



HAL
open science

Rôle du cortex préfrontal dans la réponse au stress dans le continuum psychotique : une approche multimodale

Ondine Adam

► To cite this version:

Ondine Adam. Rôle du cortex préfrontal dans la réponse au stress dans le continuum psychotique : une approche multimodale. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10292 . tel-04788524

HAL Id: tel-04788524

<https://theses.hal.science/tel-04788524v1>

Submitted on 18 Nov 2024

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.



**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition**

Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 04/12/2023, par :
Ondine ADAM

**Rôle du cortex préfrontal dans la
réponse au stress dans le continuum
psychotique : une approche
multimodale**

Devant le jury composé de :

POULET, Emmanuel	PU-PH, Université Lyon 1	Président
BENNABI, Djamila	PU-PH, Université de Franche-Comté	Rapporteure
SAUVAGET, Anne	PU-PH, Nantes Universités	Rapporteure
ROTHARMEL, Maud	MCU-PH, Université Rouen Normandie	Examinatrice
BRUNELIN, Jérôme	Chercheur, CH Le Vinatier	Directeur de thèse
REY, Romain	MCU-PH, Université Lyon 1	Co-directeur de thèse
MANDAIRON, Nathalie	DR, CRNS	Invitée

Résumé

L'altération du système de réponse au stress est une caractéristique centrale de la physiopathologie de la schizophrénie. Dans un contexte physiologique, la régulation de cette réponse est principalement sous-tendue par le cortex préfrontal. Néanmoins, l'altération de l'intégrité anatomique et fonctionnelle de cette région est largement décrite dans le continuum psychotique. Dans ce travail de thèse, nous proposons d'étudier le rôle du cortex préfrontal dans les mécanismes de réponse au stress à différents stades de la schizophrénie, puisqu'étant encore à ce jour méconnu. Nous avons montré que la stimulation de cette région à l'aide d'outils non-invasif, tels que la stimulation transcrânienne à courant continu, permettait effectivement de diminuer la réponse au stress chez des sujets sains (Étude 1). Nous avons reproduit ces résultats dans une population à risque de développer la schizophrénie, les frères et sœurs de patients (Étude 2). La diminution de cette réponse se traduisait par une libération moins importante de glucocorticoïdes normalement induite par un stress chez les sujets ayant reçu une stimulation active. Dans une dernière étude, nous avons décrit une altération généralisée de la voie de signalisation du récepteur aux glucocorticoïdes chez les patients atteints de schizophrénie dans de nombreux tissus cérébraux et périphériques, notamment au niveau du cortex préfrontal. Ces résultats mettent en lumière le rôle central de cette région dans l'altération de la régulation de la réponse au stress le long du continuum psychotique, tout en suggérant des perspectives d'intervention précoce dans les populations à risque.

Mots-clés

Schizophrénie, tDCS, Cortisol, Vulnérabilité, Réactivité au stress

Équipe PSYR2, Psychiatric Disorders: neuroscience Research and clinical Research

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - Centre Hospitalier Le Vinatier

INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 416,

95 Bd Pinel, 69678 BRON Cedex

Role of the Prefrontal Cortex in Stress Response in the Psychotic Continuum: A Multimodal Approach

Abstract

An impaired stress response is a key element of the pathophysiology of schizophrenia. In a normal physiological state, the prefrontal cortex primarily controls this response. Nevertheless, changes in the anatomical and functional integrity of this cerebral region are well-documented in the psychotic continuum. This thesis aims to explore the role of the prefrontal cortex in stress response mechanisms at different stages of the psychotic continuum, as these remain poorly understood. In a first study, we have shown that stimulation of this region using non-invasive techniques, such as transcranial direct current stimulation, effectively reduces the stress response in healthy subjects (Study 1). We extended these findings to a population at risk of developing schizophrenia, the siblings of patients (Study 2). The dampening of this stress response was reflected in a reduction of the release of glucocorticoids in subjects who received active stimulation. In a final study, we reported widespread alterations in the glucocorticoid receptor signaling pathway in patients with schizophrenia in numerous brain and peripheral tissues, notably in the prefrontal cortex. These results highlight the crucial role of this cerebral region in regulating stress response in the psychotic continuum. Moreover, they open the horizon to new early intervention strategies in at-risk populations.

Keywords

Schizophrenia, tDCS, Cortisol, Vulnerability, Stress reactivity

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mes deux **directeurs de thèse**, les Docteurs Jérôme Brunelin et Romain Rey, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler ces dernières années. C'est une chance pour moi d'avoir pu échanger et progresser à vos côtés. Merci pour votre encadrement précieux, votre esprit critique et vos conseils scientifiques et humains. Merci pour nos discussions enrichissantes qui m'ont permis d'affiner mon esprit scientifique.

Je tiens aussi tout particulièrement à te remercier Jérôme, pour la confiance que tu m'as accordée depuis mon premier stage de master, mais aussi pour la bonne humeur et ton humour que tu as pu nous apporter au quotidien.

Je souhaite remercier les **membres de mon jury** d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Au Professeur Emmanuel Poulet, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Aux Professeures Djamilia Bennabi et Anne Sauvaget, qui m'ont fait l'honneur d'expertiser ce manuscrit.

