



HAL
open science

Circuits neuronaux, oscillations et stimulation électrique intracérébrale

Didier Pinault

► **To cite this version:**

Didier Pinault. Circuits neuronaux, oscillations et stimulation électrique intracérébrale. 8ème Journée de l'Association des Amis de Pierre DENIKER pour l'enseignement de la psychiatrie, Feb 2009, Strasbourg, France. pp.30-53. inserm-00430541v2

HAL Id: inserm-00430541

<https://inserm.hal.science/inserm-00430541v2>

Submitted on 15 Dec 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Circuits neuronaux, oscillations et stimulation électrique intracérébrale

D. Pinault ⁽¹⁾

1. adresse de correspondance :

Didier Pinault
Inserm u666
Université de Strasbourg
Faculté de médecine
11 rue Humann
F-67085 Strasbourg
Tel: +33(0)368 85 32 45
Fax: +33(0)368 85 32 56
pinault@unistra.fr
<http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/laec/indexUK.html>

Remerciements : Cette étude est financièrement soutenue par l'Inserm et l'université de Strasbourg.

Schizophrénie, dysconnexions cérébrales et thalamus

Schizophrénie et dysconnexions cérébrales

Dans nos sociétés modernes, l'incidence de maladies mentales augmente de façon inquiétante. Comme dans la schizophrénie, elles sont associées à des troubles du comportement, de la pensée, de la cognition, de l'émotion et de l'intégration fonctionnelle. Ces troubles sont considérés comme la manifestation de dysconnexions cérébrales au sein de circuits complexes incluant deux structures avec des connexions réciproques, le cortex cérébral (ou néocortex) et le thalamus (Friston, 2002; Tononi and Edelman, 2000). Les dysconnexions cérébrales impliquent, sur le plan étiologique, des anomalies génétiques, neurodéveloppementales et environnementales. Sur le plan physiopathologique, elles mettent en jeu des troubles de la neurotransmission (dopamine, GABA, glutamate, sérotonine, acétylcholine, etc.), des anomalies structurales et cytoarchitecturales (neuropile, interactions neurone-glie), des troubles de la migration neuronale, des anomalies neurochimiques, et des troubles de la plasticité synaptique et de l'intégration fonctionnelle. Les dysconnexions peuvent être fonctionnelles, neurochimiques et/ou structurales au sein de nombreux circuits.

Les dysconnexions cérébrales sont sous-tendues par de multiples mécanismes physiopathologiques (Ross et coll., 2006; Stephan et coll., 2006). Il y a de plus en plus d'évidences cliniques et expérimentales indiquant que la transmission glutamatergique est altérée, plus spécifiquement celle impliquant les récepteurs glutamatergiques de type NMDA (Javitt, 2007; Moghaddam, 2003; Rujescu et coll., 2006; Woo et coll., 2004).

Des études post-mortem moléculaires et génétiques ont démontré une diminution de l'expression (transcriptionnelle et post-transcriptionnelle) des récepteurs au glutamate, de type NMDA et non-NMDA (Ibrahim et coll., 2000). Un déficit en récepteurs NMDA chez des patients schizophrènes non traités a été mis en évidence en tomographie d'émission monophotonique ou en SPECT (Pilowsky et coll., 2006). De plus, une réponse excessive en débit sanguin cérébral a été enregistrée dans le cortex préfrontal à la suite d'un blocage de récepteurs NMDA (par kétamine 0.3 mg/kg, en tomographie à émission de positrons ou en PETscan) (Holcomb et coll., 2005). Les modèles animaux pharmacologiques ou transgéniques ont permis d'associer un blocage des récepteurs NMDA à des troubles comportementaux rappelant des symptômes de la schizophrénie (Bubenikova-Valesova et coll., 2008).

Schizophrénie et thalamus

L'hypoactivité du cortex préfrontal retrouvée dans la schizophrénie serait en partie due à des dysconnexions au sein de circuits corticocorticaux, corticothalamiques (CT) et/ou thalamocorticaux (TC), lesquels contiennent plus de 80% de neurones glutamatergiques. Au niveau thalamique, ont été observés des changements structuraux, métaboliques et neurochimiques (Clinton and Meador-Woodruff, 2004; Harms et coll., 2007; Popken et coll., 2000) ainsi que des anomalies dans l'expression des récepteurs au glutamate (Ibrahim et coll., 2000). De plus, des études électro-cliniques viennent de démontrer un déficit des fuseaux du sommeil chez des patients schizophrènes, le thalamus étant une structure clé dans l'électrogenèse de ces rythmes TC (Ferrarelli et coll., 2007).

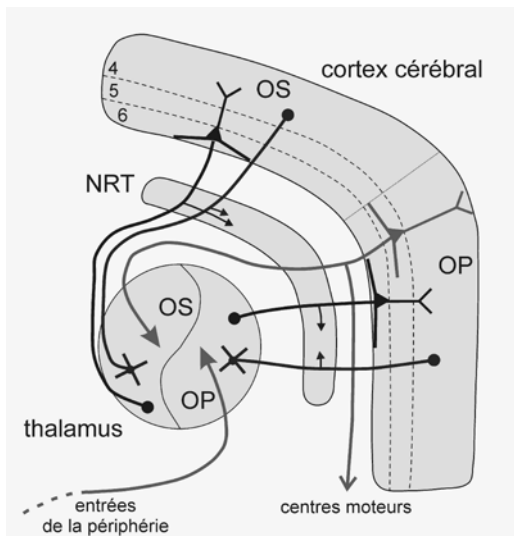


Figure 1. Représentation simplifiée des systèmes thalamocorticaux d'ordre primaire (OP) et d'ordre supérieur (OS). Les neurones du noyau réticulaire thalamique (NRT) ne sont pas représentés pour plus de clarté. A noter que les entrées principales en provenance de la périphérie (sensorielle) ou de la couche 5 du cortex cérébral n'innervent pas le NRT.

Le thalamus est réciproquement connecté avec le cortex cérébral, formant de complexes circuits impliqués dans de nombreux processus fonctionnels conscients et inconscients : intégration sensorimotrice, attention, cognition et perception (Fig. 1).

Depuis bien longtemps, le thalamus est connu comme le passage obligé pour bon nombre de messages sensoriels s'acheminant vers le cortex cérébral avec une organisation topographique. Le système TC forme une sorte de « ménage à trois » comprenant le néocortex, et deux structures diencephaliques, le thalamus et le noyau réticulaire thalamique (NRT). Le néocortex est composé d'une multitude d'aires interconnectées, chacune étant généralement destinée à une fonction unique. Le thalamus, dont les principaux éléments nerveux sont des neurones se projetant dans le cortex cérébral (ou neurones TC), est considéré comme la station de relais par excellence pour l'acheminement des messages sensoriels vers le néocortex. En outre, le thalamus joue aussi un rôle très important dans la circulation, d'une aire corticale à l'autre, de toutes les informations formant notre monde intérieur (ou mental) (Guillery and Sherman, 2002).

Le thalamus est constitué de deux principaux types de noyaux : d'ordre primaire et d'ordre supérieur. Les premiers sont généralement des noyaux spécifiques sensoriels (thalami visuel, somatosensoriel et auditif) et assurent la retransmission de messages sensoriels vers le cortex cérébral; les seconds sont dits "non-spécifiques" ou "associatifs" (comme le pulvinar) et servent plutôt de relais d'informations d'une aire corticale à une autre. Pour ces derniers, on suppose que leur action consiste en une sorte d'acte de synthèse par lequel ils superposent, associent (comme leur nom l'indique), intègrent des informations corticales pour former l'objet mental de la perception. Les principales entrées des noyaux d'ordre primaire et d'ordre supérieur sont, respectivement, les

afférences sensorielles spécifiques (e.g, projections axonales des cellules ganglionnaires de la rétine) et les branches de voies CT descendantes issues de cellules pyramidales de la couche 5 du cortex cérébral. Ces deux voies ont la particularité commune de ne pas innervier le NRT. Les neurones de relais (ou neurones TC) des noyaux d'ordre primaire se projettent dans le cortex spécifique primaire (eg, aire visuelle 17), alors que ceux des noyaux thalamiques d'ordre supérieur se dirigent principalement vers le cortex péristrié (e.g, aire visuelle 18). Les noyaux thalamiques des ordres primaire et supérieur reçoivent des afférences modulatrices issues de cellules pyramidales de la couche 6 du cortex cérébral. En résumé, les noyaux thalamiques d'ordre primaire relaient toutes les informations sensorielles directement engendrées par le monde extérieur, alors que les noyaux d'ordre supérieur sont des structures intermédiaires dans les relations corticocorticales. Ce sont eux qui constituent en quelque sorte une grille de lecture permettant de "décoder" ce que nous voyons. Privés de celle-ci, l'environnement se réduirait à une matière informe, dénuée de signification où nous ne pourrions vivre. Il est intéressant de noter une corrélation entre la fonction des noyaux thalamiques et leurs propriétés structurales: les noyaux d'ordre primaire, qui contiennent des neurones de petite taille avec des dendrites touffues, ont une structure dense ou assimilable à celle d'un filtre aux fibres serrées leur permettant de canaliser, de transmettre les informations sensorielles en provenance de la périphérie; les noyaux d'ordre supérieur, qui contiennent des neurones de plus grande taille avec des dendrites rayonnant d'une manière linéaire autour du corps cellulaire, ont une structure moins ramassée car leur rôle n'est pas de filtrer mais bien plutôt d'associer et de réordonner des informations de plusieurs modalités sensorielles d'origine périphérique et/ou corticale (Fig. 2).

