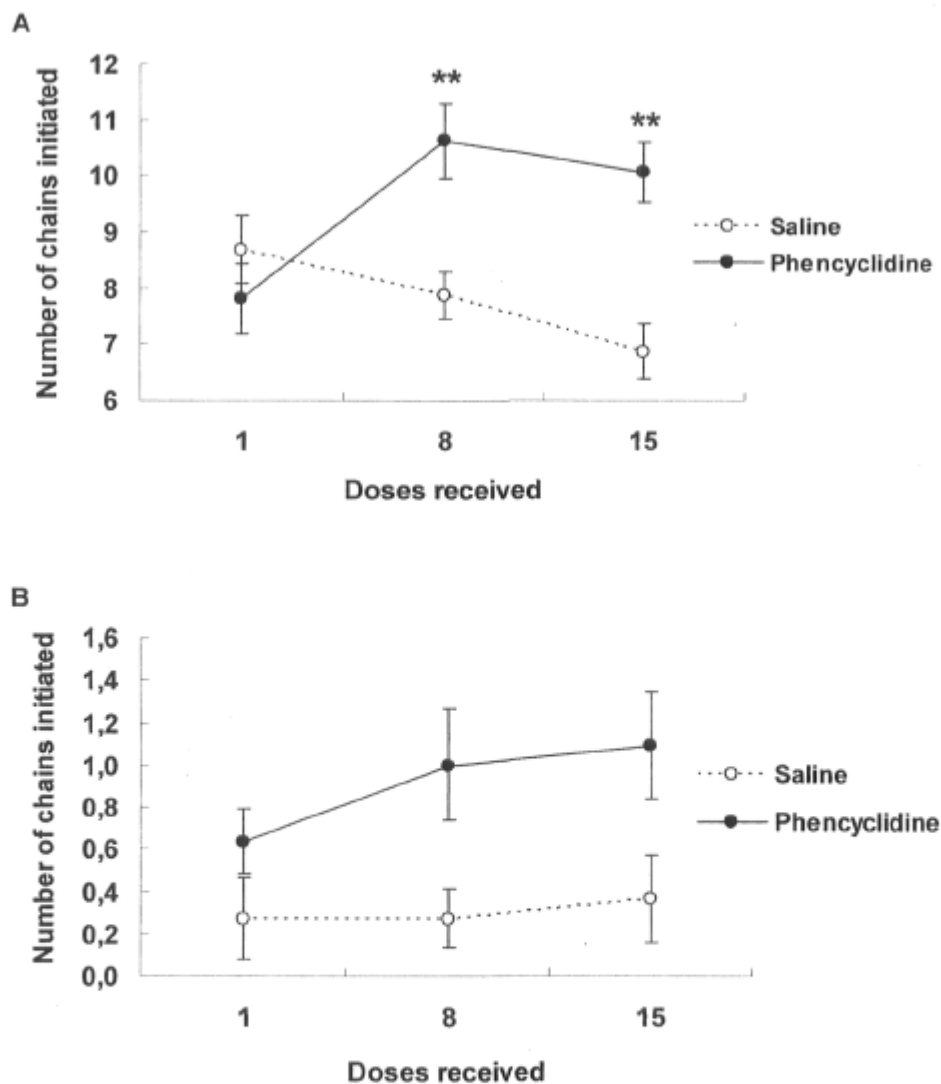


Fig.2.2. Effects of repeated subchronic administration of 10mg/kg PCP on absolute numbers of grooming chains initiated under water (A) and food (B) conditions as a function of the number of doses received. Data represents means + S.E.M. Saline: Saline-treated group; Phencyclidine: PCP-treated group. *: $p < .05$; **: $p < .01$.

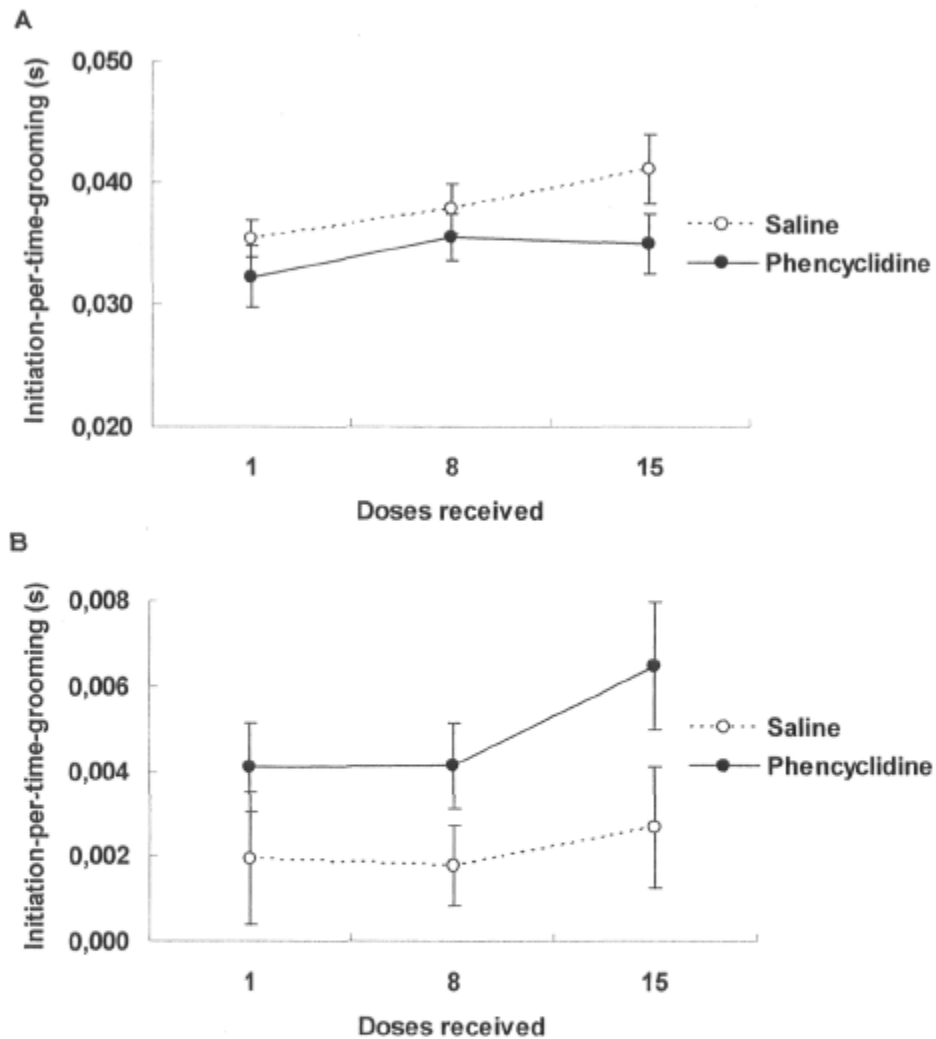


Fig.2.3. Effects of repeated subchronic administration of 10mg/kg PCP on ratios of complete chains initiated per time (s) under water (A) and food (B) conditions as a function of the number of doses received. Data represents means + S.E.M. Saline: Saline-treated group; Phencyclidine: PCP-treated group.

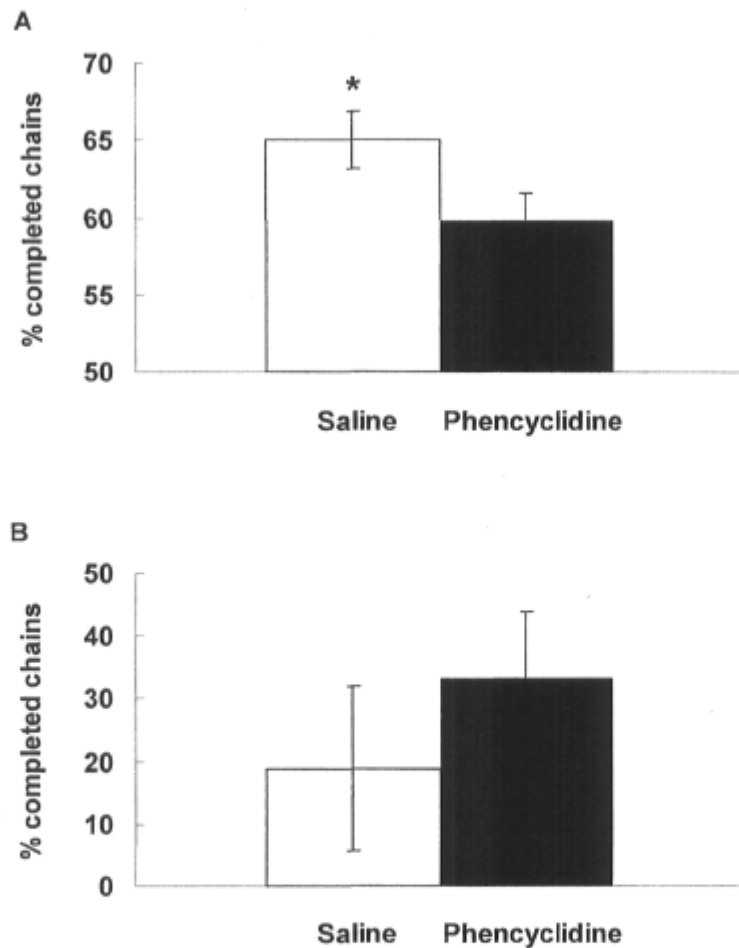


Fig.2.4. Effects of repeated subchronic administration of 10mg/kg PCP on mean percentages of complete syntactic grooming chains under water (A) and food (B) conditions. Data represents means + S.E.M. Saline: Saline-treated group; Phencyclidine: PCP-treated group. *: $p < .05$.

CHAPITRE 3

Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine: an appraisal of motor function and motivation

Research report

Marie-Claude Audet ^{a,b}, Sonia Goulet ^{a,b,*}, and François Y. Doré ^{a,b}

^a École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada

^b Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry (2007), 31(1): 142-150

Résumé

La locomotion spontanée est diminuée chez le rat environ 20 h après l'exposition à la phencyclidine (PCP). Notre but principal est de vérifier si ces anomalies locomotrices subsistent après un sevrage de la drogue et si elles sont modulées par une stimulation auditive périodique pendant ou après un traitement répété. Afin de préciser les interprétations possibles, la coordination motrice et la motivation sont aussi évaluées. Une dose de 10 mg/kg de PCP réduit la locomotion spontanée pendant la période d'injection, peu importe la présence du son fort. Cet effet disparaît après un sevrage de 7 jours. La coordination motrice et la motivation à compléter une variété de comportements dirigés vers un but, récompensés ou non, ne sont pas affectées par le PCP. La sous-expression généralisée de comportements locomoteurs induite par le PCP semble résulter d'une incapacité à générer spontanément une action. Ces déficits apparaissent lorsque la production de réponses n'est pas clairement spécifiée ou encadrée, peu importe la disponibilité d'une récompense.

Abstract

Spontaneous locomotion in rats is reduced about 20 h following phencyclidine (PCP) exposure. Our primary purpose was to test if locomotor irregularities would outlast drug withdrawal and be modulated by a periodic auditory stimulation during or after repeated injections. To circumscribe plausible interpretations, motor coordination and motivation were assessed as well. 10 mg/kg of PCP decreased spontaneous locomotion during the injection period whether or not a sound was presented. Those effects did not persist after a 7-day washout. Motor coordination and motivation to perform a variety of goal-driven conducts in the presence or absence of reinforcement were all unaffected by PCP treatment. The generalized hypolocomotor effects induced by PCP likely resulted from an inability to self-generate behaviors. These deficiencies were apparent in contexts where response production was not clearly specified nor supported, regardless of reward contingency.

Administration of the NMDA receptor antagonist phencyclidine (PCP) is commonly used in animal research to model symptoms of human schizophrenia (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999; Morris, Cochran, & Pratt, 2005). Locomotor activity is one of the variables that sustained a reproducible high sensitivity to PCP treatment at moderate to elevated doses. Spontaneous locomotion increased in rats in the minutes or hours that followed a systemic injection of PCP (Adams & Moghaddam, 1998; Castellani & Adams, 1981; Sturgeon, Fessler, London, & Meltzer, 1982; Sturgeon, Fessler, & Meltzer, 1979; Xu & Domino, 1994). Repetitive treatment potentiated similar drug-related effects in response to PCP, to amphetamine (Balla, Koneru, Smiley, Sershen, & Javitt, 2001; Jentsch, Taylor, & Roth, 1998) or to novelty or stress (Jentsch et al., 1998) 3 to 50 days after washout. Sensitization to stress and to psychostimulants like PCP is classically put in parallel with human psychotic symptoms (for insightful discussions of PCP model validation, empirical support, and association with behavioral sensitization, see Jentsch and Roth, 1999; Laruelle, 2000; Moghaddam and Jackson, 2003; Morris, et al., 2005). Hyperlocomotion contrasts with observations gathered 16 to 23 h after repeated daily PCP injections: during the injection period, spontaneous locomotion was markedly reduced compared to controls (Goulet, Peralta, Vinet, & Doré, 2002; Hori, Subramaniam, Srivastava, & Quirion, 2000; Mandillo, Rinaldi, Oliverio, & Mele, 2003) which seems more representative of negative symptoms.

Several factors could contribute to spontaneous hypolocomotion in rats. Previous studies reported a decrease in reward function around 20 h after PCP exposure (Spielewoy & Markou, 2003; Turgeon & Hoge, 2003). Such state could inhibit normal behavioral expression in rats. On the other hand self-grooming, which is an index of arousal, was over-expressed when behavioral expression was stimulated with water sprays on the fur, a loud

ambient sound, or sticky food consumption 20 h after 8 and/or 15 injections of 10 mg/kg of PCP (Audet, Goulet, & Doré, 2006). One possibility is that incitement originating from the environment modulates the expression of behavior in association with PCP. In locomotion paradigms, arousal can be a function of sensory excitation triggered by a distinctive stimulus, for example, a periodic loud ambient sound (Acquas, Wilson, & Fibiger, 1996). Arguably, spontaneous locomotion could be differentially affected by PCP depending on the presence or absence of such sensory stimulation. Moreover, prior experiments did not assess if PCP-induced hypolocomotion persisted beyond drug treatment. This question deserves to be addressed as PCP exposure could result in a “functional lesion” (Jentsch et al., 1997) preventing the reestablishment of normal behavior after drug cessation.

The primary purpose of the present article was to help answer three important questions raised by prior observations of spontaneous hypolocomotion in PCP-treated rats: (a) Would deleterious effects on locomotion be replicated and subsist after PCP withdrawal? (b) Would the introduction of a sensory stimulation yield drug-related locomotor abnormalities? (c) Could subjacent motor or motivational impairments, including a possible decrease in reward function, explain locomotor deficits in PCP-treated rats? Experiment 1 was aimed at examining locomotor activity both in the absence (Experiment 1a, Spontaneous condition) and in the presence (Experiment 1b, Loud Sound condition) of a periodic auditory stimulus. Observations were collected approximately 20 h (between 18 to 22 h) after daily subchronic PCP injections and 7 days after cessation of drug treatment. To facilitate interpretation, motor coordination (Experiment 2a) and motivation (Experiment 2b) were assessed. In Experiment 1a, we expected a replication of hypolocomotion induced by PCP during the injection period (Goulet et al., 2002; Hori et al., 2000; Mandillo et al., 2003). If PCP exposure results in a functional lesion, abnormal locomotion should be

observed after complete withdrawal as well. Because repetitive PCP administration in rats increased expression of grooming in response to a loud sound around 20 h after injections (Audet et al., 2006), we anticipated that Group PCP would be abnormally active as a consequence of auditory stimulus presentations in Experiment 1b. Collectively, we hoped that these experiments would provide original data and a better understanding of the severity and duration of effects associated with subchronic PCP exposure on rats' locomotor/exploratory behaviors, motor coordination, and motivation.

EXPERIMENT 1

One primary purpose was to assess if detrimental effects of PCP on spontaneous locomotion would be replicated during the injection period and still be apparent after washout. We also intended to determine if a sound presented during a single or several test sessions would generate locomotor irregularities in association with PCP. Around 20 h after daily injections of PCP or saline and 7 days after the last injection, rats were introduced into open fields or a conditioning chamber supplied with a sound generator; locomotor and exploratory indices were collected.

Methods

Animals

Thirty-six experimentally naive male Long Evans rats (Charles River Laboratories, St. Constant, Québec, Canada) weighing 180-200 g at the beginning of testing were housed individually and exposed to a controlled 12-12 hr light-dark cycle (lights on from 8:00 am to 8:00 pm): behaviors were recorded between 11:00 am and 5:00 pm. Water was available ad libitum. Daily access to food was restricted to maintain rats at 85% or more of their free feeding weights. Experiments were approved by the Comité de protection des animaux de l'Université Laval (CPAUL) in accordance with the guidelines of the Canadian Council for

Animal Care.

Drug treatment

Half of the rats received intraperitoneal (i.p.) injections of phencyclidine hydrochloride (Bureau of Drug Surveillance, Health Canada; 10 mg/ml of distilled water/kg; $n=18$) once a day for 15 consecutive days. Similar dose regimens were shown to trigger significant behavioral manifestations in rats (Audet et al., 2006; Jentsch, Tran, Le, Youngren, & Roth, 1997; Noda, Yamada, Furukawa, & Nabeshima, 1995). The other half was subjected to identical treatment with sterile saline vehicle (NaCl 0.9%; 10 ml/kg; $n=18$). Injections were given after testing was completed for all animals each day, between 5:00 and 7:00 pm.

Behavioral testing

Experiment 1a: Spontaneous condition

Locomotion was measured in four Open Field Test Environment units (Med Associates, Model ENV-515XL) composed of opaque acrylic floors (81.3 cm²) and 30.5 cm-high transparent acrylic walls (Appendix B). Photobeam I/R arrays (Med Associates, Model ENV-259) located on the walls recorded displacements. Opaque ventilated covers (Med Associates, Model ENV-515XLT) closed the top of each unit. Approximately 20 h after each injection and 7 days after the last injection, the rat was introduced in the apparatus facing a corner. A computerized system (Med Associates, Model SOF-810) compiled beam interruptions for 15 min; monitoring software Activity Monitor (Version 4.31, Med Associates) converted those into three indices: distance traveled (cm), average velocity (cm/s), and time inactive (s) expressed as a percentage of the total test session (total time inactive (s)/900 s) \times 100.