A la Docteure Maud Rotharmel, qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je tiens également à remercier les **membres de mon comité de suivi de thèse**, le Professeur Chris Baeken et la Docteure Nathalie Mandairon, pour l'intérêt qu'ils ont pu porter à ce travail. Merci pour toutes vos remarques constructives qui m'ont permis d'améliorer ma réflexion scientifique.

J'aimerai aussi adresser un grand merci à **toute l'équipe PSYR2**, pour le plaisir que ce fut de travailler à vos côtés.

Merci aux Docteurs Jérôme Brunelin et Eric Fakra, pour m'avoir accueillie dans votre équipe.

Merci à la Docteure Marine Mondino, pour m'avoir apporté ton expertise et accordé ta confiance pour toutes ces recherches que nous avons faites ou qu'il nous reste à faire sur la tDCS dans la schizophrénie.

Merci aux Docteurs Julien Eche, Filipe Galvao, Frédéric Haesebaert et Laurène Lestienne, pour votre implication dans le recrutement et l'évaluation des participants à mes études.

Merci au Docteur Louis Simon, pour m'avoir transmis tes connaissances et apporté ton aide lors de mon arrivée dans l'équipe.

Merci au Docteur William Vallet, pour ton expertise de l'EEG et tes conseils statistiques.

Merci à Imelda Hegron, Delphine Janin et Leslie Wallart, pour votre aide précieuse pour le (fastidieux) recrutement de participants, pour l'organisation et votre participation à de mes passations, et pour la mise en place des événements scientifiques ou ceux moins sérieux.

Merci à tous les membres du couloir, Cécilia, Guillaume, Jacquie et ceux déjà cités, pour nos échanges scientifiques et humains, votre gentillesse et votre bienveillance.

Enfin, un grand merci aux doctorants avec qui j'ai passé de grands moments de science, entre autres. Merci à Nadine, Anastasios, Thomas et Philippe, pour votre gentillesse et tous les bons moments que nous avons partagés. Merci au bureau des taffeuses de donner l'illusion au couloir que les doctorantes sont des personnes sérieuses. Merci à Mathilde, pour ta capacité étonnante à rire en toute circonstance et donc à ta bonne humeur à toute épreuve ; à Anna, pour ton expertise (et ta patience) que nous sollicitons à tous les repas ; à Laure, pour ta spontanéité et honnêteté que nous aimons tant ; et à Mélanie, aux côtés de qui je suis arrivée dans l'équipe, pour ton aide et ton soutien plus que précieux tout au long de cette aventure. Et merci à la cocréatrice du bureau des teuffeuses, Laetitia alias Chip. Que dire... Merci pour les longues discussions, majoritairement scientifiques bien sûr, que nous avons pu partager, ainsi que la joie et le soutien que tu m'as apporté en travaillant à mes côtés.

Je souhaiterai remercier les **membres du CERMEP**, Inés, Nicolas, Sophie, Véronique et Ludovic, de m'avoir aidé à mettre en place l'étude ISIDORE et de participer à son bon déroulement. Merci pour votre expertise et votre patience.

J'adresse également mes remerciements à tous les volontaires d'avoir accepté de participer aux études auxquelles j'ai contribué.

Merci à mes amis de master, pour m'avoir aidée à traverser ces années de durs labeurs. Merci tout particulièrement au club Madagascar, pour tous les merveilleux moments passés avec vous, que ce soient à des latitudes agréables ou non.

Merci à tous mes amis, du lycée ou d'ailleurs, qui m'apportent leur soutien et leur bonne humeur depuis bien longtemps.

Merci à ma famille de m'avoir soutenue.

Merci à François, pour m'avoir épaulée et encouragée toutes ces années.

Liste des abréviations

ACTH	Adreno-CorticoTropic Hormone (hormone corticotrope)
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
BDI	Beck Depression Inventory (inventaire de Beck pour la dépression)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (facteur neurotrophique dérivé du cerveau)
BIS-11	Barratt Impulsiveness Scale (échelle d'impulsivité de Barratt)
BLA	Basolateral Amygdala (noyau basolatéral de l'amygdale)
BR	Binding Ratio (rapport de liaison)
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique)
CeA	Central nucleus of Amygdala (noyau central de l'amygdale)
COMT	Catéchol-O-Méthyl-Transférase
CPF	Cortex PréFrontal
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone (corticolibérine)
cTBS	continuous Theta-Burst Stimulation (stimulation thêta-burst continue)
DALY	Disability-Adjusted Life Years (années de vies corrigées pour invalidité)
DMN	Default Mode Network (réseau fonctionnel de mode par défaut)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
DDT	Delay Discounting Task (tâche de dépréciation temporelle)
EEG	ÉlectroEncéphaloGraphie
ESM	Experience Sampling Method (méthode d'échantillonnage des expériences)
FA	Fractional Anisotropy (anisotropie fractionnelle)
FDR	False Discovery Rate (méthode de correction du taux de fausses découvertes)
GABA	Gamma-AminoButyric Acid (acide γ -aminobutyrique)
GEO	Gene Expression Omnibus
GR	Glucocorticoid Receptor (récepteur aux glucocorticoïdes)
GRE	Glucocorticoid Response Element (élément de réponse aux glucocorticoïdes)
GWAS	Genome-Wide Association Study (étude sur génome entier)
HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (axe)