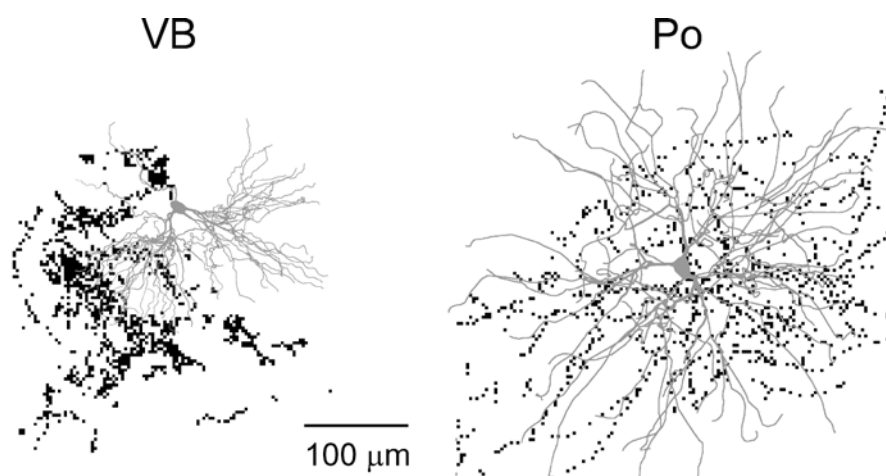


Figure 2. La distribution des boutons terminaux du noyau réticulaire thalamique (NRT; en noir) épouse l'architecture des dendrites des neurones cibles (en gris). Les dendrites des neurones du complexe ventrobasal (VB; noyau spécifique ou noyau d'ordre primaire) forment des touffes autour du corps cellulaire, alors que celles des neurones du noyau latéral-postérieur (Po; noyau associatif ou noyau d'ordre supérieur) rayonnent d'une manière homogène pour former une architecture étoilée. Les boutons axonaux NRT forment des amas plus petits et plus denses dans les noyaux thalamiques d'ordre primaire que dans les noyaux d'ordre supérieur. D'après Pinault et Deschênes, 1998b.

Sur la base de ces données anatomiques, nous pouvons comprendre qu'une ou des anomalies dans les connexions neuronales entre le néocortex et le thalamus puissent, chez des malades mentaux, entraîner de sérieux troubles de l'intégration sensorimotrice, de la cognition, de la perception et de l'émotion.

Circuits neuronaux : interface entre neurones et fonctions globales du cerveau

Un des grands défis des neurobiologistes modernes est d'identifier et de caractériser ce que sont les dysconnexions cérébrales qui sont responsables, chez les malades mentaux, de la désintégration de processus psychiques. Les circuits neuronaux détiennent la clef de ce mystère. Pour récupérer cette clef, le neurobiologiste doit explorer ces circuits avec une très grande précision et une haute résolution. Cela revient un peu à dire : comment "trouver une aiguille dans une meule de foin" ? Pour répondre à cette question il faut étudier la structure et la fonction des relations entre un neurone et le circuit auquel il appartient. Pour cela nous mettons en œuvre une stratégie conceptuelle, technique et scientifique nous aidant à comprendre, dans des modèles animaux de dysconnexions cérébrales, les mécanismes physiopathologiques au sein d'un circuit relativement simple, le système réticulo-thalamique, un circuit à 2 neurones, glutamatergique (neurone TC) et GABAergique (neurone NRT) (Fig. 3).

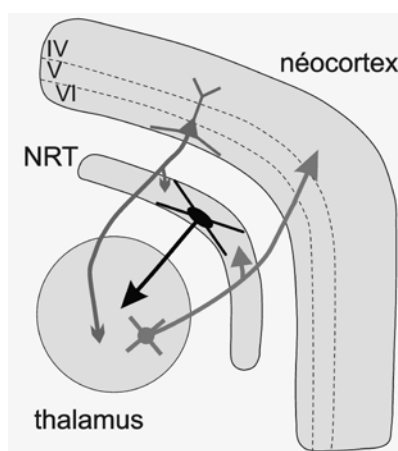


Figure 3. Représentation très schématique du système thalamocortical (TC). Les neurones du noyau réticulaire thalamique (NRT) se projettent exclusivement dans le thalamus. Les neurones TC et corticothalamiques de la couche VI innervent le NRT.

La technique juxtacellulaire est parfaitement adaptée pour ce type d'approche (Pinault, 1996) (Fig. 4). En effet, elle permet de marquer le neurone enregistré par dérivation extracellulaire. Elle s'est révélée très utile pour établir, à l'échelle cellulaire, des études de corrélation structure-fonction au cœur de circuits intacts et vivants. Elle permet aussi de déterminer le génotype et phénotype des neurones et circuits enregistrés. Ce type d'approche est très important sachant que la structure détermine la fonction. La technique juxtacellulaire permet de révéler toute l'architecture de tous les types cellulaires connus, y compris les plus petits neurones (interneurones GABAergiques) (Fig. 5). Elle peut aussi être combinée avec d'autres techniques électrophysiologiques (e.g, EEG et/ou stimulation électrique intracérébrale), histologiques (microscopies photonique et électronique), immuno-histochimiques, génétiques et de biologie moléculaire.

Le principe de la technique juxtacellulaire consiste à appliquer, sous contrôle électrophysiologique, des créneaux de courant (0.5-8 nA) stimulants sur la membrane du neurone en cours d'enregistrement avec une micropipette de verre (diamètre à la pointe: $\sim 1 \mu\text{m}$) contenant un traceur neuronal dissous dans une solution saline. La nanostimulation et nano-iontophorèse juxtacellulaires induisent, respectivement, une augmentation de la fréquence d'émission des potentiels d'action et l'internalisation du traceur au travers d'une micro-électroporation réversible de la membrane. Parce qu'elle n'est pas invasive, cette procédure de coloration unicellulaire permet de maintenir en vie le neurone enregistré et stimulé, puis de le retrouver marqué dans 80-100% des tentatives. Aussi parce qu'elle permet d'enregistrer des neurones durant de longues périodes, plusieurs propriétés électrophysiologiques peuvent être étudiées et, de plus, le traceur neuronal peut diffuser jusque dans les ramifications neuronales les plus fines. La technique juxtacellulaire reste la technique de pointe pour explorer les mécanismes génétiques, moléculaires, physiologiques et architecturaux de la

communication cellulaire. Elle reste aussi un outil très adaptable et utile quand il s'agit d'étudier, par exemple, les mécanismes moléculaires, cellulaires et globaux de l'état et de la fonction du cerveau durant des oscillations physiologiques et pathologiques.

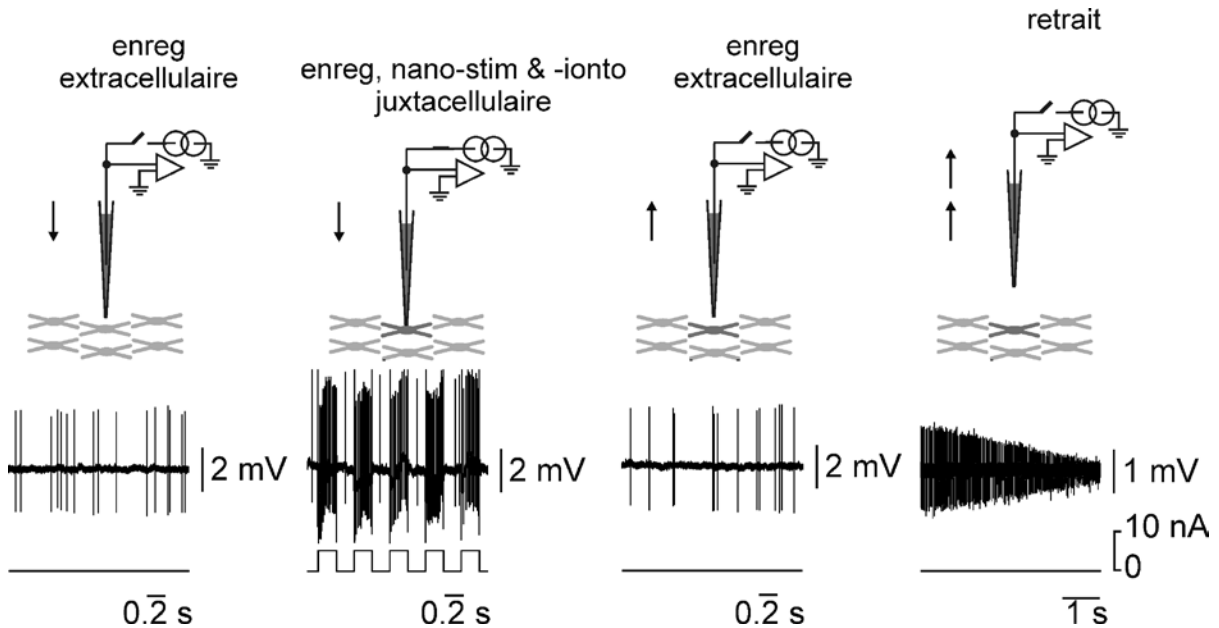


Figure 4. Les 4 étapes de la technique de marquage juxtacellulaire. De gauche à droite: enregistrement par dérivation extracellulaire d'un seul neurone; 2) enregistrement, nano-stimulation nano-iontophorèse juxtacellulaire ; 3) retour à la configuration extracellulaire; 4) éloignement de micropipette du neurone enregistré et stimulé, toujours sous contrôle électrophysiologique. Le trace neuronal, internalisé dans le milieu intracellulaire, est révélé par une procédure histologique standard.