Experiment 1b: Loud Sound condition

Concomitant behaviors to a loud sound presentation were investigated in a conditioning chamber using a procedure adapted from Acquas et al. (1996). The chamber, 30 cm³ (Coulbourn Instruments, Model E10-18), consisted of two metal and two transparent acrylic walls, one serving as a door, a metal ceiling, and a stainless steel rods floor (Appendix A). It was enclosed in a ventilated compartment (Coulbourn Instruments, Model E10-23) illuminated with a dim light. A speaker on a side wall generated sounds controlled by Winlinc software (Version 1.0, Coulbourn Instruments). There is a fair possibility that reactivity to an auditory stimulation will change depending on its degree of familiarity (Acquas et al., 1996). Accordingly, some rats were administered a single test session with exposure to the sound whereas different animals were subjected to repetitive test sessions. About 20 h after the 1st, the 8th, and the 15th injection, each rat in the first condition ($n=16$) was placed in the conditioning chamber. After the 1st and the 8th injection, it was familiarized with the testing environment for 40 min, without any stimulation. Data was recorded during the unique test session administered after the 15th injection. It consisted of two 15-min segments, separated by a 10-min pause, where a continuous sound (1000 Hz, 70 dB, 10 s) was presented at the beginning of each minute. Another group of rats ($n=10$) were submitted to repetitive test sessions with exposure to the loud sound after the 1st, the 8th, and the 15th injection as well as 7 days after the final injection. Behaviors were videotaped with a camera mounted on a tripod in front of the conditioning chamber. One trained observer unaware of drug conditions scored videotaped behaviors by hand. Provided the restricted space inside the conditioning chamber and short recording episodes (60 s), horizontal and vertical displacements were scored indiscriminately as “exploration”. Measures comprised time engaged in exploration (locomotion, rearing) and inactivity

(stationary position as in lying down on the cage floor or sitting without any active movement) during each min of the two testing segments (adapted from Acquas et al., 1996). Active behaviors like grooming and fear-related postures such as startle and freezing were not included in the calculation of exploration and inactivity because these are representative of different processes than those we wished to examine. Measures were expressed as a percentage of time composing the testing segments: $(\text{total time (s)}/60 \text{ s}) \times 100$.

Data analyses

Analyses were performed on the same scores (e.g. percentages) reported in their corresponding figures. Results in the Spontaneous and in the Loud Sound conditions during the injection period were analyzed using two-way ANOVAs with Group (Phencyclidine, Saline) as a between-subject factor and Injection (1, 8, 15) as a within-subject factor, and three-way ANOVAs with Group as a between-subject factor and Injection and Segment (1, 2) as within-subject factors. When a significant interaction was detected ($p < .05$), simple main effects with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom (Howell, 1997) were applied. One-way ANOVAs were carried out to unveil within-group fluctuations on any given within-subject factor. Seven days after the last injection, indices were compared between groups using two-tailed Student *t* tests for independent samples. Data from the Loud Sound condition collected after the 15th injection was analyzed by means of two-way ANOVAs with Group as a between-subject factor and Segment as a within-subject factor.

Results

Experiment 1a: Spontaneous condition

During the injection period, rats submitted to PCP traveled shorter distances (Figure 3.1A: Group, $F(1,34) = 95.77, p < .01$; Injection, $F(14, 476) = 2.78, p < .01$; interaction, $F(14, 476) = 1.67$) at a slower pace (Figure 3.1B: Group, $F(1,34) = 12.54, p < .01$; Injection, $F(14, 476) = 7.24, p < .01$; interaction, $F(14, 476) < 1$) than their saline counterparts. They were also more inactive than controls (Figure 3.1C: Group, $F(1,34) = 99.27, p < .01$; Injection, $F(14, 476) = 3.36, p < .01$; interaction, $F(14, 476) = 3.78, p < .01$) right from the first injection, $F(1, 242) = 69.02, p < .01$. Nevertheless, groups overlapped after a 7-day washout: $t(34) < 1$ on all three measures illustrated in Figure 3.1.

[Insert Figure 3.1 about here]

Experiment 1b: Loud Sound condition

Figure 2 reports the data when the loud sound was presented repetitively after the 1st, the 8th, and the 15th injection as well as after a 7-day washout. Particularly apparent in Segment 2, rats exposed to PCP spent less time exploring the conditioning chamber (Figure 3.2A) and were more inactive (Figure 3.2B) than controls regardless of the number of injections received.

[Insert Figure 3.2 about here]

Factors Group and Segment were significant but factor Injection was not for both percentages of time in exploration (Group: $F(1, 8) = 5.58, p < .05$; Segment: $F(1, 8) = 24.45, p < .01$; Injection: $F(2, 16) = 1.97$) and percentages of time inactive (Group: $F(1, 8) = 6.22, p < .05$; Segment: $F(1, 8) = 22.45, p < .01$; Injection: $F(2, 16) = 2.17$). None of the double or triple interaction was significant (exploration: Group \times Injection: $F(2, 16) = 3.41$;

Group \times Segment: $F(1, 8) = 2.41$; Segment \times Injection: $F(2, 16) = 1.13$; Group \times Injection \times Segment: $F(2, 16) < 1$; inactivity: Group \times Injection: $F(2, 16) = 1.86$; Group \times Segment: $F(1, 8) = 4.25$; Segment \times Injection: $F(2, 16) = 1.33$; Group \times Injection \times Segment: $F(2, 16) < 1$). Seven days after the last injection, groups did not differ on Segment 1 (exploration: $t(8) = 1.42$; inactivity: $t(8) = 1.04$) or Segment 2 (exploration: $t(8) < 1$; inactivity: $t(8) < 1$).

Figure 3.3 illustrates the data when the sound was presented only after the 15th injection of PCP or saline. Rats in Group PCP again spent less time in exploration (Figure 3.3A) and were more inactive (Figure 3.3B) than saline-treated rats. Factors Group (exploration: $F(1, 14) = 4.42, p < .05$; inactivity: $F(1, 14) = 5.66, p < .05$) and Segment (exploration: $F(1, 14) = 14.20, p < .01$; inactivity: $F(1, 14) = 17.48, p < .01$) were significant. The interaction Group \times Segment was significant for inactivity, $F(1, 14) = 5.10, p < .05$, but not for exploration, $F(1, 14) = 1.54$. PCP-treated rats were more inactive than controls on Segment 2, $F(1, 28) = 10.73, p < .01$, but groups were equivalent on Segment 1, $F(1, 28) < 1$.

[Insert Figure 3.3 about here]

Discussion

Experiment 1 examined the effects of repeated PCP exposure on locomotion and exploration in absence or in presence of a periodic auditory stimulus. Observations took place during drug treatment and, under most testing conditions, after withdrawal as well. During the injection period, PCP-treated rats were consistently less active, covering shorter distances at a slower pace or investing less time in exploration than control animals. Hypoactivity was apparent whether or not a sound was introduced in the testing environment and regardless of the frequency of presentation. There was no indication that

the generalized hypolocomotion could be linked to cumulative effects of the drug as marked deficits were already present after the first injection. Nevertheless, behavioral consequences were short-lived and failed to persist beyond drug termination. Because no relationship can be established between hypolocomotion on the one hand, and sensory stimulation or treatment chronicity on the other hand, the causal factors remain unclear. Motor handicap/fatigue or poor motivation could both constitute valid interpretations of hypoactivity. Experiment 2 was designed to test the likelihood of such suppositions.

EXPERIMENT 2

The secondary goal was to test if motor and/or motivational dysfunction constitute plausible interpretations of the generalized hypolocomotor response displayed during PCP treatment in Experiment 1. Motor coordination was assessed with a rotarod after 15 daily injections of PCP or saline and again, after withdrawal (Experiment 2a). Motivation to complete efficiently a variety of rewarded and non rewarded behaviors was appraised at different times over the course of a 27-day injection period (Experiment 2b).

Methods

Animals

The same animals as in Experiment 1 served to measure motor coordination ($n=36$). Eighteen additional naive male Long Evans rats (Charles River Laboratories, St. Constant, Québec, Canada) weighing 180-200g at the beginning of testing were used to evaluate motivation. Housing and feeding conditions were the same as in Experiment 1.

Drug treatment

Drug treatment for rats subjected to motivation assessment was as described in Experiment 1, only it lasted 27 days.

Behavioral testing

Experiment 2a: Motor coordination

The rotarod (Appendix C) consisted of a 30 cm-long cylinder with a 5 cm diameter wrapped with masking tape and suspended at the top and center of a wooden enclosure (35 × 45 × 115 cm). It was surrounded by three 30 cm-high walls and connected to a DC motor (115V, 33A, 1/50 hp; Fisher Scientific, Québec, Canada). The floor was covered with a 40 cm-thick cotton cushion to prevent any harm when the rats fell off the rod. About 20 h and 7 days after the 15th PCP or saline injection, rats were placed on the stationary rod (0 rpm) and required to maintain balance for 90 s. On the second and third trials, the rod rotated at a constant speed of 3 and 20 rpm, respectively. Fall latencies (s) were measured by a trained experimenter blind to drug conditions using a hand chronometer. Results from the 20 rpm trials were analyzed. This speed previously showed sensitivity to acute PCP treatment (Steinpreis et al., 1999).

Experiment 2b: Motivation

Three paradigms were used to evaluate motivation. The radial-arm maze task measured the time to complete forced arm visits under rewarded and non rewarded conditions. The digging task assessed efficiency to excavate a path when a physical obstacle was inserted between the rat and a food reward. Finally, in the detour task, we recorded latencies to reach a food reward via a short or a long path once the trajectory originally learned by rats became a dead end. In all situations, duration was measured with a hand chronometer by a trained experimenter blind to drug treatment. The same rats were tested in all three paradigms over a 27-day period, again around 20 h after a number of injections.

Radial-arm maze task.

The radial-arm maze (Appendix D) consisted of a wooden central platform (37 cm²) elevated 60 cm above the floor and surrounded by a 40 cm-high octagonal wall and eight acrylic arms (60 × 9 cm, with a 2 cm-high border). Opaque acrylic guillotine doors (9 × 7 cm) blocked arm entrances. A food well, 2 cm in diameter and 1 cm-deep, was located at the distal end of each arm. Both intramaze and extramaze visual cues were available. A video camera connected to a monitor allowed an overhead view of the maze from behind the curtain. The doors were operated by pulling and releasing transparent threads attached to their top portions. Familiarization began about 20 h after the 2nd injection and lasted 15 days. Rats were allowed to explore the maze and consume food pellets (45 mg, Purified Rodent Diet; P.J. Noyes Company, Lancaster, NH) scattered on the arms for 5 min. From the 4th day forward, a single pellet was to be retrieved from each food well. Prolonged familiarization was meant to prevent biases towards certain parts of the apparatus and assure optimal arm patrolling before the introduction of a non reward contingency. The testing stage started after the 17th injection and involved six daily sessions of four trials. Rats were placed on the central platform with all doors closed and one pellet concealed in each food well. Next, a single door was lifted and the rat had a maximum of 10 s to walk to the end of the arm, consume the pellet, return to the central platform, and await the imminent opening of the next door. A sequence of 11 or 12 forced arm visits composed one trial. Rewards were not replaced; therefore, each trial included initial *rewarded* entries and second *non rewarded* visits. Because memory of prior visits could sustain interference from cumulative arm entries, we took into account the lags, i.e. the number of arm entries separating two visits to any given arm. For instance, lag 1 means that rats were forced to

visit arm X (rewarded first entry) then another arm before having to re-enter arm X (non rewarded second entry). Latencies (s) to reach the end of the arms from the opening of the doors were analyzed separately for first and second visits under short and long lags.

Digging task.

The apparatus included three connecting chambers made of opaque acrylic: a start box (19 cm-long \times 30 cm-wide \times 30.5 cm-high), a V-shaped 50 cm-long digging box (first extremity: 30 \times 30.5 cm-high; midpoint: 10 \times 41.5 cm -high; last extremity: 10 \times 30.5 cm-high) covered with transparent acrylic panels on the top, and a goal box (30 \times 24 \times 30.5 cm) (Appendix E). A guillotine door separated the start and the digging boxes. Around 20 h after the 8th injection, rats were introduced in the start box and allowed to explore for 5 min and consume pellets in the goal box. After the 9th, the 10th, and the 11th injection, animals were again put in the start box and were systematically trained to retrieve pellets in the goal box for 10 trials. A thin film of litter covered the floor of the digging box but it did not obstruct the passage. Latencies (s) from the opening of the start box to the entry of the rat in the goal box with all four paws were measured. A unique trial of testing was administered the day after the 12th injection: litter completely obstructed the digging box and animals had to dig to reach the food in the goal box. Latencies (s) to initiate digging and to enter the goal box were appraised.

Detour task.

The apparatus comprised five open sections, 30.5 cm-high, made of opaque acrylic. The start box (29 \times 10 cm) gave access, via guillotine doors, to one “direct arm” in the center (82 \times 10 cm) and two “indirect arms” on either side, one short (114 \times 10 cm) and one long (161.5 \times 10 cm) (Appendix F). The three arms terminated into a single goal box (29 \times 30

cm) which access was controlled with doors. About 20 h after the 22nd injection, pellets were dispersed in the start box, the direct arm, and the goal box and rats were allowed to explore freely for 5 min. After the 23rd, the 24th, and the 25th injection, pellets were available only in the goal box and the doors separating the direct arm from the start and the goal boxes were lifted. For 20 trials, rats were trained to access the goal box using the direct arm exclusively. Latency to enter in the goal box (s) was measured on the last day of training. Testing took place after the 26th and the 27th injection. For two sessions of 15 trials, animals had to retrieve a reward from the goal box choosing one of the three arms available. Only the two indirect arms gave access to pellets at that stage; the door between the direct arm and the goal box remained closed. Entering the goal box from the short arm was the preferred response of rats belonging to both groups on the majority of trials; therefore, only latencies (s) associated with this response were analyzed.

Data analyses

Measures from the rotarod as well as from the digging (training), the detour (testing), and the radial-arm maze tasks were analyzed using two-way ANOVAs with Group (Phencyclidine, Saline) as a between-subject factor and Time (Injection 15, Washout), Trial (First visits, Lags 0-1, Lags 5-6), or Session (Digging (training): 1, 2, 3; Detour (testing): 1, 2) as within-subject factors. Posthoc Tukey tests were carried out to unveil within-group fluctuations on any given within-subject factor. Two-tailed Student *t* tests for independent samples served in the analyses of latencies in the digging (testing) and detour (training) tasks.

Results

Experiment 2a: Motor coordination

PCP treatment had no effect on fall latencies from the rotarod at 20 rpm either after the 15th injection (PCP: 59.7 ± 6.0 s; Saline: 46.1 ± 6.0 s) or following a 7-day washout (PCP: 54.6 ± 8.5 s; Saline: 57.0 ± 7.4 s). Factors Group, $F(1,34) < 1$, Time, $F(1,34) < 1$, and the interaction Group \times Time, $F(1, 34) = 1.87$, were not significant.

Experiment 2b: Motivation

Data from the radial-arm maze, digging, and detour tasks are summarized in Table 3.1.

[Insert Table 3.1 about here]

Radial-arm maze task

Measures collected after 17 to 22 injections of PCP or saline were grouped into a single block. Overall, latencies to reach the extremity of the maze arms did not differ between groups regardless of reward contingencies. Factor Group, $F(1, 16) < 1$, and the interaction Group \times Trial, $F(2, 32) < 1$, were not significant but factor Trial, $F(2, 32) = 622.16$, $p < .01$, was. The two groups took less time to complete the first rewarded visits than the non rewarded re-visits with lags 0 and 1 and lags 5 and 6 (Tukey, $p < .01$). Both groups also completed re-visits faster under lags 5 and 6 than lags 0 and 1 (Tukey, $p < .01$).

Digging task

Group PCP did not differ from control animals on either training (Injections 9 to 11) or testing (Injection 12). Latencies to enter the goal box were equivalent in the two groups during training: Group, $F(1,16) = 1.03$; Session, $F(2,32) = 46.66$, $p < .01$; interaction, $F(2, 32) < 1$. There was no difference in the latencies to initiate digging and to access the goal box during the testing stage: $t(16) < 1$ for both measures.

Detour task

PCP and Saline groups performed similarly during training and testing. Latencies to enter the goal box during the third session of training (Injection 25) were comparable between groups, $t(16) < 1$. Latencies to reach the goal box via the short arm during the two sessions of testing (Injections 26 and 27) did not significantly differ either: Group, $F(1,16) = 1.28$; Session, $F(1,16) = 22.79$, $p < .01$; interaction, $F(1, 16) = 1.15$.

Discussion

Experiment 2 assessed the effects of repeated PCP exposure on motor coordination and on the motivation to execute a range of behaviors under rewarded or non rewarded conditions. The ability to maintain balance on a rotarod at 20 rpm did not suffer short- or long-term drug effects. Latencies to complete radial-arm maze runs were not modified either by PCP treatment regardless of food availability. Also spared was the rapidity to dig or to select and run through the shortest detour path in exchange for food. As a consequence, deficient motor coordination or motivation for rewards cannot be proposed as likely explanations of the generalized hypolocomotor effects highlighted in Experiment 1.

GENERAL DISCUSSION

The aim of the current article was twofold: to verify if harmful effects of subchronic PCP on spontaneous locomotion would be replicated and persist after drug withdrawal and to test if a periodic auditory stimulus presented during a single or several test sessions would modulate locomotor/exploratory expression. Our results reproduced prior outcomes of hypolocomotion (Goulet et al., 2002; Hori et al., 2000; Mandillo et al., 2003) and also concurred with enhanced immobility during forced water immersion 24 h after daily injections of PCP in mice (Abdel-Naby Sayed et al., 2001; Noda, Kamei, Mamiya,

Furukawa, & Nabeshima, 2000; Noda, Mamiya, Furukawa, & Nabeshima, 1997; Noda et al., 1995). New findings entailed the extinction of drug-related effects after a 7-day withdrawal. Obviously, the mechanisms that were disturbed by PCP and resulted in poor locomotion were not permanently damaged as it should have been the case if rats sustained a “functional lesion” (Jentsch et al., 1997) due to the drug.

To our surprise, a periodic sound introduced in the testing environment failed to promote higher activity levels in PCP-treated rats whether it was presented once or on several occasions: contrarily, expression of behavior was abnormally low. This contrasted with the hyperlocomotion observed by Jentsch et al. (1998) in rats introduced in a novel environment or submitted to a mild stress after a 7-day withdrawal from 5 mg/kg of PCP twice daily for 7 days. It should be noted, however, that the timing of tests relative to drug exposure was not the same between studies. Generalized hypoactivity also appeared incompatible with amplified grooming expression associated with a loud sound presentation 20 h after a similar drug regimen (Audet et al., 2006). This stemmed the assumption that motor and/or motivational aspects could have been at stake.