HIT	Hand Immersion Test (immersion de la main dans de l'eau)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
iTBS	intermittent Theta-Burst Stimulation (stimulation theta-burst intermittente)
MeA	Medial Amygdala (noyau médial de l'amygdale)
MAST	Maastricht Acute Stress Test (tâche du stress aigu de Maastricht)
MIST	Montreal Imaging Stress Test (tâche du stress d'imagerie de Montréal)
MMN	MisMatch Negativity (négativité de discordance)
NAA	N-AcetylAspartate
NIBS	Non-Invasive Brain Stimulation (outils de stimulation cérébrale non-invasive)
NIMH	National Institute of Mental Health (institut américain de la santé mentale)
NLST	Noyau du Lit de la Strie Terminale
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartique (acide)
NPV	Noyau ParaVentriculaire de l'hypothalamus
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale (échelle des symptômes positifs et négatifs)
PPI	PrePulse Inhibition (inhibition des préimpulsions)
PRS	Polygenic Risk Score (score de risque polygénique)
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (cellule mononucléée du sang périphérique)
RDoC	Research Domain Criteria (projet)
ROS	Reactive Oxygen Species (espèces réactives à l'oxygène)
rTMS	repetitive TMS (TMS délivrée de manière répétée)
SNS	Système Nerveux Sympathique
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme nucléotidique)
SPQ	Schizotypal Personality Questionnaire (questionnaire de personnalité schizotypique)
STAI	Stait Trait Anxiety Inventory (questionnaire d'anxiété-trait de Spielberger)
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation (stimulation transcrânienne à courant continu)
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation (stimulation transcrânienne magnétique)
TSST	Trier Social Stress Test (tâche de stress psychosocial aigu)
YLD	Years Lived with Disability (années de vie vécues avec un handicap)

Résumé.....	4
Remerciements.....	6
Liste des abréviations.....	8
Partie I – Rappels Bibliographiques.....	15
Chapitre 1 : La Schizophrénie.....	16
1. Émergence et évolution du concept.....	16
2. Épidémiologie.....	19
3. Symptomatologie et prise en charge.....	21
4. Altérations cérébrales.....	23
4.1. Généralités.....	24
4.2. Prédominance des altérations du cortex préfrontal.....	25
5. Continuum psychotique et facteurs de risque.....	27
5.1. Le continuum psychotique.....	27
5.2. Enseignements des études génétiques.....	29
5.3. Altérations structurelles et fonctionnelles chez les personnes à risque.....	31
6. Le stress comme composant clé de la physiopathologie.....	34
6.1. Aux origines : le modèle vulnérabilité-stress de Zubing & Spring.....	34
6.2. Le modèle diathèse neurale-stress.....	36
Chapitre 2 : La Réponse au Stress.....	38
1. Réponse aigue au stress.....	40
1.1. Détection de la menace.....	41
1.2. Système nerveux autonome.....	42
1.3. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	43
1.4. Contrôle top-down.....	45
1.5. Réseaux fonctionnels cérébraux.....	47
2. Altérations liées au stress chronique.....	48
3. Rôle central du cortex préfrontal.....	49
4. La réponse au stress dans le continuum psychotique.....	51
Chapitre 3 : La Stimulation transcrânienne à Courant Continu.....	54
1. Contexte.....	55

2. Généralités.....	56
2.1. Mode opératoire.....	56
2.2. Aspects sécuritaires.....	57
3. Mécanismes d'action.....	58
3.1. Effets sur l'excitabilité corticale.....	58
3.2. Populations cellulaires impliquées.....	62
3.3. Effets fonctionnels.....	62
4. Utilisation chez l'humain.....	63
4.1. En pratique clinique.....	63
4.2. Intérêt pour l'étude du fonctionnement cérébral.....	65
Objectifs.....	68
Partie II – Partie Expérimentale.....	71
Chapitre 4 : Etablir le Cortex Préfrontal comme Région Inhibitrice de la Réponse au Stress.....	73
1. Introduction.....	74
2. Principaux Résultats.....	75
3. Article 1. <i>Can a single session of noninvasive brain stimulation applied over the prefrontal cortex prevent stress-induced cortisol release?</i>	78
4. Discussion intermédiaire.....	104
Chapitre 5 : Etudier l'Impact de la Modulation de l'Activité du Cortex Préfrontal dans la Régulation de la Réponse au Stress dans une Population Vulnérable à la Schizophrénie.....	109
1. Introduction.....	110
2. Méthode.....	112
2.1. Participants.....	112
2.2. Stimulation transcrânienne à courant continu.....	112
2.3. Protocole d'induction du stress.....	113
2.4. Mesures d'intérêt.....	114
2.5. Procédures expérimentales.....	115
2.6. Analyses statistiques.....	116
3. Résultats.....	117
3.1. Modélisation du champ de courant.....	118
3.2. Effet de la tDCS sur la libération de cortisol.....	118