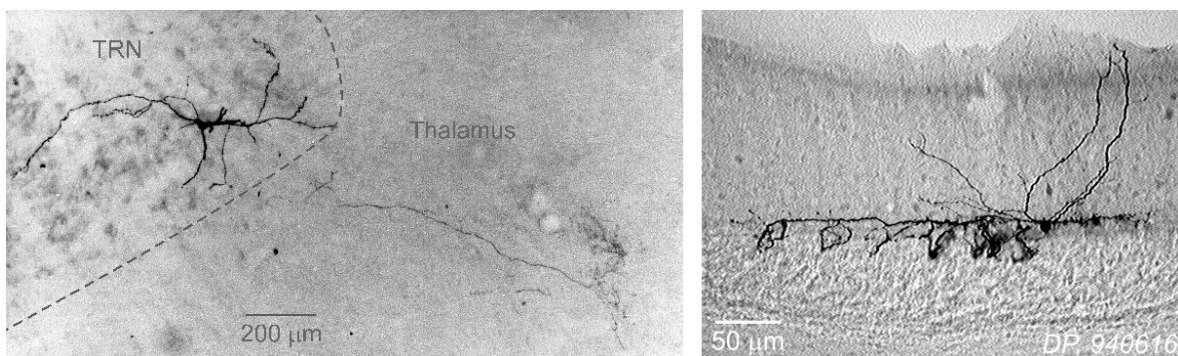


Figure 5. Marquage juxtacellulaire de 2 types de neurones. A gauche : Neurone du noyau réticulaire thalamique (TRN), neurone avec des projections axonales distantes. **A droite :** Interneurone ou cellule à paniers du cortex cérébelleux, un neurone avec des projections axonales locales. D'après Pinault et Deschênes, J Comp Neurol, 1998b et Pinault, J Neurosci Methods, 1996.

Nous avons développé la technique juxtacellulaire pour apporter des éléments de réponse à cette question : comment le NRT module toutes les informations qui circulent dans le thalamus?

Le NRT, protagoniste modulateur de ce « ménage à trois », repère les messages transitant au sein du thalamus, les filtre et les amplifie pour assurer de bonnes relations fonctionnelles entre le thalamus et le cortex cérébral. Sa forme s'apparente à celle d'une coquille qui enveloppe une grande partie du thalamus. Il contient une population de neurones qui utilisent le GABA, neuromédiateur inhibiteur. Les axones des neurones NRT se projettent uniquement dans le thalamus (Fig. 3) en formant

des synapses GABAergiques avec les neurones TC, et constituent la principale source des inhibitions thalamiques. Afin d'atteindre leur cible, les axones des neurones TC et CT sont obligés de traverser la coquille NRT et y laissent des collatérales pour former des synapses glutamatergiques avec les neurones NRT. L'hodologie de la circuiterie du système TC confère ainsi au NRT une fonction inhibitrice à même de moduler les activités qui transitent au sein du thalamus juste avant de rejoindre le cortex, un transit s'effectuant essentiellement sous la dépendance d'afférences monoaminergiques et cholinergiques qui sont impliquées dans le contrôle des états de vigilance.

Des études anatomiques et électrophysiologiques ont montré que les cellules NRT présentant les mêmes modalités fonctionnelles se regroupent au sein d'un même secteur (visuel, somatosensoriel ou auditif), chacun recevant des collatérales d'axones issus de régions corticales et thalamiques qui sont interconnectées et impliquées dans la même modalité. D'une manière générale, un secteur donné reçoit des entrées excitatrices, d'une part des noyaux thalamiques d'ordre primaire et d'ordre supérieur et, d'autre part, des aires corticales correspondantes (Pinault, 2004).

Les projections axonales des neurones NRT se distribuent d'une manière parallèle et spécifique en respectant l'organisation topographique des voies TC et CT; certaines de ces projections axonales divergent vers deux noyaux thalamiques, d'ordre primaire et d'ordre supérieur, impliqués dans la même fonction. Dès qu'il atteint sa cible thalamique, l'axone des cellules NRT se déploie pour former une arborisation compacte aux limites bien définies (Fig. 5) avec un volume moyen qui contiendrait théoriquement quelques centaines de neurones TC. Chaque axone NRT se projette essentiellement dans un seul noyau thalamique, d'ordre primaire ou d'ordre supérieur (Pinault and Deschênes, 1998b). D'une manière générale, des axones émergeant de secteurs distincts se projettent dans des noyaux distincts; des cellules NRT ayant des domaines dendritiques adjacents ont des arbres axonaux adjacents (Fig. 6); des cellules NRT avec des complexes dendritiques qui s'interpénètrent ont des arbres axonaux s'interpénétrant également (Fig. 6). Plus rarement, un neurone peut, à lui seul, innervé deux territoires appartenant respectivement à deux noyaux thalamiques, d'ordre primaire et d'ordre supérieur, partageant la même fonction; deux cellules NRT ayant des complexes dendritiques s'interpénétrant peuvent également se projeter respectivement dans ces deux régions thalamiques (Fig. 6). Les axones NRT s'arborescent dans le thalamus en regroupant leurs branches d'une telle façon que la distribution des boutons présynaptiques épouse l'architecture des dendrites des neurones cibles, les neurones TC (Fig. 2).

En somme, les divisions anatomo-fonctionnelles du NRT, caractérisées par l'organisation de leurs afférences et efférences, ainsi que la ségrégation spatiale des projections axonales des neurones TC et CT au sein de ces divisions indiquent que le système TC correspond à un ensemble de voies organisées principalement en parallèle, permettant le transit simultané d'une multitude d'informations nerveuses (d'origine sensorielle et/ou corticale). En d'autres mots, les projections axonales NRT sont organisées d'une manière parallèle comme des faisceaux lumineux issus d'une rampe de projecteurs placée en haut d'une scène. Cela veut dire qu'une seule et même région du NRT inhibe une seule et même région d'un noyau thalamique, d'ordre primaire ou d'ordre supérieur. En outre, à l'instar d'un projecteur à deux faisceaux, une même région du NRT peut également innervé simultanément deux régions thalamiques bien distinctes, d'ordre primaire et d'ordre supérieur, mais impliquées dans la même modalité fonctionnelle (Fig. 6).

La régie des transits thalamiques est très bien organisée grâce aux éléments qui la constituent, c'est-à-dire les neurones NRT qui sont, en plus, capables de communiquer entre eux par l'intermédiaire de synapses dendro-dendritiques (Pinault et coll., 1997; Pinault, 2004). En effet, les dendrites des cellules NRT s'étendent généralement à plusieurs centaines de microns autour du corps cellulaire et se divisent de nombreuses fois pour former des bouquets ou des prolongements plus ou moins linéaires et parallèles ayant la particularité de se regrouper en faisceaux avec les dendrites de cellules voisines. Des études réalisées en microscopie électronique montrent que ces faisceaux correspondent à des réseaux de synapses dendro-dendritiques GABAergiques. Cela signifie qu'une dendrite NRT peut être un élément présynaptique et/ou postsynaptique. En d'autres mots, une cellule NRT peut inhiber une

cellule voisine. L'organisation en parallèle des projections axonales NRT présuppose que l'inhibition d'un neurone NRT par un de ses congénères va lui faire produire, dans le thalamus, une disinhibition dans une région adjacente à la région inhibée.