It is well documented that acute PCP exposure enhances rat motor activity in the 5-6 h following administration (Adams & Moghaddam, 1998; Castellani & Adams, 1981; Sturgeon et al., 1982; Sturgeon et al., 1979; Xu & Domino, 1994). Rats injected with PCP in Experiment 1 may have suffered from residual fatigue or from a motor disadvantage due to prior agitation. Such interpretation was discredited when the same rats were constrained to walk at a constant velocity of 20 rpm on the rotarod: Group PCP was as good as controls in maintaining balance and avoiding or postponing a fall at this running speed. Moreover, fall latencies measured 20 h after the 15th injection of PCP were not worse than those after a 7-day washout as should be expected from fatigued, uncoordinated animals. Rotarod

performance was shown to be spared by Steinpreis et al. (1999) 24 h after a single injection of 2 to 6 mg/kg PCP. Although our interpretations were generated on the basis of one paradigm using a specific speed, there is no evidence so far that the hypolocomotion observed in Experiment 1 was due to a lack of motor coordination.

Alternatively, PCP-triggered hypolocomotion observed in Experiment 1 could have reflected a decline in motivation yielding low levels of environmental exploration and physical activity. When food was available, PCP-treated rats were as fast as controls in overcoming an obstacle or modifying their usual learned route. Reward-driven functions were assessed again using a forced-visit version of the radial maze task. Latencies to reach food during initial arms visits did not differ between groups. Neither did the recollection of first visits that faded similarly as the number of intercalated arm entries or *lags* increased. Rats of both treatment conditions took more time to complete non rewarded re-visits than those reinforced, a clear indication that Group PCP could adequately anticipate the absence of food. Group equivalence in the face of non reward constitutes evidence that extrinsic motivation triggered by food cannot stand as the sole explanation for PCP outcomes. It rather suggests that the ability to meet task requirements was unaltered by the drug when behavioral production was sustained through a discrete trial procedure, whether or not food was available. Prior PCP experience was shown to decrease reward function. Repeated exposure to 15 mg/kg PCP for 3 days reduced motivation to consume a sucrose solution (Turgeon & Hoge, 2003) and continuous daily administration of 10, 15, or 20 mg/kg PCP for 14 days increased self-stimulation reward thresholds (Spielewoy & Markou, 2003) 20 to 24 h after drug exposure, respectively. Possibly, sucrose consumption and brain stimulation failed to be properly initiated without extrinsic goals other than reinforcement. Together, there seems to be enough evidence to suggest that the ability to mobilize behavior in the

absence of task structure is both severely and reliably impaired by subchronic PCP.

The hypolocomotor states we observed in rats repetitively exposed to PCP helped unveil a decrease in the propensity to initiate spontaneous conducts that is representative of negative schizophrenic symptoms. It was proposed that schizophrenics with a predominant negative symptomatology display deficits in self-generated behaviors whereas their performance may be intact with more guidance (Frith, 1987; Frith & Done, 1988). For example, patients with a higher prevalence of negative symptoms were impaired when required to raise their right index finger as a self-initiated movement compared to as a response to a specific tone (Fuller, Nathaniel-James, & Jahanshahi, 1999). Since data compatible with negative symptoms in animals models remain rare and difficult to reproduce (Ellenbroek & Cools, 2000), the contribution of our results is significant. By postulating a fundamental relationship between repeated PCP treatment and reduced behavioral initiation, we hope to further the understanding of the pathogenic effects of the drug and accent some of the neglected features of the disease it wishes to model.

CONCLUSION

Repeated subchronic exposure to PCP in rats reduced spontaneous locomotion and exploratory activity in both the absence and presence of a periodic auditory stimulation. These deleterious effects vanished after a 7-day washout. Additional motor coordination and motivational assessments suggested that the likely interpretation of PCP-induced hypolocomotion was an inadequacy to self-generate behaviors. The absence of external motivators which occurs when task structure is poorly defined would determine symptom induction using PCP.

References

- Abdel-Naby Sayed, M., Noda, Y., Mahmoud Hamdy, M., Mamiya, T., Nagai, T., Furukawa, H., et al. (2001). Enhancement of immobility induced by repeated phencyclidine injection: association with c-Fos protein in the mouse brain. *Behavioural Brain Research*, 124(1), 71-76.
- Acquas, E., Wilson, C., & Fibiger, H. C. (1996). Conditioned and unconditioned stimuli increase frontal cortical and hippocampal acetylcholine release: effects of novelty, habituation, and fear. *Journal of Neuroscience*, 16(9), 3089-3096.
- Adams, B., & Moghaddam, B. (1998). Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *Journal of Neuroscience*, 18(14), 5545-5554.
- Audet, M. C., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2006). Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats. *Behavioral Brain Research*, 167(1), 103-110.
- Balla, A., Koneru, R., Smiley, J., Sershen, H., & Javitt, D. C. (2001). Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, 25(2), 157-164.
- Castellani, S., & Adams, P. M. (1981). Acute and chronic phencyclidine effects on locomotor activity, stereotypy and ataxia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 73(2-3), 143-154.
- Ellenbroek, B. A., & Cools, A. R. (2000). Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, 11(3-4), 223-233.
- Fletcher, P. J., Tenn, C. C., Rizos, Z., Lovic, V., & Kapur, S. (2005). Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: reversal by a D(1)

receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berlin)*, 1-11.

- Frith, C. D. (1987). The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychological Medicine*, 17(3), 631-648.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 153, 437-443.
- Fuller, R., Nathaniel-James, D., & Jahanshahi, M. (1999). Movement-related potentials prior to self-initiated movements are impaired in patients with schizophrenia and negative signs. *Experimental Brain Research*, 126(4), 545-555.
- Goulet, S., Peralta, M., Vinet, J., & Doré, F. Y. (2002). *Repeated PCP injections and 20-hour interval locomotion assesment in rats*. Paper presented at the Society for Neuroscience, Orlando, Florida, USA.
- Hanania, T., Hillman, G. R., & Johnson, K. M. (1999). Augmentation of locomotor activity by chronic phencyclidine is associated with an increase in striatal NMDA receptor function and an upregulation of the NR1 receptor subunit. *Synapse*, 31(3), 229-239.
- Hori, T., Subramaniam, S., Srivastava, L. K., & Quirion, R. (2000). Behavioral and neurochemical alterations following repeated phencyclidine administration in rats with neonatal ventral hippocampal lesions. *Neuropharmacology*, 39(12), 2478-2491.
- Howell, D. C. (1997). *Statistical methods for psychology* (4th ed.). Belmont CA: Duxbury Press.
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.

- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *20*(3), 201-225.
- Jentsch, J. D., Taylor, J. R., & Roth, R. H. (1998). Subchronic phencyclidine administration increases mesolimbic dopaminergic system responsivity and augments stress- and psychostimulant-induced hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacology*, *19*(2), 105-113.
- Jentsch, J. D., Tran, A., Le, D., Youngren, K. D., & Roth, R. H. (1997). Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology*, *17*(2), 92-99.
- Johnson, K. M., Phillips, M., Wang, C., & Kevetter, G. A. (1998). Chronic phencyclidine induces behavioral sensitization and apoptotic cell death in the olfactory and piriform cortex. *Journal of Neuroscience Research*, *52*(6), 709-722.
- Mandillo, S., Rinaldi, A., Oliverio, A., & Mele, A. (2003). Repeated administration of phencyclidine, amphetamine and MK-801 selectively impairs spatial learning in mice: a possible model of psychotomimetic drug-induced cognitive deficits. *Behavioural Pharmacology*, *14*(7), 533-544.
- Morris, B. J., Cochran, S. M., & Pratt, J. A. (2005). PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Current Opinions in Pharmacology*, *5*(1), 101-106.
- Noda, Y., Kamei, H., Mamiya, T., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (2000). Repeated phencyclidine treatment induces negative symptom-like behavior in forced swimming test in mice: imbalance of prefrontal serotonergic and dopaminergic functions. *Neuropsychopharmacology*, *23*(4), 375-387.

- Noda, Y., Mamiya, T., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (1997). Effects of antidepressants on phencyclidine-induced enhancement of immobility in a forced swimming test in mice. *European Journal of Pharmacology*, 324(2-3), 135-140.
- Noda, Y., Yamada, K., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (1995). Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine: a new model of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 116(5), 2531-2537.
- Phillips, M., Wang, C., & Johnson, K. M. (2001). Pharmacological characterization of locomotor sensitization induced by chronic phencyclidine administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(3), 905-913.
- Spielewoy, C., & Markou, A. (2003). Withdrawal from chronic phencyclidine treatment induces long-lasting depression in brain reward function. *Neuropsychopharmacology*, 28(6), 1106-1116.
- Sturgeon, R. D., Fessler, R. G., London, S. F., & Meltzer, H. Y. (1982). Behavioral effects of chronic phencyclidine administration in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 76(1), 52-56.
- Sturgeon, R. D., Fessler, R. G., & Meltzer, H. Y. (1979). Behavioral rating scales for assessing phencyclidine-induced locomotor activity, stereotyped behavior and ataxia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 59(3-4), 169-179.
- Tenn, C. C., Kapur, S., & Fletcher, P. J. (2005). Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology (Berlin)*, 180(2), 366-376.
- Turgeon, S. M., & Hoge, S. G. (2003). Prior exposure to phencyclidine decreases voluntary sucrose consumption and operant performance for food reward. *Pharmacology*

Biochemistry and Behavior, 76(3-4), 393-400.

Xu, X., & Domino, E. F. (1994). Phencyclidine-induced behavioral sensitization.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47(3), 603-608.

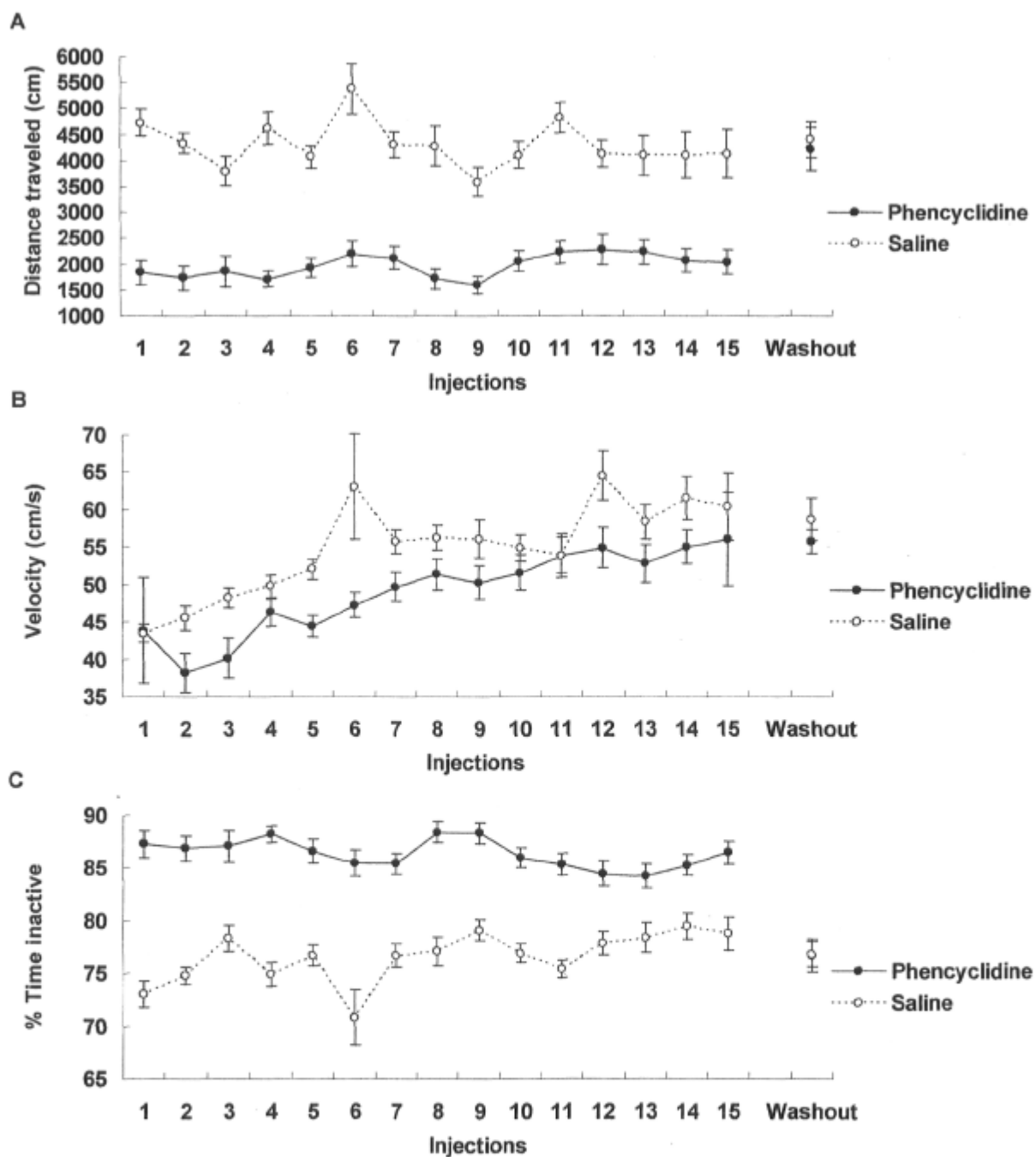


Fig.3.1. Distance traveled (A), velocity (B), and percentage of time inactive (C) after each injection (I1 to I15) of phencyclidine or saline and after a 7-day washout. Data represent means \pm S.E.M.

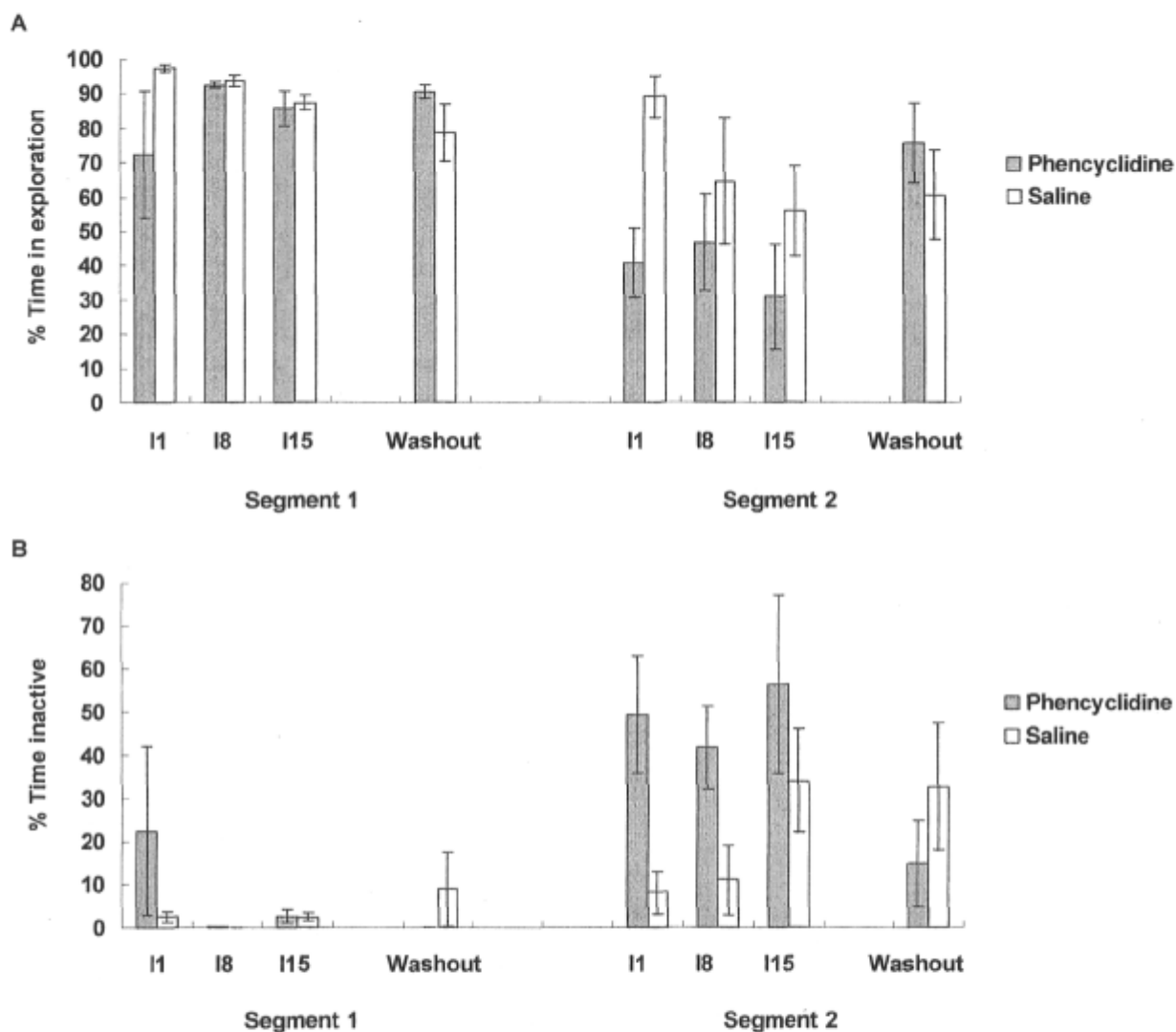


Fig.3.2. Percentage of time engaged in exploration (A) and time inactive (B) during 60-s presentations of the auditory stimulus. Data were collected during the two testing segments administered after the 1st, the 8th, and the 15th injection (I1, I8, and I15) of phencyclidine or saline and after a 7-day washout. Data represent means \pm S.E.M.