3.3. Effet de la tDCS sur la prise de décision.....	121
3.4. Données qualitatives.....	122
4. Discussion.....	123
5. Conclusion.....	128
Chapitre 6 : Caractériser les Altérations Intracellulaires de la Réponse au Stress dans la Schizophrénie.....	131
1. Introduction.....	132
2. Principaux résultats.....	136
3. Article 2. <i>Altered expression of GR pathway in schizophrenia</i>	138
4. Discussion intermédiaire.....	160
Partie III – Discussion Générale.....	163
Synthèse des Résultats.....	164
Chapitre 7 : Le Cortex Préfrontal comme Garant de la Réponse au Stress.....	168
1. Aux stades précoces du continuum psychotique.....	168
2. Dans la schizophrénie.....	170
Chapitre 8 : Complexité et Incertitudes de la Recherche sur le Stress.....	174
1. Modèles d'étude.....	174
2. Diversité des facteurs de stress.....	175
3. Variabilité biologique inter-individuelle.....	176
Chapitre 9 : La Stimulation transcrânienne à Courant Continu comme Outil de Prévention.....	178
1. L'importance des interventions préventives dans la schizophrénie.....	178
2. La stimulation non-invasive, un outil prometteur.....	180
3. Vers une intervention transdiagnostique.....	183
Chapitre 10 : Variabilité de la Réponse à la tDCS.....	186
1. Dépendance à l'égard de l'activité cérébrale initiale.....	186
2. Importance des paramètres d'application.....	187
3. Variabilité inter-individuelle.....	191
Perspectives : Dopamine et Résistance au Stress.....	196
Annexes – Autres Travaux.....	201
Liste des publications.....	202
Bibliographie.....	209

Partie I
Rappels Bibliographiques

Chapitre 1 : La Schizophrénie

1. Émergence et évolution du concept

Pour une revue approfondie, voir Jablensky (2010) et Haouzir & Bernoussi (2020).

La description de cas cliniques s'apparentant au diagnostic actuel de la schizophrénie est relativement récente. Dans son ouvrage *Traité des maladies mentales* (1860), le psychiatre français Bénédicte Augustin Morel décrit un trouble de cause inconnue affectant de jeunes patients sous la forme d'une stupeur et évoluant vers une détérioration chronique, qu'il désigne comme une « démence précoce ». Ce terme est repris en 1896 par Emil Kraepelin, psychiatre allemand s'efforçant de créer une classification objective des maladies mentales. Il précise l'existence de plusieurs psychoses chroniques, parmi lesquelles la démence précoce (*dementia praecox*). Plusieurs formes de démence précoce sont alors décrites mais toutes ayant comme caractéristique commune un début précoce et une progression inévitable vers un déclin cognitif et comportemental sévère. On distinguait alors la forme hétéroforme, la forme catatonique, et la forme paranoïde, que Kraepelin unifie dans un continuum.

Le terme de démence précoce fut abandonné au début du XX^{ème} siècle pour faire place à l'utilisation du terme « schizophrénie », faisant référence à un groupe de syndromes cliniques. Il fut introduit par Eugen Bleuler, un psychiatre suisse, lors d'un congrès à Berlin en 1908 puis repris dans son ouvrage *La démence précoce ou le groupe des schizophrénies* (1911). Provenant du grec *schizen* (fissure, séparation) et *phren* (esprit, pensée), Bleuler insiste alors sur la rupture du fonctionnement psychique observée chez les patients. A l'inverse de la vision de Kraepelin, il ne considère pas ce trouble comme incurable et évoluant inévitablement vers une démence et conteste la nécessité d'un début précoce. Sa définition de la schizophrénie repose sur la présence de symptômes primaires toujours décrits chez les patients. Les symptômes primaires correspondent à une perturbation du cours de la pensée et de l'affectivité, auxquels peuvent s'ajouter des symptômes accessoires, comme les hallucinations ou les idées délirantes. Bleuler introduit aussi l'autisme comme symptôme de la schizophrénie, décrivant ici une perte de contact avec la réalité et un maintien dans un monde onirique. La vision de Bleuler a grandement influencé la définition du trouble dans la deuxième édition du

Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) (1968), qui visait à permettre une identification facilitée des maladies mentales à l'aide d'une description spécifique des symptômes. Par ailleurs, en évoquant des processus biologiques comme cause de la maladie, il est à l'origine d'une vision nouvelle de la schizophrénie, alors non plus dépeinte comme neurodégénérative, comme le suggérait Kraepelin, mais plutôt neurodéveloppementale.

Malgré la mise en place de cette classification ayant pour objectif d'uniformiser les diagnostics, l'identification des patients se montrait difficilement reproductible et restait largement subjective. Des efforts pour objectiver et opérationnaliser les critères diagnostiques ont donc été entrepris. En clinique comme en recherche, l'utilisation plus systématique du DSM de l'Association Américaine de Psychiatrie depuis sa troisième version (DSM-III) ainsi que de la *Classification internationale des maladies* publiée par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS), ont permis d'améliorer la comparaison entre les études et donc la compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie. Ces classifications ont pour objectifs d'identifier des groupes de patients, de favoriser les diagnostics précoces et donc d'accélérer la prise en charge, mais aussi de déterminer des catégories homogènes d'un point de vue étiologique et génétique (Jablensky, 2016 ; Kendell & Jablensky, 2003).