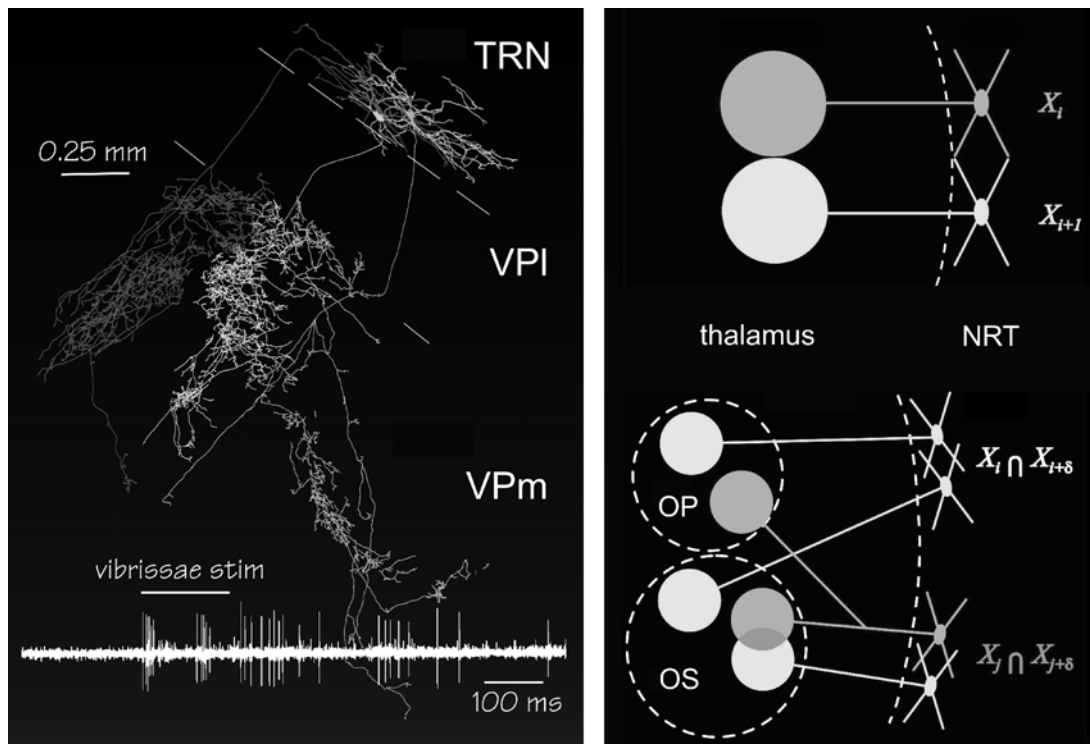


Figure 6. Organisation en parallèle et divergences des projections axonales des neurones du noyau réticulaire thalamique (NRT). **A gauche:** ces trois cellules NRT ont été marquées avec la même micropipette juxtacellulaire. Elles présentent des arborisations dendritiques et axonales qui s'interpénètrent. L'enregistrement extracellulaire correspondent montre que ces 3 cellules NRT répondaient à la même modalité sensorielle. Sur la base de l'amplitude des impulsions électriques, au moins trois cellules NRT ont été enregistrées simultanément avec la même micropipette. **A droite :** Organisation en parallèle et divergente des projections axonales NRT. En haut: deux cellules NRT avec des champs somato-dendritiques adjacents (X_i et X_{i+1}) innervent deux régions adjacentes au sein d'un noyau thalamique donné. En bas: un locus du noyau NRT (X_i ou X_j) innerve majoritairement un seul territoire au sein du noyau thalamique correspondant. Il peut en plus innerver deux régions distinctes partageant une même fonction, un noyau d'ordre primaire (OP) et un noyau d'ordre supérieur (OS). Deux cellules avec des dendrites s'interpénétrant ($X_i \cap X_{i+\delta}$) ou ($X_j \cap X_{j+\delta}$) ont des champs axonaux qui s'interpénètrent également. D'après Pinault et Deschênes, 1998a.

Il est généralement reconnu que les relations anatomiques entre le thalamus dorsal et le NRT sont réciproques. En utilisant la technique juxtacellulaire, nous avons démontré que cette réciprocity n'existe pas vraiment à l'échelle cellulaire. En effet, nous avons apporté la première démonstration anatomique que les connexions entre les neurones TC et NRT constituent pour la plupart des circuits ouverts qui représentent le substratum d'un mécanisme d'inhibition latérale (Pinault and Deschênes, 1998a) (Fig. 7). En modulant le contraste entre deux régions adjacentes, un tel mécanisme assure la fluidité de la circulation des messages nerveux correspondant aux caractéristiques élémentaires de l'image rétinienne. De cette manière, le NRT subdivise transitoirement le thalamus en modules fonctionnels, créant des lignes ou des flux TC d'informations s'acheminant vers le néocortex. Dans un

style plus imagé, nous pouvons dire que la régie, à elle seule, est capable de mettre sous les feux des projecteurs seulement l'action ou les informations en transit nécessaires à la perception.

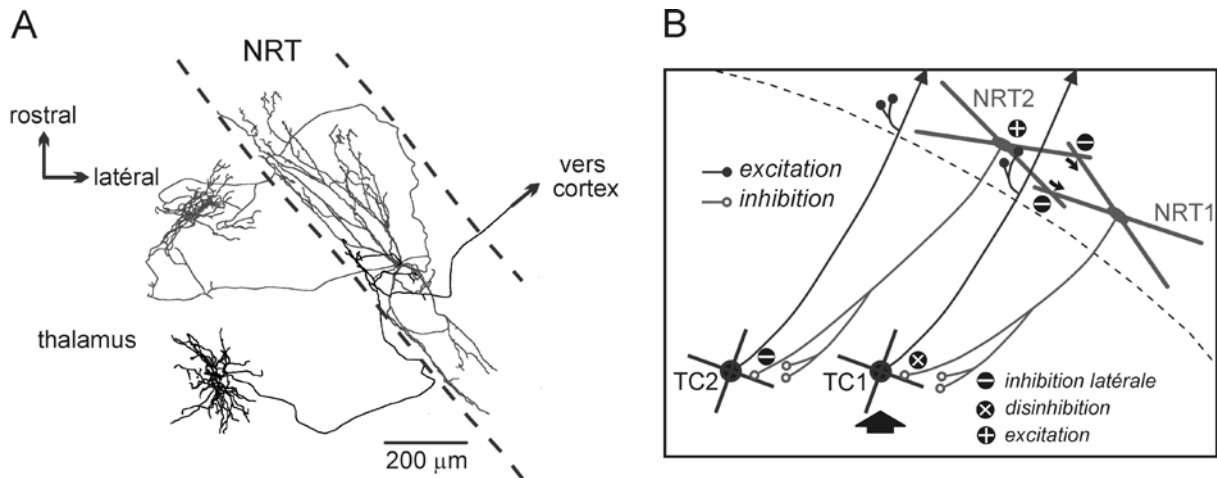


Figure 7. Substratum d'un mécanisme d'inhibition latérale. Les neurones NRT et TC forment entre eux des circuits ouverts. **Gauche** : (reconstruction 3D de 2 neurones injectés simultanément): Une cellule NRT (gris) est innervée par un neurone TC (noir). Il n'y a pas de relations anatomiques réciproques entre ces deux éléments. **Droite** : Schéma montrant les relations synaptiques très probables entre neurones NRT et TC qui sont respectivement inhibiteurs (GABAergiques) et excitateurs (glutamatergiques) et qui forment des circuits ouverts. Supposons que l'activation d'un tel circuit commence par une décharge de potentiels d'action du neurone TC1, pouvant résulter, par exemple, d'une décharge afférente sur une entrée préthalamique spécifique de nature sensorielle (e.g., cellules ganglionnaires de la rétine). Le neurone TC1, grâce à ses collatérales axonales, excite la cellule NRT2; celle-ci émet alors des impulsions qui vont inhiber la cellule TC2 qui se trouve dans un territoire voisin à celui du neurone TC1. Cette inhibition est donc, dans le thalamus, de type latéral. Le neurone NRT2, via des synapses dendro-dendritiques, inhibe la décharge électrique de la cellule NRT1 (inhibition latérale dans le NRT), ce qui diminue la pression inhibitrice sur le neurone TC1. Cette boucle trisynaptique correspond à une disinhibition rétrocontrôle contribuant à augmenter le contraste entre un centre (représenté par TC1) et sa périphérie (représenté par TC2) engendré par l'inhibition latérale au sein du NRT. De cette manière, l'inhibition latérale et la disinhibition rétrocontrôle produites par les cellules NRT sur les neurones TC contribuent conjointement à subdiviser le thalamus en modules fonctionnels, créant des lignes ou des faisceaux TC d'informations s'acheminant vers le cortex cérébral. D'après Pinault et Deschênes, 1998a.

De quelle manière les cellules NRT éclairent-elles ou mettent-elles en relief les groupes de neurones thalamiques sollicités par le même objet d'une scène visuelle? Au cours de ces dernières années, les électrophysiologistes ont démontré que les neurones NRT sont dotés de propriétés membranaires intrinsèques leur permettant, à certains moments, de se comporter comme des horloges (Bal and McCormick, 1993; Pinault and Deschênes, 1992). Cela veut dire que les cellules NRT sont capables d'émettre des potentiels d'action, isolés ou groupés, à une fréquence régulière qui se répercute au niveau des neurones cibles, les neurones TC, sous la forme d'inhibitions. Cette fréquence dépend de la valeur du potentiel électrique transmembranaire de la cellule, une valeur définie par l'état global dans lequel se trouve le cerveau (Fig. 8). Quand celui-ci est endormi, le potentiel électrique de la cellule est très hyperpolarisé (environ -80 mV); durant la transition veille-sommeil le potentiel de membrane devient moins hyperpolarisé, oscillant à une fréquence d'environ 10 Hz et émettant des bouffées d'impulsions; durant l'éveil, le potentiel transmembranaire atteint une valeur (environ -50 mV) dépassant le seuil de déclenchement des potentiels d'action. La fréquence d'émission (environ 40 Hz) des impulsions est proportionnelle à la valeur du potentiel de membrane.