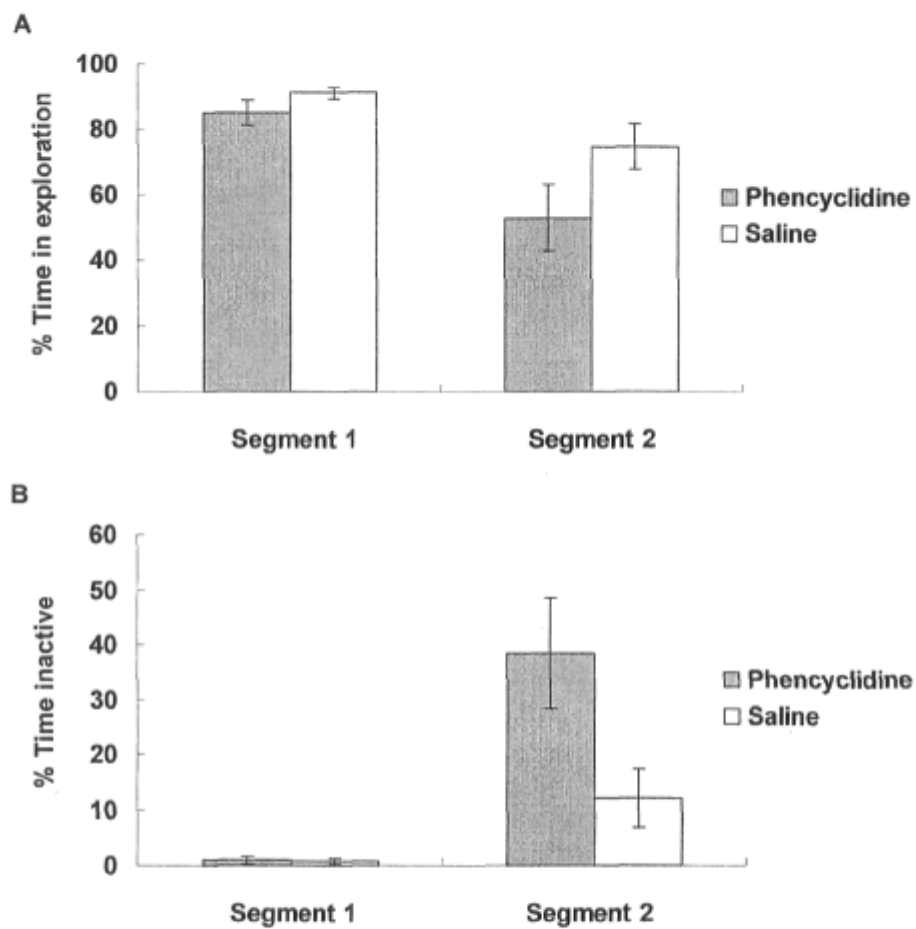


Fig.3.3. Percentage of time spent in exploration (A) and time inactive (B) during the two testing segments composed of 60-s presentations of the auditory stimulus following 15 injections of phencyclidine or saline. Data represent means \pm S.E.M.

Table 3.1

Mean latencies (s) to perform rewarded and non rewarded behaviors in the radial-arm maze, the digging, and the detour tasks 20 h after a number of phencyclidine or saline injections.

Motivation tasks	Mean latencies \pm standard error (s)	
	Phencyclidine	Saline
<i>Radial-arm maze (Injections 17 to 22)</i>		
First visits	1.87 \pm 0.10	1.83 \pm 0.14
Lags 0-1	9.42 \pm 0.15	9.14 \pm 0.13
Lags 5-6	5.15 \pm 0.42	5.38 \pm 0.35
<i>Digging task</i>		
Training (Injections 9 to 11)		
Session 1	10.44 \pm 1.79	11.41 \pm 1.12
Session 2	4.94 \pm 0.61	6.91 \pm 1.06
Session 3	3.19 \pm 0.30	3.62 \pm 0.33
Testing (Injection 12)		
To digging box	43.57 \pm 11.51	38.78 \pm 5.59
To goal box	98.18 \pm 14.08	91.59 \pm 8.42
<i>Detour task</i>		
Training (Injection 25)	1.86 \pm 0.16	1.93 \pm 0.19
Testing (Injections 26-27)		
Session 1	4.40 \pm 0.30	5.11 \pm 0.47
Session 2	3.49 \pm 0.22	3.68 \pm 0.26

Chapitre 4

Enhanced anxiety follows withdrawal from subchronic exposure to phencyclidine in rats

Short communication

Marie-Claude Audet ^{a,b}, Sonia Goulet ^{a,b,*}, and François Y. Doré ^{a,b}

^a École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada

^b Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Behavioural Brain Research (2007), 176(2): 358-361

Résumé

L'anxiété est évaluée chez des rats soumis à 5 mg/kg de PCP deux fois par jour pendant 7 jours. Une semaine après la fin du traitement, des mesures sont recueillies dans la cage clarté/noirceur et pendant l'exposition à une odeur de chat. Le PCP diminue le temps passé dans le compartiment éclairé de la cage clarté/noirceur et le nombre de contacts avec le collier de chat. Le PCP amplifie donc, chez le rat, la peur des environnements non protégés et des menaces prédatrices. Ces dysfonctions semblent compatibles avec les expériences émotionnelles anormales associées à la schizophrénie humaine.

Abstract

Anxiety was assessed in rats treated with 5 mg/kg of PCP bid for 7 days. One week after withdrawal, measures were collected in the light/dark apparatus and during exposure to a cat odor. PCP decreased time spent in the lit area and number of contacts with a cat collar. PCP thus amplified rats' fear of unprotected environments and predatory threats which seems compatible with the distorted emotional experience in human schizophrenia.

Emotional abnormalities are increasingly accepted as a core feature of human schizophrenia. Albeit not a diagnostic criterion, some authors agree that emotional disruption may be more important to the understanding of the illness than cognitive impairments (Aleman & Kahn, 2005; Muller, Koen, Soraya, Emsley, & Stein, 2004; Turnbull & Bebbington, 2001). The exaggeration of anxiety that often precedes or coincides with the onset of hallucinations and delusions in schizophrenic patients supports this assumption, as well as deficient emotional expression or perception (Aleman & Kahn, 2005; Allen et al., 2005; Delespaul, deVries, & van Os, 2002; Edwards, Jackson, & Pattison, 2002; Freeman, Garety, & Kuipers, 2001; Kring & Neale, 1996). To adequately replicate the syndrome of schizophrenia, it is reasonable to state that animal models should display some disturbances in the intensity and/or appropriateness of emotional responses.

Repeated subchronic PCP exposure is a common method to trigger schizophrenia-like symptoms in animals (Audet, Goulet, & Doré, 2006; Audet, Goulet, & Doré, accepted; Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999; Jentsch, Tran, Le, Youngren, & Roth, 1997; Marquis, Audet, Doré, & Goulet, submitted; Noda, Yamada, Furukawa, & Nabeshima, 1995). Locomotion was exaggerated in rats subjected to a novel environment or to a saline injection stress one week after washout from 7 doses of 5 mg/kg of PCP twice a day (Jentsch, Taylor, & Roth, 1998). About 20 h after 8 or 15 daily 10 mg/kg PCP injections, grooming induced with water sprays on the fur, a loud periodic sound, or greasy food consumption was enhanced (Audet et al., 2006). Behavioral sequencing associated with excessive grooming sustained significant disruption in the water, but not in the food condition. Prior evidence showed that sequential organization of grooming in rodents is sensitive to stress and anxiety (Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005). Possibly, PCP exerts

more widespread or severe effects when behavioral assessment is combined with upsetting contexts.

Standard generalized anxiety tests usually exploit rodents' natural aversion for open, illuminated fields. In the light/dark paradigm (Crawley & Goodwin, 1980; Crawley, 1981), the innate tendency to explore unfamiliar surroundings and the conflicting urge to avoid open, bright spaces, are compared; preference for dark areas is representative of rodents' wild-type behaviors. Exposure to predatory threats also yields sensitive measures of rodents' emotional states. Such context elicits a variety of anxious and defensive behaviors even in laboratory rodents (Blanchard, Griebel, Rodgers, & Blanchard, 1998; Blanchard, Shepherd, Rodgers, Magee, & Blanchard, 1993; Dielenberg, Arnold, & McGregor, 1999; Dielenberg, Carrive, & McGregor, 2001; Dielenberg, Hunt, & McGregor, 2001; Dielenberg & McGregor, 1999, 2001; McGregor & Dielenberg, 1999; McGregor, Schrama, Ambermoon, & Dielenberg, 2002). McGregor and his collaborators presented rats with pieces of collar previously worn by a domestic cat. Rats initially approached, sniffed then promptly avoided the collar and hid in a provided enclosure from where they displayed vigilant visual scans of the surroundings (Dielenberg et al., 1999; Dielenberg, Carrive et al., 2001; Dielenberg, Hunt et al., 2001; Dielenberg & McGregor, 1999, 2001; McGregor & Dielenberg, 1999; McGregor et al., 2002).

The goal of this short communication was to test if pre-treatment with two daily doses of 5 mg/kg of PCP for 7 days disrupts emotional behavior in the light/dark apparatus and in reaction to a cat collar one week after the last injection. If anxiety is amplified by PCP as we suspect it should based on grooming and locomotion data, drug-treated rats will avoid the bright area as well as contact with the predatory threat more than control animals.

Methods

Animals

Twenty male Sprague-Dawley rats (Charles River Laboratories, St. Constant, Québec, Canada) experimentally naive and weighing 280-350 g at the beginning of testing were used as subjects. They were housed individually and exposed to a controlled 12-12 h light-dark cycle (lights on from 8:00 am to 8:00 pm): behaviors were recorded between 9:00 am and 2:00 pm. Food and water were available ad libitum. Experiments were approved by the Comité de protection des animaux de l'Université Laval (CPAUL) in accordance with the guidelines of the Canadian Council for Animal Care.

Drug treatment and general procedure

Half of the rats received intraperitoneal (i.p.) injections of phencyclidine hydrochloride (Bureau of Drug Surveillance, Health Canada; 5 mg/ml of distilled water/kg; $n=10$) twice daily, around 9:00 am and 6:00 pm, for 7 consecutive days. This drug regimen was previously shown to induce abnormal emotional responses to novelty or stress after drug withdrawal (Jentsch et al., 1998). The remaining 10 rats received identical treatment with sterile saline vehicle (NaCl 0.9%; 1 ml/kg twice a day). Behavioral testing began 7 days after the end of drug treatment. In previous experiments, exposure to predatory threats induced a generalization of anxious responses to the elevated plus-maze test which shares similarities with the light/dark paradigm (Dielenberg & McGregor, 1999; McGregor et al., 2002). Therefore, rats were assessed in the light/dark apparatus before being confronted to a cat-worn collar. Experimentation took place in testing rooms equipped with a white noise generator (65dB) that masked auditory distractions. All testing apparatus were systematically cleaned after each trial.

Behavioral testing

Light/dark apparatus.

Apprehension of open lit environments was measured in four Open Field Test Environment units (Med Associates, Model ENV-515) composed of white opaque acrylic floors (42.8 cm²) and 30.5-cm-high transparent acrylic walls (Appendix G). Photobeam I/R arrays (Med Associates, Model ENV-259) recorded displacements: four were located 5 cm from the lowest portion of each wall and two, 7.5 cm higher on two opposite walls. A black acrylic box (21.4 × 42.8 × 30.5 cm) with four walls and a roof covered one half of each testing unit and formed the dark portion of the apparatus. Transitions to and from the open lit area were possible through an 8 × 10 cm opening in one wall of the box. A 60 W light bulb fixed 75 cm above illuminated each testing unit. Rats were individually placed in the lit area with the head partially inserted in the dark area. Beam interruptions were recorded for 5 min with a computerized system (Med Associates, Model SOF-810) and converted by the monitoring software Activity Monitor (Version 4.31, Med Associates) into two indices: time spent in the lit area expressed as a percentage of the 5-min test session (total time in the lit area (s)/300s × 100) and total number of transitions between the lit and the dark areas of the apparatus.

Exposure to a cat odor.

Reactions towards predatory danger were assessed in two black acrylic open units (45 × 30 × 30.5 cm) following a procedure adapted from McGregor and collaborators (Dielenberg, Carrive et al., 2001; Dielenberg, Hunt et al., 2001; Dielenberg & McGregor, 1999, 2001; McGregor & Dielenberg, 1999; McGregor et al., 2002) (Appendix H). A black acrylic panel (30 × 30.5 cm) separated each unit into two compartments of unequal sizes:

one “hide chamber” (15 × 30 × 30.5 cm) and one larger, “threat area” (30 × 30 × 30.5 cm). An 8 × 10 cm opening through the panel permitted a passage between the two compartments. A piece of cat collar (30 × 13 × 5 mm) worn by a domestic cat for one year was attached with a paperclip 4-cm high on the opposite wall of the threat area. The “predatory” potency of the cat odor was ascertained during pre-tests using surplus rats. Subjects exposed to the collar (n=3) hid more in the enclosure and made fewer nose contacts with the collar attached wall than unexposed controls (n=2). In this paradigm, each rat was placed in the threat area of the apparatus and behaviors were recorded for 10 min by a camera affixed to the testing room ceiling. One trained observer unaware of drug conditions measured the following indices from the videotapes: latency to make initial contact with the cat collar (s), time spent in the hide chamber expressed as a percentage of the 10-min test session (total time in the hide chamber (s)/600s × 100), total number of “head out” postures defined as the number of head protrusions through the entrance of the hide chamber to visually scan the threat area, and total number of actual sniffing contacts with the cat collar.

Results

All indices were analyzed using one-tailed Student *t* tests for independent samples.

Light/dark apparatus

Percentages of time in the lit area of the light/dark apparatus reported in Figure 4.1A were lower in PCP- compared to saline-treated rats, $t_{(0.05)}(18) = 2.05$. Total numbers of transitions between the lit and the dark areas (Figure 4.1B) did not differ between groups, $t(18) = 1.04$.

[Insert Figure 4.1 about here]

Exposure to a cat odor

Figure 4.2 presents the four indices recorded during cat odor exposure. Rats of the two groups did not differ statistically in their latencies to make initial contact with the cat collar (Figure 4.2A), $t(18) = 1.64$. Both groups also spent as much time in the hide chamber (Figure 4.2B), $t(18) = 1.20$, and made as many “head out” postures (Figure 4.2C), $t(18) = 1.03$. However, Group PCP sniffed the collar significantly fewer times, $t_{(01)}(18) = 3.70$, than non-treated rats (Figure 4.2D).

[Insert Figure 4.2 about here]

Discussion

The aim of this short communication was to verify if emotional experience would be significantly affected in PCP pre-treated rats during exposure to an unprotected environment and a predatory threat. One week after washout from repeated subchronic administration of 5 mg/kg twice daily for 7 days, rats spent less time than controls in the lit area of the light/dark apparatus and made fewer sniffing contacts with a cat-worn collar. Therefore, it can be concluded that anxiety was heightened by PCP in both experimental contexts.

Longer periods of time spent by Group PCP in the dark area of the light/dark apparatus were not consequential to decreased locomotion: frequency of transitions between the lit and the dark areas, which is a good indicator of general activity levels, did not differ between groups. Our results are not consistent with the absence of PCP effects in the light/dark emergence test 72 h after the last injection of 3 mg/kg once daily for 14 days (Lee, Brady, Shapiro, Dorsa, & Koenig, 2005). In Lee et al.’s experiment, the testing environment was not divided into two distinct areas; rats were placed in a familiar black

tube that corresponded to the dark area. The tube was carefully positioned so that the animals could exit facing a corner of the lit open field apparatus. Rats initially placed in the illuminated compartment, as was the case in our experiment, were more anxious in the light/dark test compared to those introduced in the dark as in Lee et al.'s procedure (Chaouloff, Durand, & Mormede, 1997). Such differences, in addition to lower PCP dosages and a different withdrawal period, likely explain why Lee et al.'s measures might have been less sensitive to PCP treatment than those we used.

Exposure to the cat scent triggered avoidance independently of drug treatment. Both groups spent at least 80% of the test duration in the hide chamber, which is comparable to reported observations in normal rats (Dielenberg et al., 1999; Dielenberg, Carrive et al., 2001; McGregor et al., 2002). However, rats pre-treated with PCP made fewer nose contacts with the cat-worn collar. One obvious interpretation would be diminished curiosity or motivation to explore. This was not supported since the two groups took as much time to initiate their approach and to sniff the collar. We can therefore conclude with fair certainty that predatory odor evoked more fear in Group PCP than in controls.

Current results show that repeated subchronic PCP administration produced significant lasting effects on rats' emotional experience. Avoidance behaviors instigated by high anxiety are concordant with novelty and stress hyper-responsiveness after a one-week washout from identical PCP treatment (Jentsch et al., 1998) and with PCP-induced grooming disorganization in anxiogenic conditions (Audet et al., 2006). In a context where emotional dysfunctions are becoming a hallmark of schizophrenia, further work is needed to reproduce and better understand this class of manifestations in animal models of this disease. Aleman and Kahn (2005) argued against a global reduction or augmentation in emotional processing associated with human schizophrenia. They suggested a disjunction

between the expression, perception, and experience of emotions. Deficient emotional expression (e.g. reduced facial or verbal expression) or perception (e.g. impaired recognition of facial expression) and amplified emotional experience (e.g. increased anxiety or emotional reactivity) would be the most prevalent “emotional” profile in schizophrenic patients. Increased immobility, which is indicative of diminished emotional expression, was observed in mice during forced water immersion 24 h to 21 days after washout from daily PCP treatment (Abdel-Naby Sayed et al., 2001; Noda et al., 1995). Correspondences with the proposed disjunction seem promising. Future research will need to unveil more contexts where emotional expression and experience suffer from the effects of PCP. Other variables that also should be addressed are the temporal stability of emotional experience and the integrity of perception and reaction to emotionally charged interactions with congeners.

References

- Abdel-Naby Sayed, M., Noda, Y., Mahmoud Hamdy, M., Mamiya, T., Nagai, T., Furukawa, H., et al. (2001). Enhancement of immobility induced by repeated phencyclidine injection: association with c-Fos protein in the mouse brain. *Behavioural Brain Research*, *124*(1), 71-76.
- Aleman, A., & Kahn, R. S. (2005). Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, *77*(5), 283-298.
- Allen, P., Freeman, D., McGuire, P., Garety, P., Kuipers, E., Fowler, D., et al. (2005). The prediction of hallucinatory predisposition in non-clinical individuals: examining the contribution of emotion and reasoning. *British Journal of Clinical Psychology*, *44*(Pt 1), 127-132.
- Audet, M. C., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2006). Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats. *Behavioural Brain Research*, *167*(1), 103-110.
- Audet, M. C., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2007). Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine: an appraisal of motor function and motivation. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(1), 142-150.
- Blanchard, D. C., Griebel, G., Rodgers, R. J., & Blanchard, R. J. (1998). Benzodiazepine and serotonergic modulation of antipredator and conspecific defense. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *22*(5), 597-612.
- Blanchard, R. J., Shepherd, J. K., Rodgers, R. J., Magee, L., & Blanchard, D. C. (1993). Attenuation of antipredator defensive behavior in rats following chronic treatment with imipramine. *Psychopharmacology (Berlin)*, *110*(1-2), 245-253.

- Chaouloff, F., Durand, M., & Mormede, P. (1997). Anxiety- and activity-related effects of diazepam and chlordiazepoxide in the rat light/dark and dark/light tests. *Behavioural Brain Research*, *85*(1), 27-35.
- Crawley, J., & Goodwin, F. K. (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *13*(2), 167-170.
- Crawley, J. N. (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *15*(5), 695-699.
- Delespaul, P., deVries, M., & van Os, J. (2002). Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, *37*(3), 97-104.
- Dielenberg, R. A., Arnold, J. C., & McGregor, I. S. (1999). Low-dose midazolam attenuates predatory odor avoidance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *62*(2), 197-201.
- Dielenberg, R. A., Carrive, P., & McGregor, I. S. (2001). The cardiovascular and behavioral response to cat odor in rats: unconditioned and conditioned effects. *Brain Research*, *897*(1-2), 228-237.
- Dielenberg, R. A., Hunt, G. E., & McGregor, I. S. (2001). "When a rat smells a cat": the distribution of Fos immunoreactivity in rat brain following exposure to a predatory odor. *Neuroscience*, *104*(4), 1085-1097.
- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (1999). Habituation of the hiding response to cat odor in rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, *113*(4), 376-387.

- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (2001). Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(7-8), 597-609.
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22(6), 789-832.
- Freeman, D., Garety, P. A., & Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine*, 31(7), 1293-1306.
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201-225.
- Jentsch, J. D., Taylor, J. R., & Roth, R. H. (1998). Subchronic phencyclidine administration increases mesolimbic dopaminergic system responsivity and augments stress- and psychostimulant-induced hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacology*, 19(2), 105-113.
- Jentsch, J. D., Tran, A., Le, D., Youngren, K. D., & Roth, R. H. (1997). Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 17(2), 92-99.
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2004). Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Research & Brain Research Protocols*, 13(3), 151-158.

- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2005). The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of Neuroscience Methods*, *143*(2), 169-177.
- Kring, A. M., & Neale, J. M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, *105*(2), 249-257.
- Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., & Koenig, J. I. (2005). Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology*, *30*(10), 1883-1894.
- Marquis, J. P., Audet, M. C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (accepted pending revisions). Delayed alternation performance following subchronic phencyclidine administration in rats depends on task parameters. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- McGregor, I. S., & Dielenberg, R. A. (1999). Differential anxiolytic efficacy of a benzodiazepine on first versus second exposure to a predatory odor in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, *147*(2), 174-181.
- McGregor, I. S., Schrama, L., Ambermoon, P., & Dielenberg, R. A. (2002). Not all 'predator odours' are equal: cat odour but not 2,4,5 trimethylthiazoline (TMT; fox odour) elicits specific defensive behaviours in rats. *Behavioral Brain Research*, *129*(1-2), 1-16.
- Muller, J. E., Koen, L., Soraya, S., Emsley, R. A., & Stein, D. J. (2004). Anxiety disorders and schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, *6*(4), 255-261.
- Noda, Y., Yamada, K., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (1995). Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with

phencyclidine: a new model of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 116(5), 2531-2537.

Turnbull, G., & Bebbington, P. (2001). Anxiety and the schizophrenic process: clinical and epidemiological evidence. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, 36(5), 235-243.

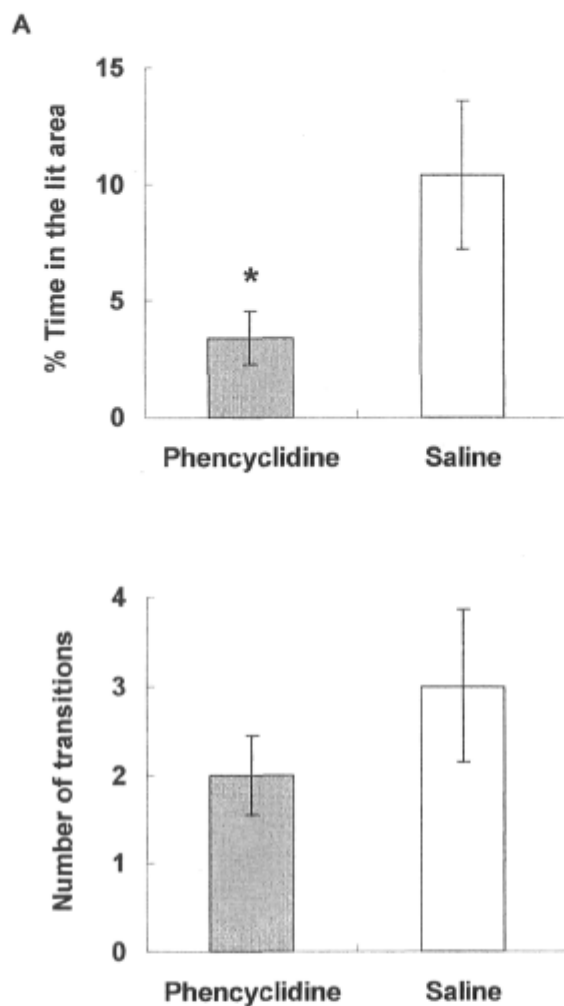


Fig.4.1. Percentages of time spent in the lit area (A) and total numbers of transitions between the lit and the dark areas (B) in the light/dark apparatus after a 1-week washout from 7 daily injections of 5 mg/kg of phencyclidine or saline vehicle given twice a day. Data represent means + S.E.M. The asterisk indicates a difference between-group significant at $p < .05$.

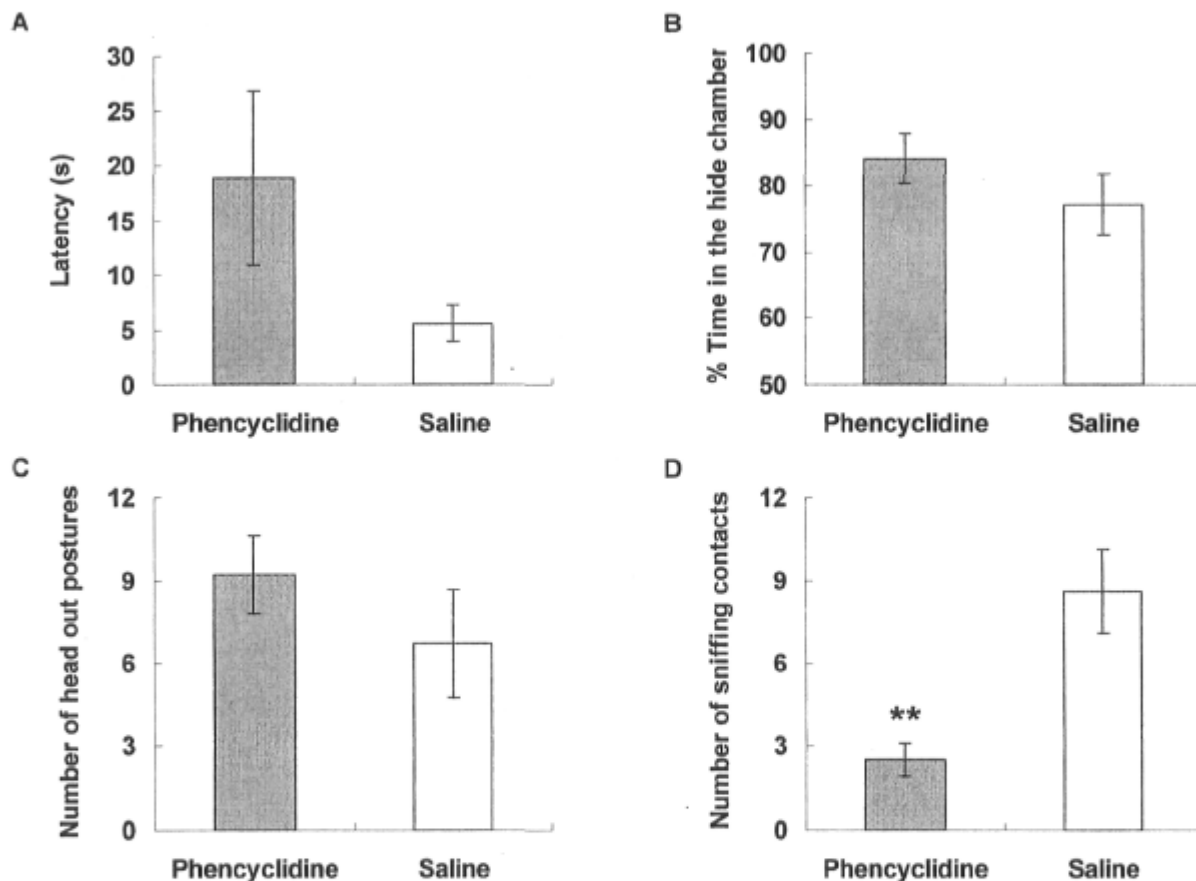


Fig.4.2. Latencies to make initial contact with the cat collar (A), percentages of time spent in the hide chamber (B), total numbers of "head out" postures (C), and total numbers of sniffing contacts with the cat collar (D) after a 1-week washout from 7 daily injections of 5 mg/kg of phencyclidine or saline vehicle administered twice a day. Data represent means + S.E.M. ** indicates a difference between-group significant at $p < .01$.

Conclusion générale

La présente thèse visait à reproduire, chez le modèle animal PCP, un ensemble de dysfonctions émotionnelles, motivationnelles et motrices propres à la schizophrénie. Plus précisément, elle poursuivait deux objectifs principaux: (1) mettre en évidence chez le rat de nouveaux analogues comportementaux du syndrome schizophrénique humain et (2) proposer des interprétations plus nuancées des dysfonctions provoquées par le PCP afin de mieux circonscrire les effets de cette drogue.

Le PCP est couramment utilisé chez l'animal pour induire l'apparition de comportements pathologiques analogues aux symptômes de la schizophrénie comme l'agitation motrice et certains déficits cognitifs. Deux problèmes nuisent, cependant, à l'interprétation et à l'intégration des données recueillies au moyen du modèle PCP: l'utilisation d'une variété limitée de paradigmes expérimentaux et la nature parfois élémentaire des tests utilisés pour évaluer les séquelles comportementales de la drogue. Les recherches portant sur les effets du PCP sur la locomotion, la variable la plus sensible aux effets de la drogue, illustrent bien les difficultés actuelles rencontrées avec ce modèle animal de la schizophrénie. Chez des rats préalablement traités au PCP, l'activité locomotrice est amplifiée suite à l'exposition à des psychostimulants ou à des stressseurs mais elle est diminuée dans un contexte neutre, environ 20 h après l'exposition à la drogue (Abekawa et al., 2002; Castellani & Adams, 1981; Fletcher et al., 2005; Goulet et al., 2002; Hanania et al., 1999; Hori et al., 2000; Jentsch et al., 1998; Johnson et al., 1998; Mandillo et al., 2003; Phillips et al., 2001; Sturgeon et al., 1982; Tenn et al., 2005; Xu & Domino, 1994). Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer les variations à la hausse et à la baisse du niveau d'activité induites par le PCP, notamment une hyper-réactivité au stress, une faible motivation et une perturbation de la motricité (e.g. Hori et al., 2000; Jentsch et al., 1998; Noda, Mamiya, Furukawa &

Nabeshima, 1997; Noda et al., 2000). En l'absence de mesures additionnelles à celles recueillies au moyen du paradigme de locomotion, les effets opposés du PCP demeurent toutefois difficiles à interpréter, ce qui multiplie les données contradictoires associées à l'exposition à la drogue et complique leur intégration. La présente thèse tente de pallier ces lacunes en utilisant des paradigmes moins conventionnels et en introduisant des conditions expérimentales et des indices comportementaux discriminants dans les tests traditionnellement utilisés afin de vérifier les effets du PCP sur des fonctions plus spécifiques dont la sensibilité au stress, l'organisation et la coordination motrice, la motivation extrinsèque et l'anxiété. L'examen des données obtenues fournit des explications supplémentaires et plus nuancées des répercussions de la drogue sur le comportement animal. Ces interprétations appuient l'utilisation du PCP pour reproduire les symptômes de la schizophrénie chez le rat, suggèrent de nouvelles avenues de recherche comportementale et thérapeutique au moyen de ce modèle animal et proposent des outils méthodologiques judicieux pour la modélisation des maladies neuropsychiatriques en général.

Article 1 – Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats

Les expériences présentées dans le premier article ont vérifié chez le rat les effets du PCP sur l'expression et l'agencement séquentiel du toilettage dans deux conditions stressantes, l'exposition à des jets d'eau et à un son fort, et une condition appétitive, la consommation de nourriture. Vingt heures après 8 et 15 injections, le PCP augmente le toilettage, peu importe les conditions expérimentales. La drogue désorganise toutefois la syntaxe du toilettage produit par les jets d'eau mais pas la syntaxe du toilettage généré après la consommation de nourriture (Audet, Goulet, & Doré, 2006).

L'exposition à un stress augmente à la fois le toilettage et la locomotion (Acquas et al., 1996; Inglis & Moghaddam, 1999; Jolles et al., 1979; Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005; Windle et al., 1997) et perturbe l'organisation du toilettage (Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005) chez le rongeur normal. La surexpression du toilettage induit par les jets d'eau et le son fort chez les rats traités au PCP concorde avec l'hyperlocomotion provoquée par une injection de solution saline suite à une exposition sous-chronique à la drogue (Jentsch et al., 1998) et confirme que le PCP amplifie anormalement la réponse au stress. De façon intéressante, le PCP augmente également le toilettage après la consommation de nourriture, ce qui suggère que la réponse au stress n'est probablement pas la seule à être responsable du surplus de comportements produits chez les rats exposés à la drogue. Une explication alternative serait en termes de renforcement négatif: le toilettage serait exprimé de façon exagérée pour entraîner le retrait, dans ce contexte-ci progressif, d'un stimulus désagréable comme la présence d'eau ou de nourriture sur le corps. Cette explication s'applique aux conditions Eau et Nourriture, mais pas à la condition Son. Une interprétation plus parcimonieuse de ces données demeure donc celle déjà envisagée de réponse au stress. La désorganisation du toilettage induit par les jets d'eau, mais pas suite à la consommation de nourriture, confirme que les effets négatifs de la drogue sont plus sévères en situation stressante. Ces constats furent déterminants pour l'élaboration des expériences subséquentes.

Article 2 - Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine: an appraisal of motor function and motivation

La surexpression du toilettage (Audet et al., 2006) et de la locomotion (Jentsch et al., 1998) causée par le PCP contraste avec l'hypoactivité observée dans un contexte neutre 16 à 24 h après l'exposition à la drogue (Goulet, et al., 2002; Hori, et al., 2000; Mandillo, et

al., 2003). L'utilisation d'un stimulus encourageant la production du toilettage (e.g. eau, son, nourriture) et de la locomotion (e.g. injection de solution saline) contribue peut-être à moduler à la hausse l'expression de ces comportements en association avec la drogue. Les expériences du deuxième article examinent, chez le rat, les effets du PCP sur la locomotion en présence ou en l'absence d'un son fort et périodique. Afin de vérifier si les effets inhibiteurs du PCP ont un lien avec des troubles moteurs ou motivationnels (Hori et al., 2000; Noda et al., 1997, 2000), l'épreuve du rotarod et trois tests mesurant la rapidité à compléter efficacement des parcours menant ou non à un renforcement alimentaire sont administrés. Vingt heures après une ou plusieurs injections, la locomotion diminue indépendamment de la présence du son fort. La coordination motrice sur le rotarod et la motivation à accomplir une variété de comportements dirigés vers un but, récompensés ou non, demeurent toutefois intactes (Audet, Goulet, & Doré, 2007a).

L'hypoactivité généralisée résultant de l'exposition au PCP est compatible avec la production déficitaire de comportements locomoteurs en contexte neutre (Goulet, et al., 2002; Hori, et al., 2000; Mandillo, et al., 2003) et avec l'immobilité prolongée pendant une immersion forcée dans l'eau (Abdel-Naby Sayed, et al., 2001; Noda, et al., 2000; Noda, et al., 1997; Noda, et al., 1995) observées chez le rongeur environ 20 h après l'exposition à la drogue. Cette hypoactivité ne semble pas reliée à un problème de coordination motrice ou de motivation extrinsèque puisque la capacité à maintenir l'équilibre et à se déplacer n'est pas affectée lorsqu'un incitatif ou un encadrement adéquat est fourni à l'animal. L'état apathique induit par le PCP semble plutôt associé à une détérioration de la propension à initier un déplacement lorsque l'animal est laissé à lui-même, sans but spécifique ou structure minimale pour stimuler la production de comportements.

Article 3 - Enhanced anxiety follows withdrawal from subchronic exposure to phencyclidine in rats

La désorganisation du toilettage en réaction aux jets d'eau, mais pas après la consommation de nourriture, suggère que le PCP perturbe les fonctions émotionnelles. Un troisième article présente une expérience qui utilise la cage clarté/noirceur et le paradigme odeur de prédateur pour mieux cibler les effets du PCP sur l'expérience émotionnelle (Audet, Goulet, & Doré, 2007b). Sept jours après la fin d'un traitement répété, les rats exposés à la drogue passent moins de temps dans le compartiment aversif de la cage clarté/noirceur et reniflent moins le collier imbibé d'une odeur répulsive de chat. L'amplification des réponses d'évitement dans ces deux contextes anxiogènes, combinée à l'hyperlocomotion en réaction au stress (Jentsch et al., 1998) ainsi qu'à la désorganisation du toilettage en situation de stress (Audet et al., 2006) chez les rats exposés au PCP confirme le potentiel de la drogue à reproduire des anomalies dans le répertoire émotionnel de l'animal.

Intégration générale des résultats

Distinction fonctionnelle des effets du PCP.

Les effets du PCP sur le temps investi dans le toilettage et la locomotion ne semblent pas dépendre exclusivement de la nature potentiellement stressante des conditions expérimentales. L'expression diamétralement opposée de ces deux comportements suggère également une distinction fonctionnelle des effets de la drogue. La fonction principale du toilettage chez le rongeur consiste à nettoyer la surface du corps (Spruijt, van Hooff, & Gispen, 1992). Un rôle secondaire vise à diminuer l'état d'activation généré par une stimulation ou un stress (Jolles et al., 1979). Dans les trois conditions expérimentales, le toilettage avait un but spécifique: débarrasser le corps du surplus d'eau ou de beurre

d'arachide ou diminuer le stress causé par les jets d'eau ou le son fort. La surexpression généralisée du toilettage montre que le PCP affecte, à la hausse, la production de comportements associés à une fonction précise, en l'occurrence l'hygiène ou la gestion du stress. La locomotion, à l'opposé, diminue malgré la présence du son fort chez les rats exposés à la drogue. Elle demeure intacte, cependant, dans un contexte fournissant un encadrement ou un but précis à atteindre, comme les tests de creusage, de détour et de labyrinthe radial, qui encouragent l'initiation de comportements au moyen d'essais discrets ou de récompenses. Quoique mesuré suite à un sevrage de la drogue, le niveau général d'activité est également inchangé dans une situation sollicitant une réponse d'évitement envers une menace environnementale ou prédatrice. Le PCP aurait donc des effets *activateurs* sur le comportement orienté vers un but spécifique et des effets *dépresseurs* sur le comportement généré de façon spontanée. Des données récentes appuient cette hypothèse de dissociation fonctionnelle des effets du PCP: la performance est intacte chez des rats exposés à la drogue lorsque les paramètres d'un test cognitif, le labyrinthe en T, fournissent un encadrement plus strict et stimulent la production de réponses adéquates mais elle est déficitaire lorsque l'animal doit lui-même élaborer des stratégies motrices d'alternance ou exercer un contrôle cognitif pour résoudre la tâche (Marquis et al., 2007).