Aujourd'hui, la majorité des chercheurs utilisent la cinquième version du DSM (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) pour le diagnostic de patients atteints de schizophrénie. Les critères suivants doivent être vérifiés :

- Présence depuis 1 mois d'au moins deux des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs ;
- Altération marquée sur une période significative d'un des domaines fonctionnels majeurs, comme le travail, les relations interpersonnelles, ou le soin personnel ;
- Persistance de ces signes sur plus de 6 mois, comprenant les périodes de prodromes ou de symptômes résiduels ;
- Symptômes ne correspondant pas à un trouble schizo-affectif, dépressif ou bipolaire ;
- Altérations non attribuables à une substance ou une autre pathologie.

Ces critères, associés à l'utilisation d'outils psychométriques largement utilisés comme la *Positive and negative syndrome scale* (PANSS ; Kay et al. 1987), rendent ainsi possible la

comparaison et la généralisation d'un grand nombre de résultats scientifiques acquis partout dans le monde.

La classification proposée par l'Association Américaine de Psychiatrie présente un intérêt certain, facilitant l'établissement des diagnostics en clinique et en recherche. Néanmoins, elle repose uniquement sur les symptômes et se heurte alors à la difficulté de faire correspondre aux catégories diagnostiques psychiatriques des marqueurs biologiques (Kapur, Phillips & Insel, 2012). Ces catégories pourraient ne pas refléter les mécanismes fondamentaux en œuvre dans ces pathologies. De plus, le diagnostic de schizophrénie est établi en cas d'absence d'autres causes identifiables, entraînant alors une forte hétérogénéité de sa présentation clinique (Bottéro, 2010). Afin de dépasser ces limites, de nouvelles classifications ont plus récemment vu le jour.

L'une des plus importante a été initiée par l'*Institut National de Santé Mentale* des Etats-Unis (NIMH) en 2009 en lançant le projet RDoC (*Research Domain Criteria*). Ce projet vise à intégrer les connaissances en génétique, neurosciences et sciences cognitives dans la compréhension des maladies psychiatriques, indépendamment des diagnostics classiques, afin d'identifier de nouveaux sous-groupes de patients ou de nouvelles cibles pour le développement de traitements, permettant à terme une meilleure harmonisation entre la recherche et la clinique (Insel et al., 2010). Le projet RDoC n'a pas pour objectif premier d'établir un manuel diagnostique mais plutôt de proposer un nouveau cadre de recherche afin de mieux comprendre la nature des dysfonctionnements mentaux. Ce cadre comprend 6 domaines fonctionnels (systèmes à valence négative, à valence positive, cognitif, des processus sociaux et d'excitation/de modulation), chacun représenté par différents construits théoriques. Bien que cette démarche repose sur des hypothèses fortes à propos de l'implication de systèmes cérébraux particuliers ou de gènes spécifiques, son utilisation en recherche est encore à ce jour peu observée et fait toujours débat dans le monde scientifique. Certains contestent par exemple la sélection des domaines fonctionnels intégrés dans cette nouvelle classification (Ross & Margolis, 2019 ; Sartorius, 2014). Néanmoins, c'est sûrement l'importance du changement de paradigme qu'incarne ce projet et le rejet des anciennes classifications qui retardent l'établissement de résultats significatifs (Demazeux & Pidoux, 2015). Toutefois, le RDoC pourrait permettre de réelles avancées dans la compréhension du spectre de la schizophrénie (Cuthbert & Morris, 2021).

2. Épidémiologie

La schizophrénie présente une prévalence vie-entière d'environ 1% dans la population générale (McGrath et al., 2008), avec plus de 600 000 personnes touchées en France (source : Dossiers Inserm). Bien qu'elle soit observée dans toutes les cultures et tous les systèmes politiques, on retrouve une forte association avec le statu migratoire qui peut multiplier le risque de développer la maladie par 3 (Bardol et al., 2020 ; Leaune et al., 2019). Sa fréquence est légèrement supérieure chez les hommes, avec un ratio homme-femme de 1,7. L'apparition des premiers symptômes se fait généralement à la fin de l'adolescence ou au début de la vie adulte, bien qu'on note de rares cas de début très précoce (avant 13 ans, 1 cas pour 40 000) ou de schizophrénie plus tardive (Jauhar et al., 2022). Cette incidence maximale retrouvée au début de la vingtaine est particulièrement marquée chez les hommes puisque celle-ci décroît rapidement passée cette période, à l'inverse des femmes pour lesquelles les variations en fonction de l'âge sont moins évidentes (Kirkbride et al., 2012).