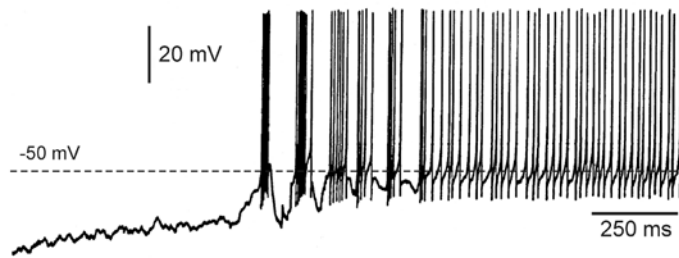


Figure 8. Les cellules NRT se comportent électriquement comme des horloges. Le patron des activités électriques d'une cellule NRT dépend du niveau de polarisation de sa membrane. Quand celle-ci est très polarisée la cellule émet des bouffées rythmiques de potentiels d'action (e.g, durant le sommeil); quand sa membrane est dépolarisée, la cellule émet des potentiels d'action d'une manière tonique (e.g, durant l'éveil); quand le niveau de polarisation est stable, la fréquence d'émission des potentiels d'action demeure constante avec la régularité de celle d'une horloge.

On a vu qu'un processus comme la perception met en branle un grand nombre de réseaux neuronaux, chacun ayant son rôle à jouer. On s'attend donc à ce qu'un tel circuit soit activé par un seul neurone (Pinault, 2004). Dans un tel scénario, on peut se demander quand et comment cette cellule nerveuse décide d'instruire le réseau dans lequel elle est impliquée? Généralement, les oscillations EEG sont la manifestation d'activités électriques synchrones engendrées au sein de grandes populations de cellules nerveuses. Certaines de ces activités correspondent à l'émission harmonique d'impulsions par tous les neurones qui, ensemble, représentent l'objet de la perception, chacun des neurones ou chacun des sous-groupes neuronaux détectant une seule caractéristique élémentaire du dit objet. Dit autrement, tous les neurones représentant l'objet sont fonctionnellement liés ou en résonance, ainsi formant des assemblées neuronales.

Une cellule NRT a donc des propriétés électriques intrinsèques de type pacemaker ou horloge (qui peuvent bien sûr être modulées par des entrées synaptiques) lui permettant de décider quand elle va entrer en action et aussi de quelle manière. Une telle cellule est donc capable de synchroniser les activités électriques de neurones thalamiques sollicités par le même élément, et ce, d'une manière rythmique en sculptant leur décharge de potentiels d'action par un mécanisme d'inhibition (Fig. 7). Une telle synchronisation au niveau de sous-populations de neurones TC peut être vue comme la partie intégrante des processus nerveux de la perception, lesquels opèrent simultanément au niveau de différentes régions du cerveau. L'attention augmente la réactivité, la sélectivité et la synchronisation temporelle des neurones qui y sont engagés, et durant la perception, les neurones activés constituent des réseaux dont les connexions, inhibitrices et excitatrices, leur permettent d'engendrer des potentiels d'action en phase avec les cycles de l'oscillation EEG. Le NRT correspond donc à un ensemble de projecteurs éclairant les groupes de neurones thalamiques (activités synchrones) qui sont impliqués dans une modalité fonctionnelle et maintenant dans l'obscurité les groupes peu ou pas pertinents (Pinault, 2004).

Circuits corticothalamiques et rythmes EEG

Depuis la fin du 19^{ème} siècle, on sait que le cerveau est une formidable machine à produire de la bioélectricité (Caton, 1875). En effet, en plaçant des électrodes sur le crâne de son fils, Hans Berger (1929), le père fondateur de l'EEG, découvre les ondes rythmiques α , lesquelles sont connues pour être modifiées au cours de stimulations sensorielles. Dès lors, plusieurs autres rythmes sont découverts: ceux de la veille et du sommeil, ceux qui sont associés à des processus cognitifs et

attentionnels, et les rythmes anormaux associés à des pathologies du SNC. Ainsi, l'EEG s'enracine-t-il profondément dans le monde de la recherche, clinique et expérimentale. Très rapidement, les travaux d'Adrian et Matthews (Adrian and Matthews, 1934) ainsi que ceux de Bremer (1935) conduisent les électrophysiologistes à conclure que les rythmes enregistrés à la surface du cerveau sont engendrés par des structures sous-corticales incluant notamment le thalamus (Andersen et Andersson, 1968). D'ailleurs, Hanbery et Jasper (1954) considéra le thalamus et le NRT comme étant l'extension rostrale du système réticulaire activateur identifié par Moruzzi et Magoun (1949). A la fin des années soixante, Andersen et Andersson (1968) proposèrent que les oscillations α résultent de propriétés inhérentes à des neurones inhibiteurs et excitateurs interconnectés, supposées être engendrées par une séquence d'activités synaptiques. En fait, on pensait que le caractère rythmique de l'activité α résulte de la propagation d'une séquence de potentiels synaptiques inhibiteurs et excitateurs entre des sous-populations de neurones interconnectées. Cette théorie était fondée sur la découverte d'un système inhibiteur récurrent très influent dans le thalamus et sur l'affirmation selon laquelle les neurones ne peuvent pas engendrer d'activités rythmiques (Andersen and Eccles, 1962).

Depuis les années 80, des enregistrements intracellulaires réalisés *in vivo* et *in vitro* démontrent que les neurones thalamiques sont dotés de propriétés électriques intrinsèques leur permettant d'osciller (Deschênes et coll., 1984; Llinas and Jahnsen, 1982). Ces découvertes sont la source de nouveaux concepts sur les oscillations TC. En utilisant des enregistrements par dérivation extracellulaire ou intracellulaire combinés avec des enregistrements EEG, Steriade et Deschênes (1984) arrivèrent à la conclusion que le thalamus est un oscillateur neuronal, les neurones TC fonctionnant comme des horloges, comme des « pacemakers ». Plus précisément, il est admis que les oscillations TC reposent en grande partie sur la capacité intrinsèque des neurones d'engendrer des activités oscillatoires.

Steriade et ses collègues suggèrent que le NRT est le pacemaker des fuseaux du sommeil car ces derniers sont maintenus dans ce noyau après l'avoir déconnecté du cortex et du thalamus (Steriade et coll., 1987). En théorie, l'activité pacemaker des neurones NRT est caractérisée par l'alternance de deux courants intrinsèques, $I(T)$ et $I(KCa)$, lesquels ont été bien caractérisés *in vitro* (Huguenard and Prince, 1992; Jahnsen and Llinas, 1984).

Toutefois, gardons à l'esprit que chaque cellule NRT ne se comporte pas comme un vrai pacemaker, par exemple comme les cellules cardiaques du nœud sino-atrial. Pour être bien opérationnels dans un mode rythmique sans amortissement, les courants intrinsèques produits par les neurones thalamiques ont besoin d'être modulés par des activités synaptiques inhibitrices et excitatrices. En effet, McCormick et ses collègues (Bal et coll., 1995; von Krosigk et coll., 1993) ont démontré, sur des tranches de thalamus de furet, que les connexions réciproques entre le thalamus et le NRT sont essentielles pour engendrer des activités rythmiques ressemblant à des fuseaux du sommeil. Ce qui va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle le NRT est le pacemaker des fuseaux du sommeil (Steriade et coll., 1987).

Les rythmes cérébraux sont des biomarqueurs d'états physiologiques et pathologiques (Fig. 9). Maintenant, il est de plus en plus évident que les ondes EEG résultent des activités électriques de neurones et de réseaux neuronaux. En effet, toute fluctuation au niveau des ondes EEG s'accompagne d'une modification des activités neuronales (Fig. 9). En étudiant les propriétés intrinsèques et synaptiques des neurones, le neurophysiologiste contemporain montre que le cerveau contient autant d'oscillateurs et de résonateurs électriques que de neurones, dont les propriétés électrophysiologiques sont très largement responsables des fonctions du système nerveux central (Llinas, 1988).

En conclusion, la genèse des fuseaux du sommeil serait sous-tendue par des interactions synaptiques réciproques entre les neurones TC et NRT et par des oscillations électriques intrinsèques dans les deux types cellulaires. Quant au cortex cérébral, lui, il jouerait un rôle dans la synchronisation temporelle des oscillations thalamiques (Contreras et coll., 1997). Les rythmes du sommeil, comme les oscillations δ (1-4 Hz) jouent un rôle important dans la consolidation mnésique, alors que les rythmes rapides (γ : 30-80 Hz) soutiennent les dynamiques neuronales de processus complexes, comme la

cognition. Chez des patients schizophrènes de nombreux rythmes cérébraux sont perturbés, comme les fuseaux du sommeil (Ferrarelli et coll., 2007) et les oscillations γ (Hermann et Demiralp, 2005 ; Spencer et coll., 2004 ; Uhlhaas et Singer, 2006).