L'expression différentielle du toilettage et de la locomotion en présence d'un son fort identique après un traitement au PCP suggère également que la locomotion, telle que mesurée dans l'article 2, ne dessert probablement pas la même fonction de gestion du stress que le toilettage. Il est aussi possible que le paradigme de toilettage soit un outil beaucoup plus sensible que celui de la locomotion pour mettre en évidence des comportements inadéquats en situation de stress. La désorganisation séquentielle du toilettage dans la

condition stressante Eau et non dans la condition appétitive Nourriture appuie cette possibilité.

Dissociation quantitative/qualitative des effets du PCP.

L'expression ou la *quantité* de comportements induits par le PCP ne semble pas liée au contexte d'induction, du moins dans le cas du toilettage et de la locomotion. À l'opposé, l'organisation ou la *qualité* du comportement, dans le cas du toilettage, dépend de la nature stressante des conditions expérimentales. Une dissociation similaire apparaît dans le test d'interactions sociales. Des rats exposés au PCP (Audet, Goulet & Doré, en préparation) ou à la kétamine, un antagoniste non compétitif analogue des récepteurs NMDA (Becker et al., 2003 ; Becker & Grecksch, 2004; 2004), passent autant de temps en interaction comparativement à des rats contrôles. Cependant, l'analyse détaillée des contacts sociaux montre qu'ils expriment un ratio plus élevé de comportements agressifs. Ces données soulignent l'importance d'évaluer autant les aspects qualitatifs que les aspects quantitatifs du comportement afin de mieux cibler les effets de manipulations expérimentales, dont l'administration de PCP, chez les modèles animaux. Cette précaution est cruciale car les patients schizophrènes, et probablement les patients souffrant de désordres neuropsychiatriques similaires, présentent des changements subtils dans leurs comportements sociaux, émotionnels et cognitifs qui dépendent de l'hétérogénéité de la maladie et de sa progression, mais aussi des conditions potentiellement stressantes du milieu de vie (Pallanti, Quercioli & Hollander, 2004).

Dans cette perspective, une analyse plus approfondie des comportements locomoteurs aurait peut-être permis de nuancer les données présentées dans le deuxième article. La locomotion peut être stéréotypée sous l'influence du stress ou de psychostimulants: dans ces conditions, les comportements locomoteurs sont plus rapides et plus saccadés (e.g.

Robinson & Becker, 1986). Comme dans le cas du toilettage, il est possible que la locomotion rapide et/ou stéréotypée soit modulée différemment en présence d'un son fort sous l'effet du PCP et qu'elle soit ainsi sensible à ce stresser modéré. La distinction de la locomotion normale et de la locomotion intense ou stéréotypée aurait peut-être pu permettre d'établir une différence plus subtile entre les deux groupes en présence du son fort, en plus de l'hypoactivité généralisée observée chez les rats exposés au PCP. Les prochaines expériences devront tenir compte de cet aspect et s'efforcer d'identifier des composantes plus précises du comportement pour mieux discerner l'impact des manipulations administrées.

Influence des émotions dans les paradigmes expérimentaux conventionnels.

La sensibilité de la syntaxe du toilettage aux effets du stress et l'évitement de stimuli ou de situations anxiogènes chez les rats exposés au PCP ouvrent la voie à l'examen plus détaillé des effets de la drogue sur les émotions. Les fonctions émotionnelles et affectives sont considérées de plus en plus importantes dans l'étiologie et l'évolution de la schizophrénie (Aleman & Kahn, 2005). Les recherches futures avec le modèle PCP, ainsi qu'avec les autres modèles de la pathologie, devront évaluer l'intégrité de composantes émotionnelles additionnelles. Ces recherches devront également tenir compte du rôle possible des émotions dans l'interprétation des données recueillies au moyen des paradigmes standards qui n'évaluent pas directement les fonctions émotionnelles. Cet aspect revêt une importance particulière compte tenu de l'émergence rapide de procédures automatisées d'évaluation et de compilation qui ne prennent pas systématiquement en considération tous les éléments qualitatifs du comportement. Une performance déficitaire à un test cognitif, par exemple, peut être associée à une réactivité plus prononcée aux composantes de l'environnement plutôt qu'à un trouble d'apprentissage ou de

reconnaissance. De façon similaire, une perception erronée des approches agressives ou affiliatives des congénères pendant les interactions sociales peut engendrer une anxiété plus élevée et une production inadéquate de comportements sociaux. La collecte d'indices émotionnels complémentaires s'avèrerait donc pertinente lors de l'utilisation de tests cognitifs ou de tout autre paradigme comportemental.

Effets comportementaux associés au modèle sous-chronique PCP chez le rat : correspondances avec la schizophrénie humaine.

L'objectif principal de la modélisation de pathologies neuropsychiatriques consiste à reproduire, chez l'animal, un ensemble de comportements correspondant le plus justement possible au syndrome humain. Dans le cadre de la présente thèse, l'administration sous-chronique répétée de PCP met en évidence un phénotype comportemental partageant des similitudes très intéressantes avec le profil clinique de la schizophrénie, particulièrement en ce qui concerne les dysfonctions émotionnelles présentes chez les individus souffrant de la maladie.

La surexpression généralisée du toilettage témoigne d'une production anormalement élevée de comportements, adéquats ou non, et se compare aux symptômes positifs de la schizophrénie comme l'agitation comportementale et motrice, les délires et les hallucinations (Lykouras et al., 2000). La désorganisation du toilettage est analogue aux problèmes de coordination et d'agencement de mouvements chez les patients schizophrènes (Boks et al., 2000; Wolff & O'Driscoll, 1999). Ces troubles séquentiels se comparent également aux symptômes désorganisés qui affectent les processus supérieurs du comportement et de la cognition comme les déficits dans la syntaxe du langage ou dans l'organisation de la pensée (Hardy-Bayle, Sarfati, & Passerieux, 2003). Le fait que cette désorganisation survienne uniquement en situation de stress, de concert avec la production

excessive de toilettage induit par les jets d'eau et le son fort, s'apparente à l'amplification et à l'aggravation de certains symptômes, dont les manifestations psychotiques, observées lorsque les patients schizophrènes sont confrontés à une situation stressante (Horan & Blanchard, 2003).

L'hypoactivité locomotrice, dans un contexte où la motricité et la motivation extrinsèque sont intactes, correspond à la difficulté à mobiliser ses ressources et à amorcer un comportement en l'absence d'encouragement ou de consignes externes explicites, un symptôme négatif de la maladie (Frith, 1987; Frith & Done, 1988; Fuller, Nathaniel-James & Jahansahi, 1999). Ce problème d'émission spontanée de comportements se compare également aux déficits dans l'*expression* des émotions, souvent manifestés sous forme d'anhédonie (Edwards et al., 2002; Kring & Neale, 1996).

Finalement, l'anxiété anormalement élevée dans le paradigme clarté/noirceur et le test odeur de prédateur est similaire à certaines dysfonctions émotionnelles observées chez les patients schizophrènes. Une amplification de la réactivité émotionnelle et de l'anxiété précède ou accompagne généralement les symptômes psychotiques (Delespaul et al., 2002; Freeman et al., 2001). De façon intéressante, l'évitement observé dans ces paradigmes peut également être mis en parallèle avec le retrait exprimé lors de situations sociales anxiogènes (Pallanti et al., 2004).

Les correspondances entre les comportements reproduits chez l'animal et le syndrome humain doivent s'établir avec parcimonie. Certaines manifestations schizophréniques sont très similaires aux symptômes associés à d'autres pathologies neuropsychiatriques ou désordres neurologiques. L'anhédonie est à la fois un symptôme négatif principal de la schizophrénie et un critère diagnostique de la dépression (Winograd-Gurvich, Fitzgerald, Georgiou-Karistianis, Bradshaw, & White, 2006). L'anxiété, qui constitue une catégorie

diagnostique en soi, accompagne également les symptômes de plusieurs maladies dont la schizophrénie (Braga, Petrides, & Figueira, 2004). La désorganisation motrice et comportementale peut faire partie du profil des individus souffrant de la schizophrénie, mais aussi du trouble obsessionnel compulsif, du syndrome de Gilles de la Tourette et de la maladie de Parkinson.

La schizophrénie est un trouble complexe comportant un ensemble hétérogène de manifestations cliniques. Idéalement, un modèle animal valide de la pathologie devrait être le plus représentatif possible de l'ensemble des symptômes schizophréniques plutôt que reproduire des comportements dysfonctionnels isolés. À l'heure actuelle, cependant, les modèles animaux disponibles ne parviennent pas à reproduire une liste exhaustive de manifestations schizophréniques. La plupart des méthodes utilisées engendrent des comportements associés à une catégorie spécifique de symptômes mais leur efficacité est limitée quant aux autres manifestations. Par exemple, l'administration de l'amphétamine provoque l'apparition de comportements analogues aux symptômes positifs de la schizophrénie mais pas aux symptômes négatifs de la maladie (Robinson & Becker, 1986; Sams-Dodd, 1998; Tenn, et al., 2005). Le PCP semble reproduire plus efficacement des conduites correspondant aux symptômes schizophréniques positifs, négatifs et cognitifs (e.g. Jentsch, Tran, et al., 1997 ; Jentsch et al., 1998; Jentsch & Roth, 1999; Noda et al., 1995, 1997; Sams-Dodd, 1998). Cependant, ces manifestations sont souvent obtenues au moyen de différents régimes d'administration de la drogue et de paradigmes expérimentaux très généraux, ce qui limite l'interprétation et intégration des données recueillies et nuit à l'établissement de parallèles robustes entre les effets observés chez l'animal et les symptômes humains. Le modèle utilisé dans le cadre de la présente thèse, particulièrement dans les expériences présentées dans les deux premiers articles, s'avère très prometteur.

L'administration sous-chronique de PCP, en modulant la transmission glutamatergique et dopaminergique, reproduit en effet chez l'animal un syndrome analogue à un plus grand nombre et à une plus grande diversité de symptômes humains de la schizophrénie (symptômes positifs, négatifs, cognitifs et désorganisés) comparativement aux autres modèles existants. De plus, les données recueillies au moyen de ce modèle peuvent être comparées efficacement entre elles et être interprétées avec plus de cohérence puisqu'elles ont été obtenues à l'aide d'un régime d'administration de la drogue identique.

Implications thérapeutiques

L'utilisation des modèles animaux est privilégiée pour étudier les substrats neurobiologiques des symptômes de la schizophrénie. La mise au point de traitements pharmacologiques plus efficaces repose, en effet, sur une meilleure compréhension des mécanismes comportementaux et neurobiologiques qui sous-tendent la maladie. Très peu de données neurochimiques ont été recueillies 20 h après des injections répétées de PCP. Les dysfonctions émotionnelles reproduites suite à l'administration de PCP suggèrent que les circuits associés au stress sont perturbés par la drogue. Des données récentes indiquent une activation anormale de l'axe hypothalamo-pituitaire chez les patients schizophrènes (Pariante et al., 2005; Philips et al., 2006). Dans cette optique, il serait intéressant de vérifier si certains systèmes hormonaux et neurochimiques impliqués dans la modulation de cet axe sont affectés par le PCP. Par exemple, l'activité de la sérotonine, un neurotransmetteur participant à la régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire (Linthorst & Reul, 2007; Lowry, 2002), pourrait être examinée 20h après des injections de PCP. La sérotonine fait déjà l'objet de manipulations spécifiques chez des modèles animaux de la schizophrénie (Kusljic & van den Buuse, 2006). Plusieurs neuroleptiques atypiques comme la clozapine, l'olanzapine et la risperidone possèdent

d'ailleurs une affinité modérée à élevée pour les récepteurs sérotonergiques de type 1a et 2a (Wood et al., 2006).

L'expression différentielle du toilettage et de la locomotion suggère que ces deux comportements représentent des phénomènes distincts, contrôlés par des mécanismes neurobiologiques différents. La dopamine et le glutamate sont impliqués dans la modulation du toilettage et de la locomotion. Les récepteurs de la famille D1 participent à l'expression et à l'organisation séquentielle du toilettage alors que les récepteurs de la famille D2 sont davantage impliqués dans la modulation de la locomotion (Berridge & Aldridge, 2000a, 2000b; Laruelle, 2000). Le toilettage excessif et désorganisé observé chez les rats traités au PCP permet d'envisager une pathologie des récepteurs de la famille D1. Des études subséquentes mesurant la densité ou l'expression de l'ARNm de ces récepteurs dopaminergiques dans des régions précises du cerveau (e.g. striatum, cortex préfrontal) 20h après des injections répétées de PCP sont donc requises pour confirmer leur implication dans les anomalies comportementales induites par la drogue.

Une série d'études réalisées par Patricia Goldman-Rakic et ses collègues (e.g. Goldman-Rakic, Castner, Svensson, Siever, & Williams, 2004; Castner & Goldman-Rakic, 2004) montrent que certaines fonctions cognitives chez le singe dépendent de l'intégrité des récepteurs de la famille D1 dans le cortex préfrontal. Ces résultats nous permettent de croire que l'organisation séquentielle du comportement, qui est déficitaire chez les rats traités au PCP, constitue un mécanisme crucial non seulement pour les fonctions motrices telles qu'évalué dans le premier article, mais également pour certains processus cognitifs supérieurs nécessitant la mise en séquence de concepts (e.g. organisation de la pensée, mise en séquence de concepts).

Recherches futures et conclusions

Les résultats de la présente thèse sont les premiers à démontrer que l'administration sous-chronique répétée de PCP provoque une surexpression du toilettage induit par des stimuli stressants et appétitifs parallèlement à une hypolocomotion en contexte neutre et stressant environ 20 h après l'exposition à la drogue. Ils sont également les seuls à révéler, au même moment, un déficit dans l'organisation de mouvements en situation de stress chez les rats exposés à la drogue. De pair avec les observations de Jentsch et al. (1998), ils sont novateurs dans la reproduction de dysfonctions émotionnelles après un sevrage de 7 jours. La poursuite des recherches sur ces mécanismes s'avère primordiale puisqu'à l'heure actuelle, les anomalies dans la réponse au stress et à l'anxiété et les symptômes de désorganisation sont très peu documentées chez le modèle animal PCP de la schizophrénie.

Les recherches futures devraient privilégier l'utilisation du modèle sous-chronique répété puisqu'il mène vraisemblablement à la reproduction d'un syndrome représentatif des principales catégories de symptômes de la schizophrénie. Afin de mieux documenter les effets du PCP sur les fonctions émotionnelles, les tests clarté/noirceur et odeur de prédateur devraient être examinés 20 h après les injections pour vérifier si les dysfonctions émotionnelles sont déjà présentes à ce moment. L'évaluation détaillée des interactions sociales pourrait également procurer des indications additionnelles sur la capacité à percevoir efficacement les approches agressives ou affiliatives des congénères et à adopter le comportement social adéquat: un article présentant une telle expérience est présentement en préparation. La mise au point de tests de motricité plus raffinés permettrait également d'examiner les effets de la drogue sur des aspects plus précis de la locomotion, comme les déplacements stéréotypés.

Tout en délimitant l'éventail de symptômes reproduits par ce modèle spécifique, les recherches futures auront à vérifier l'efficacité des neuroleptiques actuels à contrecarrer les

anomalies induites. De nouvelles molécules devront également être testées, en lien avec les dysfonctions neurochimiques qu'on soupçonne être provoquées par la drogue. Notamment, la densité des récepteurs de la famille D1 et l'intégrité des circuits hormonaux et neurochimiques associés au stress, dont la sérotonine, devront être vérifiées 20 h après l'exposition au PCP.

Au plan méthodologique, il a été démontré que le toilettage s'avère être un excellent outil pour évaluer la réponse au stress. Jusqu'à maintenant, la locomotion constituait l'indice de mesure le plus utilisé pour évaluer les effets du stress ou les effets d'une manipulation expérimentale dans des conditions stressantes. Des données récentes montrent que l'expression et l'organisation séquentielle du toilettage sont sensibles au stress et à l'anxiété (Kalueff & Tuohimaa, 2004, 2005). La présente thèse va également en ce sens mais, en plus, elle démontre que l'évaluation de la syntaxe du toilettage permet de mettre en évidence des anomalies comportementales beaucoup plus subtiles que l'expression proprement dite du toilettage en situation de stress. Ces données soulignent donc la pertinence d'utiliser ce paradigme pour évaluer les effets du stress sur la quantité, la qualité et la structure du comportement chez les modèles animaux de maladies neuropsychiatriques, effets qui ne peuvent vraisemblablement pas être mis en évidence au moyen de l'évaluation unique de l'expression du toilettage ou de la locomotion.

Malgré le développement de nouvelles techniques de pointe qui permettent la conception de modèles animaux plus raffinés, il est primordial de poursuivre la recherche avec le modèle pharmacologique PCP. Ce modèle permet actuellement de mettre en parallèle des anomalies comportementales et neurochimiques qu'on croit caractéristiques de la pathologie. Les nouveaux modèles, dont les modèles génétiques, pourront ultérieurement se servir de ces données pour procéder à des manipulations affectant précisément la

transmission des circuits neurochimiques ciblés et responsables des anomalies comportementales produites.

Références générales

(Introduction et Conclusion)

- Abdel-Naby Sayed, M., Noda, Y., Mahmoud Hamdy, M., Mamiya, T., Nagai, T., Furukawa, H., et al. (2001). Enhancement of immobility induced by repeated phencyclidine injection: association with c-Fos protein in the mouse brain. *Behavioural Brain Research*, 124(1), 71-76.
- Abdul-Monim, Z., Reynolds, G. P., & Neill, J. C. (2006). The effect of atypical and classical antipsychotics on sub-chronic PCP-induced cognitive deficits in a reversal-learning paradigm. *Behavioural Brain Research*, 169(2), 263-273.
- Abekawa, T., Honda, M., Ito, K., Inoue, T., & Koyama, T. (2002). Effect of MS-153 on the development of behavioral sensitization to locomotion- and ataxia-inducing effects of phencyclidine. *Psychopharmacology (Berlin)*, 160(2), 122-131.
- Acquas, E., Wilson, C., & Fibiger, H. C. (1996). Conditioned and unconditioned stimuli increase frontal cortical and hippocampal acetylcholine release: effects of novelty, habituation, and fear. *Journal of Neuroscience*, 16(9), 3089-3096.
- Adler, C. M., Goldberg, T. E., Malhotra, A. K., Pickar, D., & Breier, A. (1998). Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 43(11), 811-816.
- Aleman, A., & Kahn, R. S. (2005). Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77(5), 283-298.
- Andersen, J. D., & Pouzet, B. (2004). Spatial memory deficits induced by perinatal treatment of rats with PCP and reversal effect of D-serine. *Neuropsychopharmacology*, 29(6), 1080-1090.