L'évolution de la schizophrénie est bien caractérisée : la déclaration du premier épisode psychotique, correspondant à l'entrée dans la maladie avec une manifestation claire des symptômes, est précédée d'un stade prodromique et se poursuit soit par une rémission dans le cas d'une réponse aux traitements, soit par l'installation d'une chronicité après plusieurs épisodes de rechutes (McCutcheon et al., 2020) (Figure 1). Parmi les individus présentant des prodromes, 22% transitionneront vers un premier épisode psychotique après 1 an et 36% après 3 ans (Fusar-Poli et al., 2012). On estime qu'environ la moitié des personnes ayant des prodromes et qui n'ont pas déclarées un premier épisode continueront à montrer des symptômes psychotiques atténués et des altérations fonctionnelles (Addington et al., 2011 ; Schlosser et al. 2012). La prise en charge des patients après un premier épisode psychotique permet de diminuer significativement les symptômes dans 40 à 87% des cas, jusqu'à d'atteindre une rémission pour 17 à 81% et un rétablissement dans 17% des patients. La variabilité de ces estimations est attribuable aux difficultés de suivre les patients et d'estimer la bonne adhérence à leur médication. Néanmoins, il est certain qu'une prise en charge adaptée prévient les épisodes de rechutes, dont le risque est estimé à 57% en cas d'arrêt des traitements médicamenteux (Kahn et al., 2015).

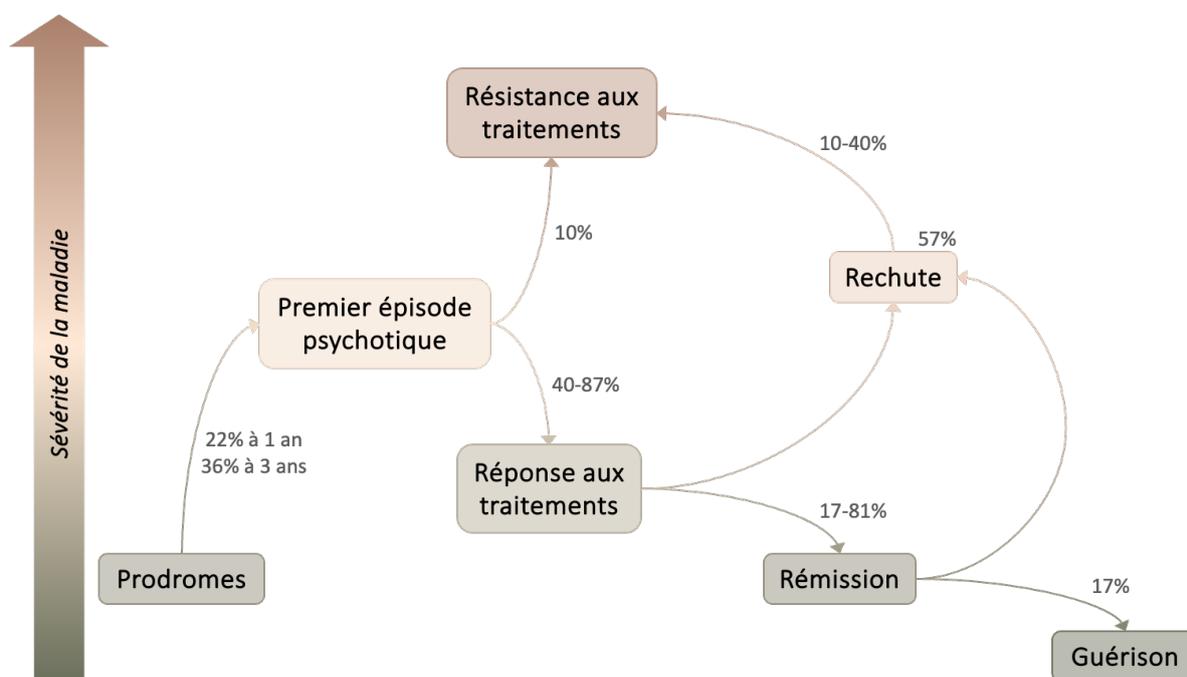


Figure 1. Pronostics estimés des patients à différents stades de la maladie. Adaptée de Kahn et collaborateurs (2015).

La schizophrénie est une maladie invalidante, due aux difficultés directement liées à l’expression des symptômes, mais aussi en lien avec les stigmas auxquels doivent faire face les patients. Bien qu’elle ne représente qu’une faible proportion des troubles mentaux dans le monde (2,4% en 2019), cette pathologie est responsable de plus de 12% des années de vies corrigées pour un facteur d’invalidité (*disability-adjusted life-years, DALY*) et est la vingtième cause des années de vie vécues avec un handicap (*years lived with disability, YLD*) toutes causes ou maladies confondues (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). L’espérance de vie des patients est diminuée d’environ 15 à 20 ans (Hjorthøj et al., 2017 ; Tiihonen et al., 2009), et le risque de mortalité est plus de deux fois supérieur à la population générale (Correll et al., 2022). Il semblerait même qu’on observe une aggravation de ces données depuis la fin des années 1990 (Lee et al., 2017 ; Hoang, Stewart and Goldacre, 2011). Le premier facteur de risque associé à cette forte mortalité est le suicide, qui est largement surreprésenté chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison à la population générale (Correll et al., 2022). On peut néanmoins encore souligner l’effet protecteur des traitements médicamenteux, qui permettent de diminuer la mortalité des patients (Huang, Fang and Shao, 2021 ; Taipale et al., 2020).