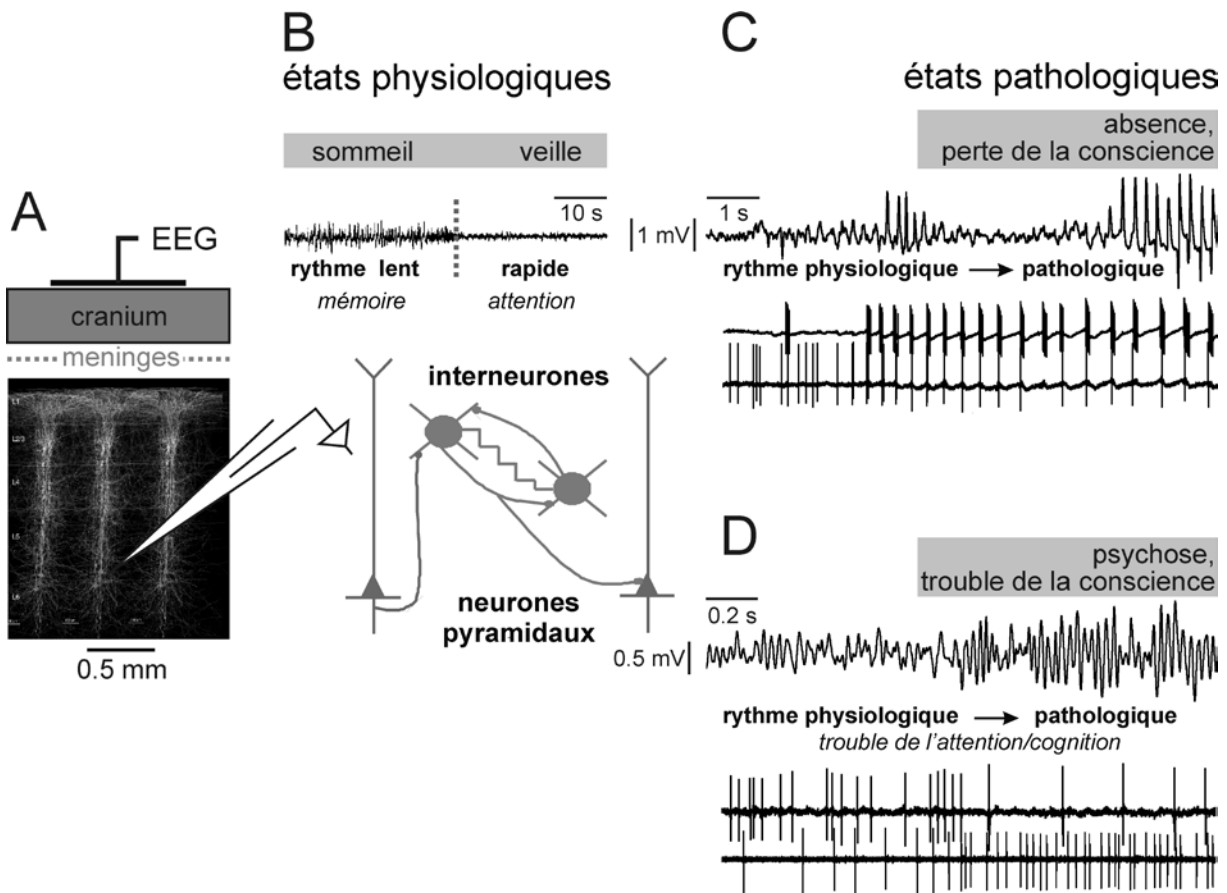


Figure 9. Rythmes cérébraux, biomarqueurs d'états physiologiques et pathologiques. Les rythmes cérébraux sont engendrés dans des structures corticales et sous-corticales. **(A)** La structure du cortex cérébral est principalement composée de neurones pyramidaux glutamatergiques et de réseaux d'interneurones GABAergiques. Ces cellules GABAergiques sont impliquées dans les inhibitions récurrentes et latérales. L'EEG de surface ou électro-corticogramme (ECoG) est un marqueur électrophysiologique des états du cerveau. **(B)** Par exemple, durant le sommeil l'ECoG est caractérisé par des ondes de grande amplitude et de fréquence lente (e.g, ondes δ : 1-4 Hz); durant la veille les ondes sont de plus faible amplitude et de fréquence plus élevées (e.g, ondes gamma : 30-80 Hz). Les rythmes lents contribuent à la consolidation de la mémoire, alors que les rythmes rapides soutiennent les dynamiques de processus complexes comme la cognition. **(C)** Dans un modèle génétique d'épilepsie-absences les neurones développent une activité rythmique et hypersynchrone durant le développement et tout au long d'une crise (Pinault and O'brien, 2007). Les deux neurones ont été enregistrés simultanément, celui du haut étant GABAergique (NRT), celui du bas glutamatergique (TC). **(D)** Dans un modèle pharmacologique de dysconnexions cérébrales reposant sur un hypofonctionnement des récepteurs NMDA, le cortex cérébral développe une hypersynchronisation des oscillations gamma (Pinault, 2008), laquelle est associée à une modulation de l'émission des potentiels d'action des neurones GABAergique (en haut) et glutamatergique (en bas).

Action psychotomimétique de la kétamine chez l'homme et le rongeur

La kétamine (ou special K) est une substance hallucinogène classée comme stupéfiant et souvent contenue dans des cachets d'ecstasy. Elle bloque en partie la neurotransmission glutamatergique via les récepteurs NMDA.

Des troubles cognitifs et des symptômes de type psychotique sont produits chez l'homme à la suite d'une administration à une dose non-anesthésique de kétamine, un antagoniste non-compétitif des récepteurs NMDA (Boeijinga et coll., 2007;Hetem et coll., 2000;Krystal et coll., 1994). Les mécanismes neuronaux sous-tendant l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA induit par la kétamine sont inconnus. Chez le rongeur, elle induit un comportement anormal (hyperlocomotion), des déficits de la mémoire de travail et de l'intégration sensorimotrice (Chrobak et coll., 2008;Ma and Leung, 2007;Pitsikas et coll., 2008).

Nous venons de démontrer que le comportement anormal est associé à une oscillation EEG sinusoïdale rapide (30-80 cycles/s, ou oscillation γ) anormalement excessive, persistante et généralisée, touchant toutes les structures responsables de l'intégration sensorimotrice, de l'émotion, de l'affection et de processus associatifs/cognitifs (Hakami et coll., 2009;Pinault, 2008) (Fig. 10). Cet « hyper-bruit γ » correspond à l'hypersynchronisation persistante d'une oscillation γ naturelle. Dans des conditions physiologiques, celle-ci se synchronise de façon éphémère durant des processus complexes d'intégration fonctionnelle comme la cognition et la perception (Gray et coll., 1989;Joliot et coll., 1994). Nous avons aussi démontré que l'hypersynchronie γ généralisée induite par la kétamine persiste durant divers états de conscience (Hakami et coll., 2009). Bien que les mécanismes neuronaux sous-jacents restent à déterminer, nous avons recueilli au sein du système réticulo-thalamique des données cellulaires soutenant l'hypothèse selon laquelle la kétamine inhibe les neurones GABAergiques NRT, engendrant une hyperexcitabilité des neurones TC (en préparation).

Cette hypersynchronie γ anormale est un biomarqueur potentiel d'un état psychotique et expliquerait les dysfonctionnements de systèmes neuronaux complexes, par exemple ceux de la pensée et de l'action, observés chez des patients schizophrènes. Pour le moment, nous sommes arrivés à la prédiction selon laquelle cet « hyper-bruit γ » diminue le rapport signal/bruit chez de tels malades (Hakami et coll., 2009).