- Aniline, O., & Pitts, F. N., Jr. (1982). Phencyclidine (PCP): a review and perspectives. *Critical Reviews in Toxicology*, *10*(2), 145-177.
- Audet, M.C., Goulet, S., & Doré, F.Y. (2006). Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats. *Behavioural Brain Research*, *167*(1), 103-110.
- Audet, M.C., Goulet, S., & Doré, F.Y. (2007a). Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine: an appraisal of motor function and motivation. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(1), 142-150.
- Audet, M.C., Goulet, S., & Doré, F.Y. (2007b). Enhanced anxiety follows withdrawal from subchronic exposure to phencyclidine in rats. *Behavioural Brain Research*, *176*(2), 358-361.
- Audet, M.C., Goulet, S. & Doré (en préparation). Rats exposed to subchronic phencyclidine display an abnormal pattern of social behaviors.
- Bakker, C. B., & Amini, F. B. (1961). Observations on the psychotomimetic effects of Sernyl. *Comprehensive Psychiatry*, *2*, 269-280.
- Balla, A., Koneru, R., Smiley, J., Sershen, H., & Javitt, D. C. (2001). Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 157-164.
- Barch, D.M. (2005). The relationships between cognition, motivation, and emotion in schizophrenia: how much and how little we know. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(4), 875-881.
- Becker, A., Peters, B., Schroeder, H., Mann, T., Huether, G., & Grecksch, G. (2003). Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of

- schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 687-700.
- Becker, A., & Grecksch, G. (2004). Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 1267-1277.
- Berridge, K.C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior*, 81, 179-209.
- Berridge, K.C., & Aldridge, J.W. (2000a). Super-stereotypy I: enhancement of a complex movement sequence by systemic dopamine D1 agonists. *Synapse*, 37, 194-204.
- Berridge, K.C., & Aldridge, J.W. (2000b). Super-stereotypy II: enhancement of a complex movement sequence by intraventricular dopamine D1 agonists. *Synapse*, 37, 205-215.
- Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rieder, R. O., & Pandurangi, A. K. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 409-419.
- Boks, M. P., Russo, S., Knegtering, R., & van den Bosch, R. J. (2000). The specificity of neurological signs in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, 43(2-3), 109-116.
- Braga, R.J., Petrides, G., & Figueira, I. (2004). Anxiety disorders in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45(6), 460-468.
- Breier, A., Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Weisenfeld, N. I., & Pickar, D. (1997). Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 154(6), 805-811.

- Breier, A. F., Malhotra, A. K., Su, T. P., Pinals, D. A., Elman, I., Adler, C. M., et al. (1999). Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *American Journal of Psychiatry*, *156*(2), 294-298.
- Carlin, A. S., Grant, I., Adams, K. M., & Reed, R. (1979). Is phencyclidine (PCP) abuse associated with organic mental impairment? *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *6*(3), 273-281.
- Carlsson, A. (1995). Neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, *10 Suppl 3*, 21-28.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica Toxicologica (Copenhag)*, *20*, 140-144.
- Castellani, S., & Adams, P. M. (1981). Acute and chronic phencyclidine effects on locomotor activity, stereotypy and ataxia in rats. *European Journal of Pharmacology*, *73*(2-3), 143-154.
- Castner, S. A., Goldman-Rakic, P. S. (2004). Enhancement of working memory in aged monkeys by a sensitizing regimen of dopamine D1 receptor stimulation. *Journal of Neuroscience*, *24*(6), 1446-1450.
- Castner, S. A., Goldman-Rakic, P. S., & Williams, G. V. (2004). Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)*, *174*(1), 111-125.
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D., & Sheitman, B. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-

- resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, 158(4), 518-526.
- Cosgrove, J., & Newell, T. G. (1991). Recovery of neuropsychological functions during reduction in use of phencyclidine. *Journal of Clinical Psychology*, 47(1), 159-169.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192(4238), 481-483.
- Davies, B. M., & Beech, H. R. (1960). The effect of 1-arylcylohexylamine (sernyl) on twelve normal volunteers. *Journal of Mental Science*, 106, 912-924.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1474-1486.
- De Angelis, G.G., & Goldstein, E. (1978). Treatment of adolescent phencyclidine (PCP) abusers. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 5(4), 399-414.
- Delespaul, P., deVries, M., & van Os, J. (2002). Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(3), 97-104.
- Deschênes, A., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2006). Rule shift under long-term PCP challenge in rats. *Behavioural Brain Research*, 167(1), 134-140.
- Deutch, A. Y., Tam, S. Y., Freeman, A. S., Bowers, M. B., Jr., & Roth, R. H. (1987). Mesolimbic and mesocortical dopamine activation induced by phencyclidine: contrasting pattern to striatal response. *European Journal of Pharmacology*, 134(3), 257-264.

- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review, 22*(6), 789-832.
- Ellenbroek, B. A., & Cools, A. R. (2002). Early maternal deprivation and prepulse inhibition: the role of the postdeprivation environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 73*(1), 177-184.
- Elsworth, J.D., Jentsch, J.D., Morrow, B.A., Redmond, D.E., & Roth, R.H. (2007). Clozapine normalizes prefrontal cortex dopamine transmission in monkeys subchronically exposed to phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*, [Epub ahead of print].
- Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology, 14*(1), 1-21.
- Farde, L., Nordstrom, A. L., Wiesel, F. A., 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. *Archives of General Psychiatry, 49*(7), 538-544.
- Fletcher, P. J., Tenn, C. C., Rizos, Z., Lovic, V., & Kapur, S. (2005). Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: reversal by a D(1) receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berlin)*, 1-11.
- Freeman, D., Garety, P. A., & Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine, 31*(7), 1293-1306.

- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3(2), 89-97.
- Frith, C. D. (1987). The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychological Medicine*, 17(3), 631-648.
- Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Erlbaum.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 153, 437-443.
- Fuller, R., Nathaniel-James, D., & Jahanshahi, M. (1999). Movement-related potentials prior to self-initiated movements are impaired in patients with schizophrenia and negative signs. *Experimental Brain Research*, 126(4), 545-555.
- Geyer, M. A. (1998). Behavioral studies of hallucinogenic drugs in animals: implications for schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry*, 31 Suppl 2, 73-79.
- Goldman-Rakic, P.S., Castner, S.A., Svensson, T.H., Siever, L.J., & Williams, G.V. (2004). Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berlin)*, 174(1), 3-16.
- Goldstein, G., Levy, B., & Prichep, L. (1979). Angel dust use in an outpatient setting--clinical profile and implications for treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 6(2), 163-172.
- Goulet, S., Peralta, M., Vinet, J., & Doré, F. Y. (2002). *Repeated PCP injections and 20-hour interval locomotion assesment in rats*. Paper presented at the Society for Neuroscience, Orlando, Florida, USA.
- Greifenstein, F. E., Devault, M., Yoshitake, J., & Gajewski, J. E. (1958). A study of a 1-aryl cyclo hexyl amine for anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 37(5), 283-294.

- Hanania, T., Hillman, G. R., & Johnson, K. M. (1999). Augmentation of locomotor activity by chronic phencyclidine is associated with an increase in striatal NMDA receptor function and an upregulation of the NR1 receptor subunit. *Synapse*, *31*(3), 229-239.
- Hardy-Bayle, M. C., Sarfati, Y., & Passerieux, C. (2003). The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(3), 459-471.
- Harrison, P. J., & Owen, M. J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, *361*(9355), 417-419.
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, *10*(1), 40-68.
- Healy, D. J., & Meador-Woodruff, J. H. (1996). Differential regulation, by MK-801, of dopamine receptor gene expression in rat nigrostriatal and mesocorticolimbic systems. *Brain Research*, *708*(1-2), 38-44.
- Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Horowitz, A., & Kelly, D. (1996). Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *169*(5), 610-617.
- Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G., & Lichtenstein, M. (1999). Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56*(1), 29-36.
- Horan, W. P., & Blanchard, J. J. (2003). Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophrenia Research*, *60*(2-3), 271-283.

- Hori, T., Subramaniam, S., Srivastava, L. K., & Quirion, R. (2000). Behavioral and neurochemical alterations following repeated phencyclidine administration in rats with neonatal ventral hippocampal lesions. *Neuropharmacology*, *39*(12), 2478-2491.
- Inglis, F. M., & Moghaddam, B. (1999). Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *Journal of Neurochemistry*, *72*(3), 1088-1094.
- Itil, T., Keskiner, A., Kiremitci, N., & Holden, J. M. (1967). Effect of phencyclidine in chronic schizophrenics. *Canadian Psychiatry Association Journal*, *12*(2), 209-212.
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *148*(10), 1301-1308.
- Javitt, D. C., Zylberman, I., Zukin, S. R., Heresco-Levy, U., & Lindenmayer, J. P. (1994). Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *American Journal of Psychiatry*, *151*(8), 1234-1236.
- Jentsch, J. D., Elsworth, J. D., Redmond, D. E., Jr., & Roth, R. H. (1997). Phencyclidine increases forebrain monoamine metabolism in rats and monkeys: modulation by the isomers of HA966. *Journal of Neuroscience*, *17*(5), 1769-1775.
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *20*(3), 201-225.
- Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (2001). Impaired inhibition of conditioned responses produced by subchronic administration of phencyclidine to rats. *Neuropsychopharmacology*, *24*(1), 66-74.
- Jentsch, J. D., Taylor, J. R., & Roth, R. H. (1998). Subchronic phencyclidine administration increases mesolimbic dopaminergic system responsivity and augments stress- and

- psychostimulant-induced hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacology*, *19*(2), 105-113.
- Jentsch, J. D., Tran, A., Le, D., Youngren, K. D., & Roth, R. H. (1997). Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology*, *17*(2), 92-99.
- Johnson, K. M., Phillips, M., Wang, C., & Kevetter, G. A. (1998). Chronic phencyclidine induces behavioral sensitization and apoptotic cell death in the olfactory and piriform cortex. *Journal of Neuroscience Research*, *52*(6), 709-722.
- Jolles, J., Rompa-Barendregt, J., & Gispen, W. H. (1979). ACTH-induced excessive grooming in the rat: the influence of environmental and motivational factors. *Hormones and Behavior*, *12*(1), 60-72.
- Joyce, J. N., & Gurevich, E. V. (1999). D3 receptors and the actions of neuroleptics in the ventral striatopallidal system of schizophrenics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *877*, 595-613.
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2004). Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Research and Brain Research Protocols*, *13*(3), 151-158.
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2005). The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of Neuroscience Methods*, *143*(2), 169-177.
- Kapur, S., Zipursky, R. B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *156*(2), 286-293.

- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., & Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *20*(3), 379-382.
- Kring, A. M., & Neale, J. M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, *105*(2), 249-257.
- Krystal, J. H., Karper, L. P., Scibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., et al. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, *51*(3), 199-214.
- Kusljic, S., & van den Buuse, M. (2006). Differential involvement of 5-HT projections within the amygdala in prepulse inhibition but not in psychomimetic drug-induced hyperlocomotion. *Behavioural Brain Research*, *168*(1), 74-82.
- Lancon, C., Aghababian, V., Llorca, P. M., & Auquier, P. (1998). Factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a forced five-dimensional factor analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *98*(5), 369-376.
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, *42*(3), 211-221.
- Laruelle, M. (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Research and Brain Research Reviews*, *31*, 371-384.

- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., & Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry*, 46(1), 56-72.
- Laruelle, M., D'Souza, C. D., Baldwin, R. M., Abi-Dargham, A., Kanes, S. J., Fingado, C. L., et al. (1997). Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology*, 17(3), 162-174.
- Lewis, D. A., & Lieberman, J. A. (2000). Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 28(2), 325-334.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Lindenmayer, J. P., Bernstein-Hyman, R., Grochowski, S., & Bark, N. (1995). Psychopathology of Schizophrenia: initial validation of a 5-factor model. *Psychopathology*, 28(1), 22-31.
- Linthorst, A.C., & Reul, J.M. (2007). Stress and the brain: Solving the puzzle using microdialysis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, [Epub ahead of print].
- Lipska, B. K., Halim, N. D., Segal, P. N., & Weinberger, D. R. (2002). Effects of reversible inactivation of the neonatal ventral hippocampus on behavior in the adult rat. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2835-2842.
- Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (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.

- Lowry, C.A. (2002). Functional subsets of serotonergic neurones: implications for control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Neuroendocrinology*, *14*(11), 911-923.
- Luby, E. D., Cohen, B. D., Rosenbaum, G., Gottlieb, J. S., & Kelley, R. (1959). Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, *81*(3), 363-369.
- Lykouras, L., Oulis, P., Psarros, K., Daskalopoulou, E., Botsis, A., Christodoulou, G. N., et al. (2000). Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *250*(2), 93-100.
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Weingartner, H., Sirocco, K., Missar, C. D., Pickar, D., et al. (1996). NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, *14*(5), 301-307.
- Mandillo, S., Rinaldi, A., Oliverio, A., & Mele, A. (2003). Repeated administration of phencyclidine, amphetamine and MK-801 selectively impairs spatial learning in mice: a possible model of psychotomimetic drug-induced cognitive deficits. *Behavioural Pharmacology*, *14*(7), 533-544.
- Marcotte, E. R., Pearson, D. M., & Srivastava, L. K. (2001). Animal models of schizophrenia: a critical review. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *26*(5), 395-410.
- Marquis, J. P., Audet, M. C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2007). Delayed alternation performance following subchronic phencyclidine administration in rats depends on task parameters. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(5), 1108-1112.

- Marquis, J. P., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2003). Schizophrenia-like syndrome inducing agent phencyclidine failed to impair memory for temporal order in rats. *Neurobiology of Learning & Memory, 80*(2), 158-167.
- Meador-Woodruff, J. H., & Healy, D. J. (2000). Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Research and Brain Research Reviews, 31*(2-3), 288-294.
- Meyer, U., Feldon, J., Schedlowski, M., & Yee, B. K. (2005). Towards an immunoprecipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Review, 29*(6), 913-947.
- Moghaddam, B., & Jackson, M. E. (2003). Glutamatergic animal models of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1003*, 131-137.
- Moore, H., West, A. R., & Grace, A. A. (1999). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biological Psychiatry, 46*(1), 40-55.
- Morris, B. J., Cochran, S. M., & Pratt, J. A. (2005). PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Current Opinions in Pharmacology, 5*(1), 101-106.
- Murray, J. B. (2002). Phencyclidine (PCP): a dangerous drug, but useful in schizophrenia research. *Journal of Psychology, 136*(3), 319-327.
- Noda, Y., Kamei, H., Mamiya, T., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (2000). Repeated phencyclidine treatment induces negative symptom-like behavior in forced swimming test in mice: imbalance of prefrontal serotonergic and dopaminergic functions. *Neuropsychopharmacology, 23*(4), 375-387.

- Noda, Y., Mamiya, T., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (1997). Effects of antidepressants on phencyclidine-induced enhancement of immobility in a forced swimming test in mice. *European Journal of Pharmacology*, 324(2-3), 135-140.
- Noda, Y., Yamada, K., Furukawa, H., & Nabeshima, T. (1995). Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine: a new model of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 116(5), 2531-2537.
- Okubo, Y., Suhara, T., Sudo, Y., & Toru, M. (1997). Possible role of dopamine D1 receptors in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 2(4), 291-292.
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 33(6), 523-533.
- Ozawa, K., Hashimoto, K., Kishimoto, T., Shimizu, E., Ishikura, H., & Iyo, M. (2006). Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59(6), 546-554.
- Pallanti, S., Quercioli, L., & Hollander, E. (2004). Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *American Journal of Psychiatry*, 161(1), 53-58.
- Pariante, C.M., Dazzan, P., Danese, A., Morgan, K.D., Brudaglio, F., Morgan, C., et al. (2005). Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1923-1931.
- Phillips, L.J., McGorry, P.D., Garner, B., Thompson, K.N., Pantelis, C., Wood, S.J., et al. (2006). Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis:

- implications for the development of psychotic disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(9), 725-741.
- Phillips, M., Wang, C., & Johnson, K. M. (2001). Pharmacological characterization of locomotor sensitization induced by chronic phencyclidine administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(3), 905-913.
- Robinson, T.E., & Becker, J.B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamines psychosis. *Brain Research*, 396(2), 157-198.
- Rujescu, D., Bender, A., Keck, M., Hartmann, A. M., Ohl, F., Raeder, H., et al. (2006). A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biological Psychiatry*, 59(8), 721-729.
- Sams-Dodd, F. (1998). Effects of continuous D-amphetamine and phencyclidine administration on social behaviour, stereotyped behaviour, and locomotor activity in rats. *Neuropsychopharmacology*, 19(1), 18-25.
- Sedvall, G., & Farde, L. (1995). Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet*, 346(8977), 743-749.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261(5562), 717-719.
- Shi, L., Fatemi, S. H., Sidwell, R. W., & Patterson, P. H. (2003). Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *Journal of Neuroscience*, 23(1), 297-302.

- Sircar, R. (2003). Postnatal phencyclidine-induced deficit in adult water maze performance is associated with N-methyl-D-aspartate receptor upregulation. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 21(3), 159-167.
- Sircar, R., & Soliman, K. F. (2003). Effects of postnatal PCP treatment on locomotor behavior and striatal D2 receptor. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74(4), 943-952.
- Spruijt, B. M., van Hooff, J. A., & Gispen, W. H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiological Reviews*, 72(3), 825-852.
- Stefani, M. R., & Moghaddam, B. (2002). Effects of repeated treatment with amphetamine or phencyclidine on working memory in the rat. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), 267-274.
- Sturgeon, R. D., Fessler, R. G., London, S. F., & Meltzer, H. Y. (1982). Behavioral effects of chronic phencyclidine administration in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 76(1), 52-56.
- Tenn, C. C., Kapur, S., & Fletcher, P. J. (2005). Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology (Berlin)*, 180(2), 366-376.
- Tsai, G., Passani, L. A., Slusher, B. S., Carter, R., Baer, L., Kleinman, J. E., et al. (1995). Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Archives of General Psychiatry*, 52(10), 829-836.
- Tsai, G., van Kammen, D. P., Chen, S., Kelley, M. E., Grier, A., & Coyle, J. T. (1998). Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44(8), 667-674.

- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Weiss, I. C., & Feldon, J. (2001). Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review. *Psychopharmacology (Berlin)*, 156(2-3), 305-326.
- Wiley, J. L., & Compton, A. D. (2004). Progressive ratio performance following challenge with antipsychotics, amphetamine, or NMDA antagonists in adult rats treated perinatally with phencyclidine. *Psychopharmacology (Berlin)*, 177(1-2), 170-177.
- Windle, R. J., Wood, S., Shanks, N., Perks, P., Conde, G. L., da Costa, A. P., et al. (1997). Endocrine and behavioural responses to noise stress: comparison of virgin and lactating female rats during non-disrupted maternal activity. *Journal of Neuroendocrinology*, 9(6), 407-414.
- Winograd-Gurvich, C., Fitzgerald, P.B., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J.L., & White, O.B. (2006). Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 70(4-6), 312-321.
- Wolff, A. L., & O'Driscoll, G. A. (1999). Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naive patients and populations at risk. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 24(4), 304-314.
- Wood, M.D., Scott, C., Clarke, K., Cato, K.J., Patel, N., Heath, J. et al., (2006). Pharmacological profile of antipsychotics at monoamine receptors: atypicality beyond 5-HT_{2A} receptor blockade. *CNS & Neurological Disorders: Drug Targets*, 5(4), 445-452.
- Xu, X., & Domino, E. F. (1994). Phencyclidine-induced behavioral sensitization. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47(3), 603-608.

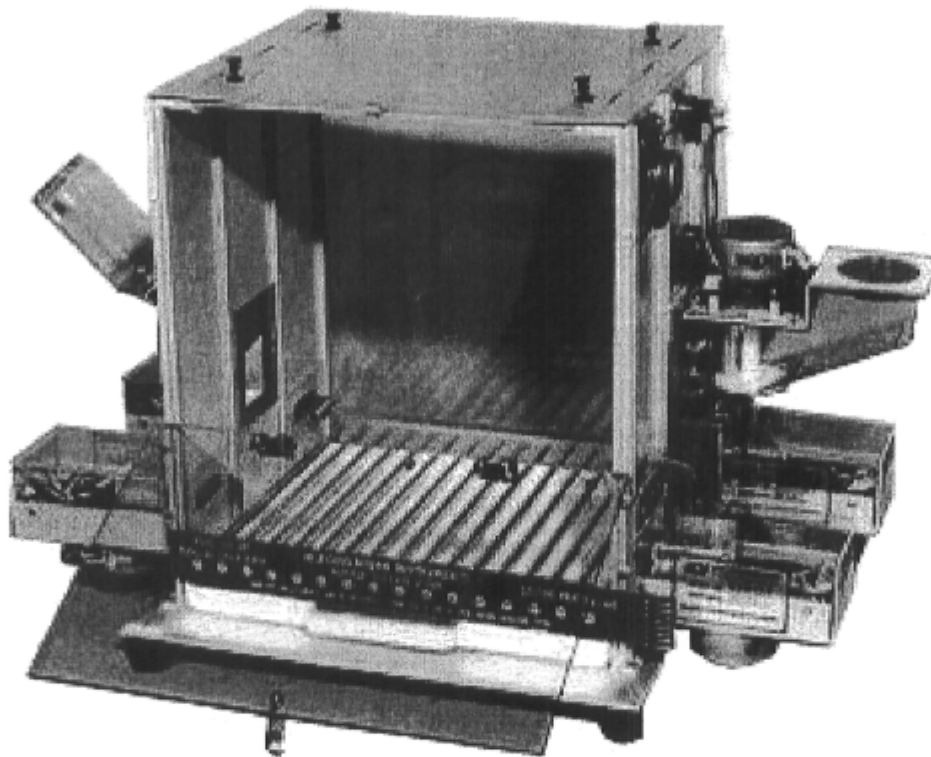
Zakzanis, K. K., Poulin, P., Hansen, K. T., & Jolic, D. (2000). Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis.

Psychological Medicine, 30(3), 491-504.

Annexe A – Appendix A

Cage de Skinner – Skinner Box

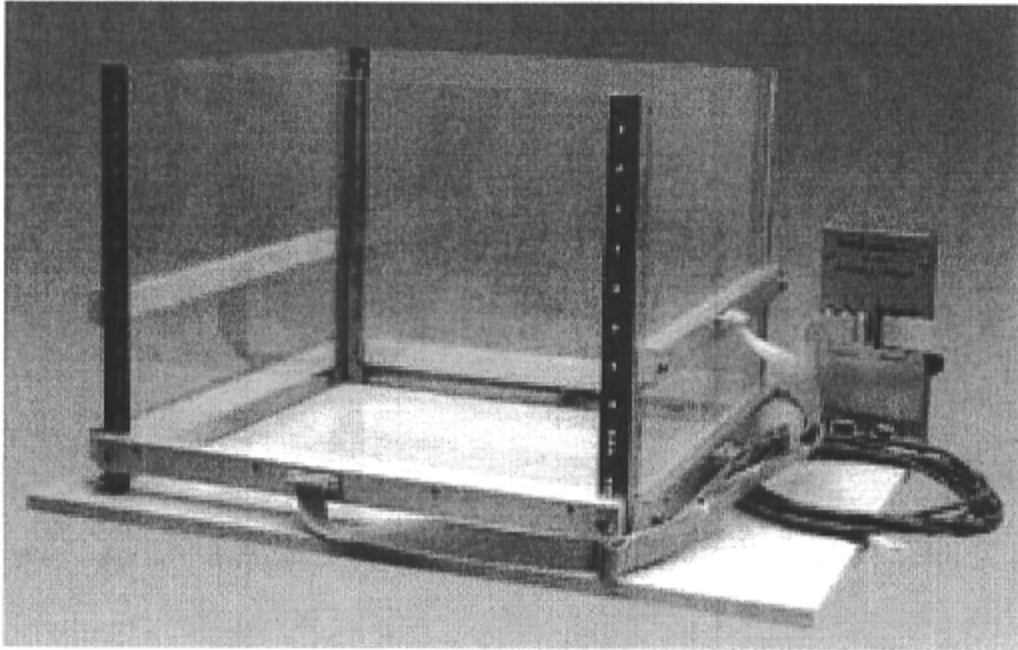
(Coulbourn Instruments, Model E10-18)



Annexe B – Appendix B

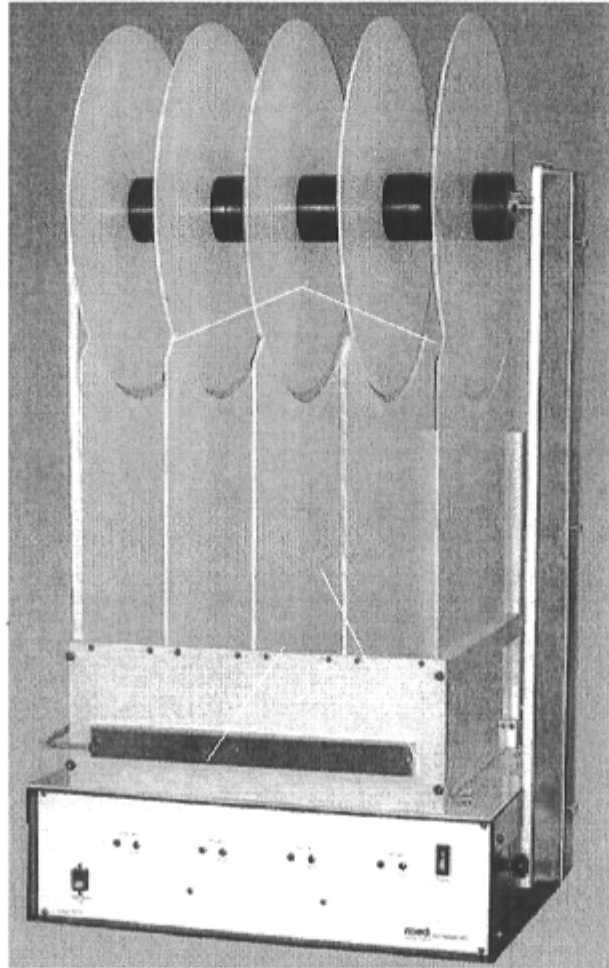
Cage automatisée d'activité – Open Field Test Environment unit

(Med Associates, Model ENV-515XL)



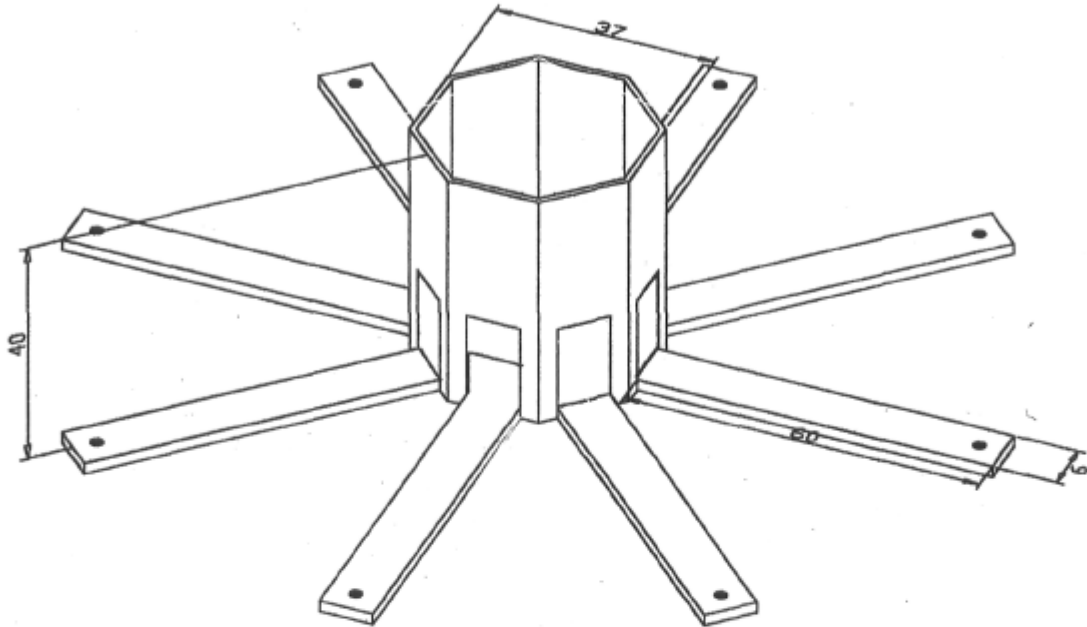
Annexe C – Appendix C

Rotarod



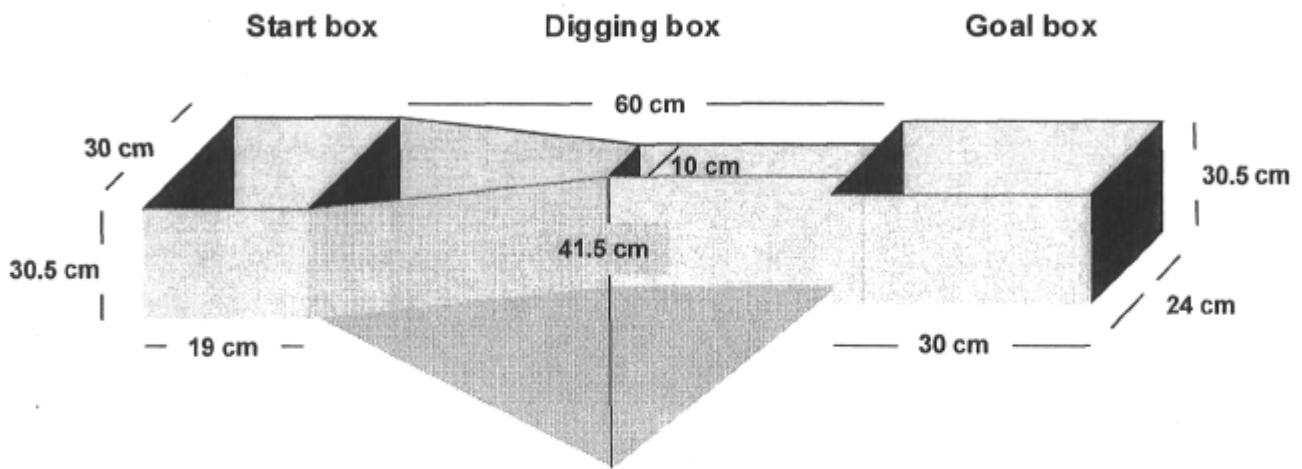
Annexe D – Appendix D

Labyrinthe radial – Radial-arm maze



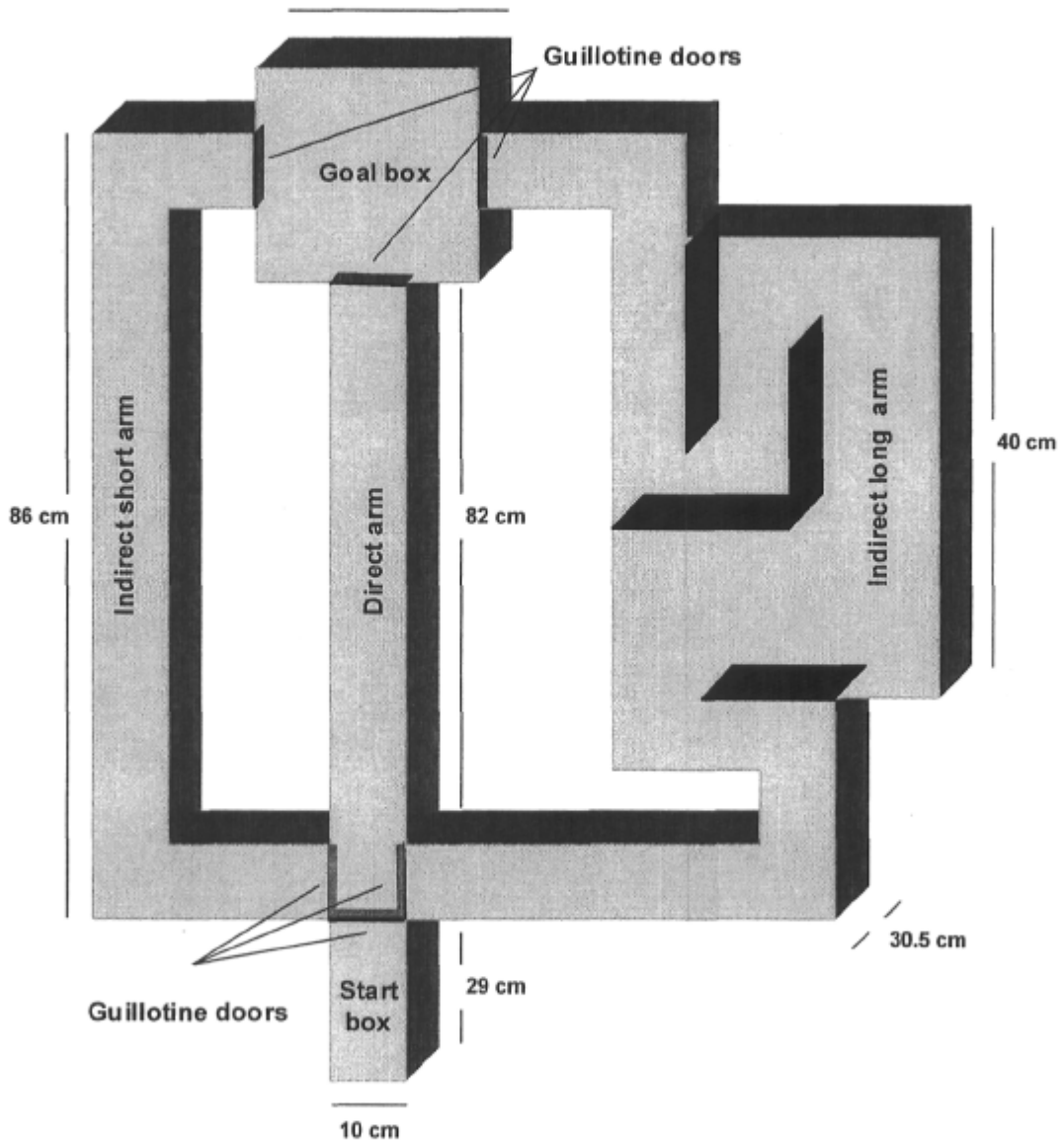
Annexe E – Appendix E

Tâche de creusage – Digging task



Annexe F – Appendix F

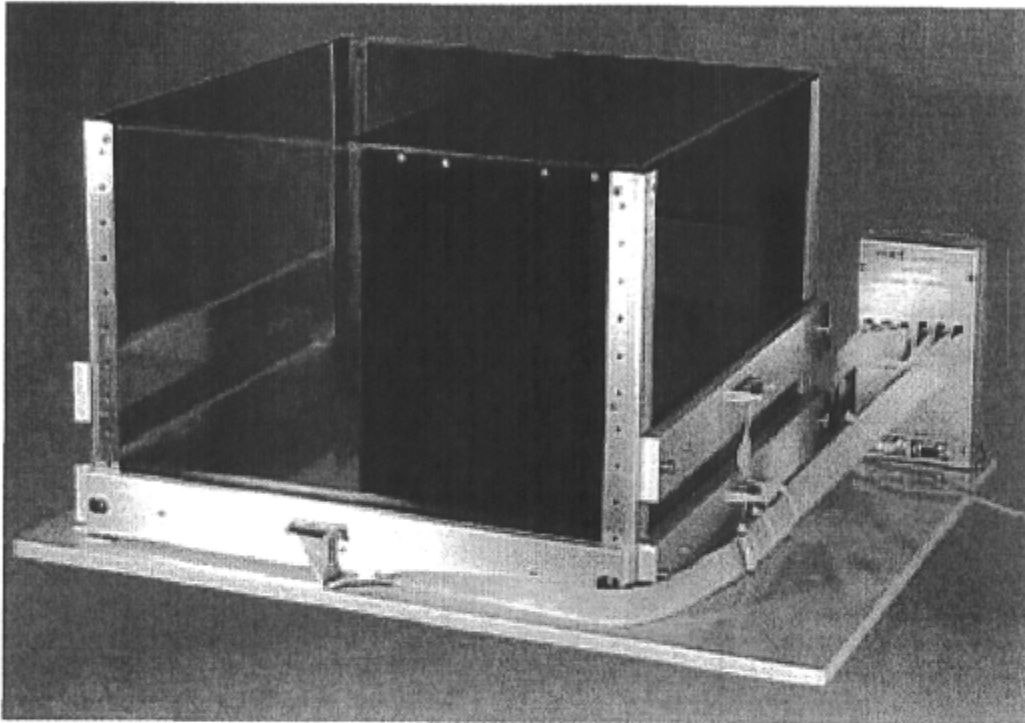
Tâche de détour – Detour task



Annexe G – Appendix G

Cage clarté/noirceur – Light/dark apparatus

(Med Associates, Model ENV-515)



Annexe H – Appendix H

Test Odeur de prédateur – Exposure to a predator odor