3. Symptomatologie et prise en charge

Traditionnellement, les symptômes observés chez les patients atteints de schizophrénie sont divisés en 3 catégories (Grube, Bilder & Goldman, 1998 ; Andreasen et al., 1995) : ceux traduisant une distorsion de la réalité, ou symptômes positifs, les symptômes de désorganisations et les symptômes négatifs (Jauhar et al., 2022). Les symptômes positifs font habituellement référence à la « psychose ». On retrouve sous cette appellation les idées délirantes, définies comme de fausses croyances malgré des preuves évidentes de leur inexactitude, les hallucinations, ainsi qu'une perception ou un comportement exagéré, distordu. Les symptômes positifs correspondent à une perte de contact avec la réalité et ont des conséquences sévères sur le fonctionnement quotidien et professionnel. De plus, ils sont souvent associés à une forte stigmatisation de la part de la société. Les symptômes de désorganisation se manifestent au niveau du discours et de la pensée, avec des pensées et des paroles confuses qui n'ont pas de sens pour les autres interlocuteurs. La désorganisation est aussi visible au niveau moteur, allant d'une agitation imprévisible avec des mouvements répétés sans but à une catatonie. On parle alors de syndrome catatonique, comprenant du maniérisme et des stéréotypies mais avec très peu de mouvements en réponse à l'environnement direct. Les symptômes négatifs correspondent quant à eux à une dégradation de l'expression des émotions, la diminution du discours, de la recherche de liens et d'activités sociales et de la recherche de plaisir. Progressivement, on observe une perte de la capacité à prévoir et planifier de futures activités, de parler, et allant même jusqu'à une perte de la capacité à ressentir du plaisir.

Plus récemment, les résultats d'analyses factorielles s'appuyant sur les scores à la PANSS ont souligné la pertinence d'une nouvelle classification des symptômes, proposant alors de les séparer en cinq catégories (Shafer & Dazzi, 2019 ; Wallwork et al., 2012). On retrouve toujours les symptômes négatifs, positifs ainsi que la désorganisation, mais s'ajoutent à ceux-là des symptômes dits de résistance, comme l'hostilité ou un pauvre contrôle de l'impulsivité, et d'affect, correspondant à de l'anxiété, des symptômes dépressifs, de la culpabilité ou une tension interne. L'analyse en cinq facteurs des symptômes permet de mieux décrire individuellement la maladie pour chaque patient en termes d'intensité et de dimensions touchées mais aussi de mieux caractériser l'étiologie et la physiopathologie.

Enfin, les altérations des fonctions cognitives sont une partie importante des déficiences associées à la schizophrénie (Jauhar et al., 2022). Certains patients présentent une diminution de leurs performances dans de divers domaines cognitifs, comme l'attention, la mémoire de travail, la rapidité de traitement des informations, les fonctions exécutives, le langage, ou encore la mémoire (Galderisi et al., 2009 ; Dere, Pause & Pietrowsky, 2010 ; Kalkstein, Hurford & Gur, 2010). Les capacités métacognitives et de cognition sociale peuvent aussi être atteintes (Brüne, 2005). On peut souligner par exemple une diminution des capacités d'insight qui touche près de 50% des patients, se traduisant par une difficulté à reconnaître ses symptômes, sa maladie, et à se les attribuer (Li et al., 2020 ; Erol et al., 2015). Ces altérations sont très variables entre les patients, mais augmentent avec l'âge (Harvey 2014).

La prise en charge des patients est dans un premier temps médicamenteuse, avec l'introduction d'antipsychotiques (Kahn et al., 2015). On distingue plusieurs types d'antipsychotiques mais tous agissent en diminuant la transmission dopaminergique par le blocage des récepteurs D2. Ils sont associés à une diminution du risque de rechute et de ré-hospitalisation de 60 à 65% (Leucht et al., 2012). Les antipsychotiques de seconde génération, atypiques, semble présenter un léger avantage sur ceux de première génération chez les patients présentant un premier épisode psychotique ainsi que les patients atteints de schizophrénie chronique (Zhang et al., 2013 ; Leucht et al., 2009). Néanmoins, les objectifs de prise en charge par la pharmacologie se limitent en grande partie à la réduction des symptômes positifs (Haddad & Correll, 2018), les antipsychotiques ne montrant pas de réelle efficacité à améliorer les symptômes négatifs, de désorganisation, ou même les altérations cognitives (Millan et al., 2014 ; Kane & Correll, 2010 ; Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2010). En effet, on observe souvent la persistance de symptômes négatifs durant la phase chronique de la maladie (Haddad & Correll 2018). De plus, les antipsychotiques sont associés à un large nombre d'effets secondaires comprenant le parkinsonisme, l'hyperprolactinémie, la dystonie, la dyskinésie tardive, la prise de poids, le diabète, ou encore des complications cardiovasculaires (Pillinger et al., 2020 ; Cunningham Owens, 2014), rendant difficile l'adhésion au traitement (Kane, Kishimoto & Correll, 2013). Enfin, la résistance au traitement touche un nombre non négligeable de patients puisqu'elle peut atteindre 30% d'entre eux (Hasan et al., 2012). Elle se définit par la persistance de symptômes malgré l'introduction d'au moins 2 antipsychotiques différents à doses adéquates pendant plus de 6 semaines (Kane et al., 2019).