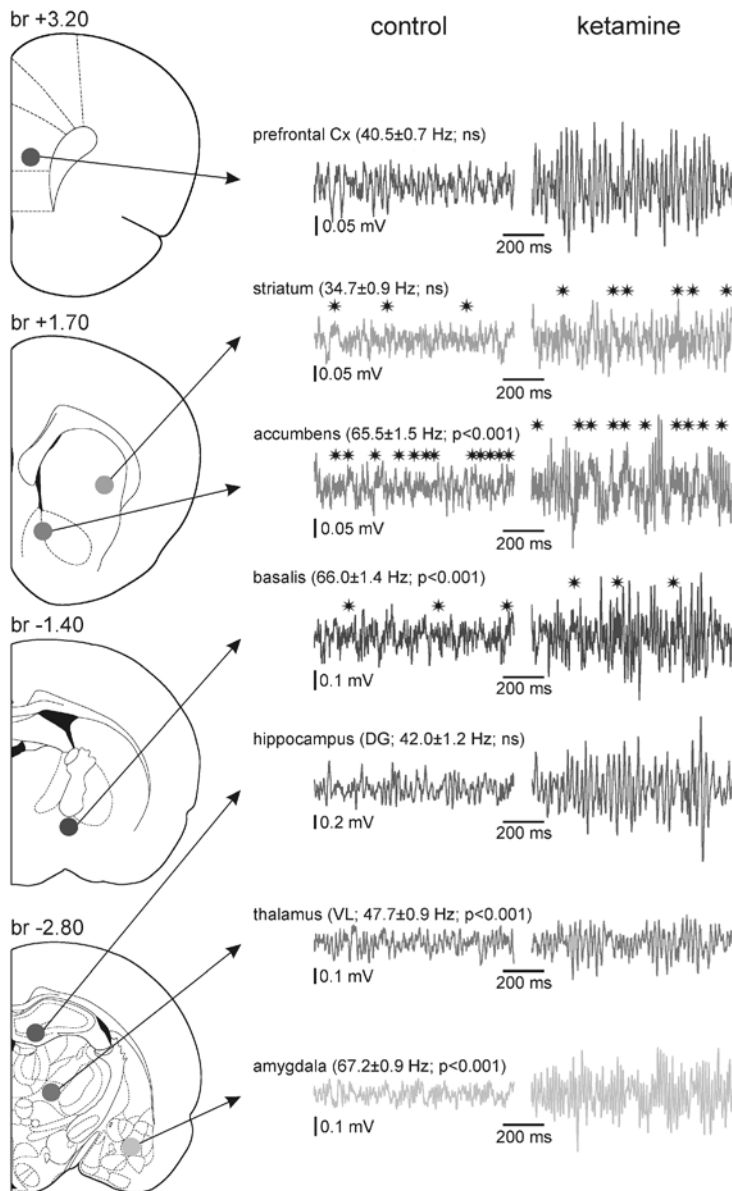


Figure 10. La kétamine augmente chez le rongeur la puissance des oscillations gamma basales dans le cortex préfrontal et nombreuses structures sous-corticales. A gauche: Localisation des enregistrements micro-EEG multiples, après vérification histologique. La position stéréotaxique de chaque plan frontal est donnée en millimètres à partir du bregma (br). **A droite:** Tracés micro-EEG (bande passante : 10-200 Hz) enregistrées en situation contrôle puis environ 15 minutes après une injection systémique de kétamine (5 mg/kg, sous cutané). Ainsi, il est bien visible que la kétamine augmente l'amplitude des oscillations gamma (30-80 Hz) dans toutes les structures corticales et sous-corticales enregistrées. Dans l'accumbens, le basalis et le striatum, les oscillations gamma à haute fréquence (81-160 Hz) sont aussi augmentées (astérisques). Pour chaque site d'enregistrement, la moyenne de la fréquence interne des oscillations gamma (30-80 Hz) a été déterminée à partir de 25 épisodes de 100 ms. Cette moyenne a ensuite été comparée avec celle du cortex cérébral (test t; ns, non-significatif). Abréviations : Cx, cortex; DG, gyrus denté; VL, ventral latéral. D'après Hakami et coll. (2009).

Du modèle animal à la stimulation électrique intracérébrale

La stimulation électrique intracérébrale (SEI) représente une alternative pour des malades souffrant de troubles mentaux sévères réfractaires à tout traitement médicamenteux : troubles obsessionnels compulsifs sévères avec une SEI appliquée au niveau de la capsule interne ou du noyau sous-thalamique (Mallet et coll., 2008; Nuttin et coll., 1999); syndrome de Gilles de la Tourette avec une SEI au niveau de l'accumbens ou du thalamus (Neuner et coll., 2009; Porta et coll., 2009); et dépressions majeures avec une SEI au niveau du striatum ou de la substance blanche (Gutman et coll., 2009; Malone, Jr. et coll., 2009; Mayberg et coll., 2005).

Dans la schizophrénie, la sismothérapie (Harti et coll., 2001), la stimulation magnétique transcrânienne (Stanford et coll., 2008) et la stimulation du nerf vague (George et coll., 2007) donnent des résultats thérapeutiques encourageant. Ces approches présentent aussi certains inconvénients. Par exemple la sismothérapie provoque une crise épileptique sous anesthésie ; l'effet thérapeutique de

la TMS contre les symptômes négatifs de la schizophrénie restent discutables (Stanford et coll., 2008). Il y a donc un besoin impérieux de développer de nouvelles stratégies électro-thérapeutiques.

Tout d'abord, la question qui se pose est de déterminer où et comment une SEI peut corriger un état pathologique sévère, par exemple un état psychotique. Pour l'heure notre connaissance sur les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie est toujours trop limitée pour développer, de façon rationnelle, une stratégie efficace de SEI chez des patients. C'est pourquoi il est nécessaire de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie à partir d'études menées sur des modèles animaux de dysconnexions cérébrales et de mettre en œuvre une ou des stratégies pour développer une preuve de concept thérapeutique préclinique utilisant la SEI. Ce type de développement devrait aider les cliniciens dans le choix du site ou des sites de stimulation et des paramètres de stimulation.

Des études fondamentales ont démontré que l'application de la SEI dans le noyau sous-thalamique module, en plus de son action inhibitrice fonctionnelle locale, des circuits corticaux et sous-corticaux distants via des activations orthodromiques et antidromiques de voies neuronales, prenant leur origine, passant ou se terminant au site de la SEI (Maurice et coll., 2003). Il est important de noter que le noyau sous-thalamique est une structure aux dimensions relativement petites, un nœud au cœur des ganglions de la base, avec des connexions allant du tronc cérébral au cortex cérébral. Ici, nous sommes dans un contexte où est stimulé un circuit dense et de petite taille connecté avec d'autres circuits à dimensions multiples.

Dans le cadre de nos recherches fondamentales, nous voulons transposer la SEI locale à la SEI cellulaire. Pourquoi ? Tout simplement parce que la SEI cellulaire permettra de découvrir des principes fondamentaux de la SEI pour développer, toujours au niveau préclinique, des interfaces « réseaux neuronaux-SEI » capable de moduler à volonté l'état d'un ou de plusieurs systèmes, voire de corriger des dysconnexions cérébrales. La SEI cellulaire consiste à utiliser la technique juxtacellulaire (Fig. 4) qui permet d'appliquer une nanostimulation sur le neurone en cours d'enregistrement (Pinault, 1996). Ce qui est très intéressant c'est que la stimulation d'un seul neurone est capable de changer l'état global du cerveau (Li et coll., 2009). De plus, chez le rongeur, la nanostimulation juxtacellulaire d'un seul neurone peut influencer la réponse comportementale à une tâche de détection (Houweling and Brecht, 2008). C'est pourquoi nous pensons que la juxtastimulation doit moduler l'activité de circuits efférents, une hypothèse testable dans un circuit à 2 neurones.

Le système réticulo-thalamique est le circuit de choix (Fig. 7). Il engendre des oscillations pathologiques durant des désordres neurologiques et psychiatriques (Pinault, 2004). Par exemple, la kétamine induit, chez l'homme, des symptômes de type schizophrénique (Hetem et coll., 2000; Krystal et coll., 1994) et, chez le rongeur, un comportement anormal associé à une hypersynchronie aberrante et persistante dans les oscillations γ (30-80Hz) au sein des systèmes CT, substrats neuronaux de la cognition et de l'intégration sensorimotrice (Hakami et coll., 2009; Pinault, 2008). Cette hypersynchronie est sous-tendue par une inhibition de neurones GABAergiques et une hyperexcitation de neurones glutamatergiques (en préparation).

La relative simplicité du système réticulo-thalamique permet de mesurer, avec la technique juxtacellulaire, l'impact qualitatif et quantitatif de la stimulation d'un neurone NRT (GABAergique) ou TC (glutamatergique) sur, respectivement, une sous-population de neurones TC ou NRT. Nous testons l'hypothèse selon laquelle la nano-stimulation juxtacellulaire d'un seul neurone GABAergique du NRT est capable de diminuer, voire de corriger, l'excitation physiopathologique de neurones TC dans notre modèle de dysconnexions cérébrales. Les résultats que nous obtiendrons permettront de faire des prédictions pour d'autres circuits, comme les circuits corticaux qui fonctionnent aussi avec des neurones glutamatergiques et GABAergiques. Les résultats de ce projet aideront le développement, dans des modèles animaux, des nano- ou micro-stimulations multiples en des sites stratégiques au sein de réseaux hautement distribués afin de corriger les dysconnexions cérébrales et les comportements anormaux dans des modèles animaux. Ces perspectives précliniques devraient aussi contribuer à l'accélération de la recherche translationnelle du laboratoire à la clinique.

Discussion

R. BORDET

La présentation de D. Pinault s'inscrit dans le cadre général de modèles physiopathologiques prédictifs pour la thérapeutique.

La schizophrénie est une pathologie difficile à modéliser, du fait d'une complexité symptomatique, étiologique et neuro-anatomique, ainsi que d'une complexité sur le plan des mécanismes de neurotransmission, de la connectivité neuronale, ou de la neuroplasticité cérébrale.

Dans la schizophrénie, on peut dire que paradoxalement, l'existence de médicaments a généré l'émergence de modèles, puisque cela focalisait l'attention sur la neurotransmission et la dopamine. On sort actuellement de ce modèle purement pharmacologique, pour élaborer des modèles génétiques, des modèles lésionnels et fonctionnels, des modèles pharmacologiques hors dopamine, et des modèles environnementaux.

Le modèle de D. Pinault combine deux approches : l'étude de fonctions cérébrales et neuronales complexes d'une part, et la pharmacologie, en particulier la modulation glutamatergique, d'autre part. Il place au centre de sa réflexion une grande fonction qui peut expliquer diverses dimensions symptomatiques : l'intégration de l'information en provenance de l'extérieur, en ciblant sur une structure peu étudiée dans ce cadre jusqu'alors, le thalamus.

Cette structure apparaît en effet à l'intersection entre la perception et l'action, ce qui peut être pertinent dans l'étude de la schizophrénie.

Il s'agit de l'intégration élégante d'approches méthodologiques qui peuvent chacune sembler simples : électrophysiologiques, imagerie cellulaire, et comportement. Par l'administration de kétamine, ce modèle met en jeu les symptômes productifs et les symptômes cognitifs. Ceci crée un lien clair avec la clinique.

Ce modèle soulève néanmoins quelques problèmes, comme la transposition à l'homme des données sur le thalamus observées chez le rongeur, ou comme la recherche de possibles différences de potentialisation à long terme (tenant compte des phénomènes de consolidation mnésique, ou de mémorisation nocturne) par les oscillations gamma en fonction du rythme veille-sommeil, ou encore comme l'existence d'effets anesthésiants de la kétamine à plus forte dose. Ces questions, qui sont à intégrer dans l'analyse des résultats, n'obèrent toutefois pas l'intérêt du modèle.

Bibliographie

Bibliographie

Adrian ED, Matthews BH (1934) The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol* 81:440-471.

Andersen P, Eccles J (1962) Inhibitory phasing of neuronal discharge. *Nature* 196:645-647.

Bal T, McCormick DA (1993) Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *J Physiol (Lond)* 468:669-691.

Bal T, von Krosigk M, McCormick DA (1995) Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro. *J Physiol (Lond)* 483 (Pt 3):641-663.

Boeijinga PH, Soufflet L, Santoro F, Luthringer R (2007) Ketamine effects on CNS responses assessed with MEG/EEG in a passive auditory sensory-gating paradigm: an attempt for modelling some symptoms of psychosis in man. *J Psychopharmacol* 21:321-337.

Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Vrajova M, Hoschl C (2008) Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1014-1023.

Chrobak JJ, Hinman JR, Sabolek HR (2008) Revealing past memories: proactive interference and ketamine-induced memory deficits. *J Neurosci* 28:4512-4520.

Clinton SM, Meador-Woodruff JH (2004) Thalamic dysfunction in schizophrenia: neurochemical, neuropathological, and in vivo imaging abnormalities. *Schizophr Res* 69:237-253.

Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M (1997) Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *J Neurosci* 17:1179-1196.

Deschênes M, Paradis M, Roy JP, Steriade M (1984) Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting properties and burst discharges. *J Neurophysiol* 51:1196-1219.

Ferrarelli F, Huber R, Peterson MJ, Massimini M, Murphy M, Riedner BA, Watson A, Bria P, Tononi G (2007) Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 164:483-492.

Friston KJ (2002) Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry* 1:66-71.

George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Foust MJ, Burns C, Kose S, Short EB (2007) Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 20:250-254.

Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338:334-337.

Guillery RW, Sherman SM (2002) Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33:163-175.

Gutman DA, Holtzheimer PE, Behrens TE, Johansen-Berg H, Mayberg HS (2009) A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression. *Biol Psychiatry* 65:276-282.

Hakami T, Jones NC, Tolmacheva EA, Gaudias J, Chaumont J, Salzberg M, O'Brien TJ, Pinault D (2009) NMDA receptor hypofunction leads to generalized and persistent aberrant gamma oscillations independent of hyperlocomotion and the state of consciousness. *PLoS One* 4:e6755.

Hanbery J, Jasper H (1954) The non-specific thalamocortical projection system. *J Neurosurg* 11:24-25.

Harms MP, Wang L, Mamah D, Barch DM, Thompson PA, Csernansky JG (2007) Thalamic shape abnormalities in individuals with schizophrenia and their nonpsychotic siblings. *J Neurosci* 27:13835-13842.

Harti A, Hmamouchi B, Idali H, Barrou L (2001) [Anesthesia for electroconvulsive therapy: propofol versus thiopental]. *Encephale* 27:217-221.

Hetem LA, Danion JM, Diemunsch P, Brandt C (2000) Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 152:283-288.

Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Cullen T, Tamminga CA (2005) Effects of noncompetitive NMDA receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30:2275-2282.

Houweling AR, Brecht M (2008) Behavioural report of single neuron stimulation in somatosensory cortex. *Nature* 451:65-68.

Huguenard JR, Prince DA (1992) A novel T-type current underlies prolonged Ca(2+)-dependent burst firing in GABAergic neurons of rat thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 12:3804-3817.

Ibrahim HM, Hogg AJ, Jr., Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH (2000) Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:1811-1823.

Jahnsen H, Llinas R (1984) Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J Physiol* 349:227-247.

Javitt DC (2007) Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions. *Int Rev Neurobiol* 78:69-108.

Joliot M, Ribary U, Llinas R (1994) Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:11748-11751.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA

antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51:199-214.

Li CY, Poo MM, Dan Y (2009) Burst spiking of a single cortical neuron modifies global brain state. *Science* 324:643-646.

Llinas R, Jahnsen H (1982) Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro. *Nature* 297:406-408.

Llinas RR (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242:1654-1664.

Ma J, Leung LS (2007) The supramammillo-septal-hippocampal pathway mediates sensorimotor gating impairment and hyperlocomotion induced by MK-801 and ketamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 191:961-974.

Mallet L, Polosan M, Jaafari et al. (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121-2134.

Malone DA, Jr., Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267-275.

Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, Deniau JM (2003) Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 23:9929-9936.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660.

Moghaddam B (2003) Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40:881-884.

Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455-473.

Neuner I, Podoll K, Lenartz D, Sturm V, Schneider F (2009) Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry* 65:e5-e6.

Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B (1999) Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354:1526.

Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, Mulligan RS, Krystal JH, Ell PJ (2006) First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 11:118-119.

Pinault D (1996) A novel single-cell staining procedure performed in vivo under electrophysiological control: morpho-functional features of juxtacellularly labeled thalamic cells and other central neurons with biocytin or Neurobiotin. *J Neurosci Methods* 65:113-136.

Pinault D (2004) The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Rev* 46:1-31.

Pinault D (2008) N-methyl d-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biol Psychiatry* 63:730-735.

Pinault D, Deschênes M (1992) Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience* 51:245-258.

Pinault D, Deschênes M (1998a) Anatomical evidence for a mechanism of lateral inhibition in the rat thalamus. *Eur J Neurosci* 10:3462-3469.

Pinault D, Deschênes M (1998b) Projection and innervation patterns of individual thalamic reticular axons in the thalamus of the adult rat: a three-dimensional, graphic, and morphometric analysis. *J Comp Neurol* 391:180-203.

Pinault D, O'Brien TJ (2007) Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures. *Thalamus and Related Systems* 1-23.

Pinault D, Smith Y, Deschênes M (1997) Dendrodendritic and axoaxonic synapses in the thalamic reticular nucleus of the adult rat. *J Neurosci* 17:3215-3233.

Pitsikas N, Boultsadakis A, Sakellariadis N (2008) Effects of sub-anesthetic doses of ketamine on rats' spatial and non-spatial recognition memory. *Neuroscience* 154:454-460.

Porta M, Brambilla A, Cavana AE et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome : two-years outcome. *Neurology*. 2009 ; 73 : 1375-1380.

Popken GJ, Bunney WE, Jr., Potkin SG, Jones EG (2000) Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:9276-9280.

Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 52:139-153.

Rujescu D, Bender A, Keck M, Hartmann AM, Ohl F, Raeder H, Giegling I, Genius J, McCarley RW, Moller HJ, Grunze H (2006) A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry* 59:721-729.

Spencer KM, Nestor PG, Perlmuter R et al. Neural Synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17288–17293.

Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH (2008) rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:563-576.

Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ (2006) Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59:929-939.

Steriade M, Deschênes M (1984) The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res* 320:1-63.

Steriade M, Domich L, Oakson G, Deschênes M (1987) The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol* 57:260-273.

Tononi G, Edelman GM (2000) Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res Rev* 31:391-400.

Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006; 52: 155–168.

von Krosigk M, Bal T, McCormick DA (1993) Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science* 261:361-364.

Woo TU, Walsh JP, Benes FM (2004) Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:649-657.