Généralement, un traitement par clozapine est alors introduit. Cet antipsychotique de seconde génération semble présenter une supériorité clinique par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients résistants et diminue le risque de rechute et de mortalité (Mizuno et al., 2020 ; Taipale et al., 2020). Un suivi particulier doit néanmoins être mis en place, dû aux effets secondaires sévères qui peuvent lui être associés (Correll et al., 2022). Cependant, parmi ces patients introduits à la clozapine, près de 60% ne répondent toujours pas au traitement (Siskind, Siskind & Kisely, 2017).

Dans ce cadre, d'autres interventions peuvent être mise en place, notamment pour palier au besoin urgent de prise en charge des altérations cognitives (Millan et al., 2012). A ce jour, il n'existe pas de médicaments spécifiques pour ces symptômes, bien que des pistes ciblant d'autres voies que le blocage des récepteurs D2 soient envisagées (Brannan, Sawchak & Miller, 2021 ; Koblan et al., 2020). Néanmoins, diverses interventions psychosociales se sont développées plus récemment, comme la thérapie cognitivo-comportementale ou la remédiation cognitive, permettant une amélioration plus globale des symptômes négatifs et des dysfonctionnements sociaux et cognitifs (Wykes et al. 2011). La mise en place de ces stratégies ne vise néanmoins pas à remplacer le traitement par antipsychotique et peut se révéler compliquée, puisque les patients montrent régulièrement des difficultés de l'ordre motivationnel ou même une perception altérée de leurs symptômes ou leur diagnostic. Les outils de stimulation cérébrale pourraient alors être une alternative prometteuse (Brunelin, Adam & Mondino, 2022, voir *Annexes*), comme nous le décrivons au Chapitre 3.

4. Altérations cérébrales

Très tôt, l'origine cérébrale de la schizophrénie a été envisagée, puisque Kraepelin évoquait déjà des altérations probables au niveau du cerveau. Le premier traitement médical proposé aux patients a d'ailleurs été la lobotomie, pratiquée dès le début du XX^{ème} siècle (Freeman & Watts, 1944). Malgré les lourdes conséquences liées à la déconnexion du lobe frontal, cette intervention fut maintenue jusqu'à la découverte des antipsychotiques au milieu du XX^{ème} siècle (Soares et al., 2013). Du fait de leur mécanisme d'action, ces molécules ont rapidement mis sur la piste d'un modèle encore très influent de la physiopathologie de la schizophrénie : l'hypothèse dopaminergique (Van Rossum, 1966). Encore une fois, c'est le cerveau qui était au centre des mécanismes pathologiques. En outre, les traumatismes crâniens, habituellement

observés dans les régions frontales et temporales, ont régulièrement été associés à l'apparition de psychoses (Batty et al., 2013 ; Fujii & Ahmed, 2002 ; Achté et al., 1991).

L'accumulation d'évidences disponibles de nos jours a fini de convaincre la communauté scientifique de l'importance de l'ensemble du système nerveux central dans la maladie. Après avoir rapidement passé en revue les grandes altérations observées à l'échelle du cerveau entier, un développement sera fait sur les dysfonctionnements associés spécifiquement au cortex préfrontal (CPF) qui, nous le verrons, joue un rôle clé dans la physiopathologie de la schizophrénie.

4.1. Généralités

Le résultat le plus répliqué parmi les altérations cérébrales associées à la schizophrénie est l'élargissement des ventricules cérébraux. Leur taille est augmentée d'environ 25% et serait liée à une diminution de la taille globale du cerveau d'environ 2% (Hajima et al. 2013). On observe en effet une réduction des volumes de matière grise dans différentes régions cérébrales, mais qui est tout particulièrement marquée dans le lobe frontal avec une taille d'effet modérée ($ES = -0,49$) en comparaison à des sujets sains. A cela s'associe une diminution de l'épaisseur corticale dans les régions frontales et temporo-pariétales, qui serait corrélée à un vieillissement plus rapide du cerveau chez les patients. En effet, on estime qu'il existe une différence d'âge d'environ 3,5 ans en moyenne entre un patient atteint de schizophrénie et un sujet sain (Constantinides et al., 2023). Parmi les altérations structurelles est aussi retrouvée une diminution de l'intégrité de la matière blanche. Les altérations de certains faisceaux comme le corps calleux ou la corona radiata antérieure ont d'ailleurs été associées à une perturbation du fonctionnement social chez ces patients (Koshiyama et al., 2018 ; Saito et al., 2018 ; Miyata et al., 2010).

En outre, des altérations fonctionnelles ont aussi été mises en avant, notamment avec une modification importante de la transmission dopaminergique qui se trouve exacerbée (McCutcheon et al., 2018). Concernant les modifications de l'activité cérébrale, puisque celles-ci s'observent très majoritairement dans le CPF, elles seront évoquées dans la partie suivante (paragraphe 4.2). Plus récemment, les scientifiques ont identifié une détérioration de certains marqueurs électrophysiologiques. On peut par exemple citer une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués mesurés à l'électroencéphalogramme (EEG) lors de la visualisation de

visages (Wynn et al. 2023), des déficits de signaux du contrôle inhibiteur (mesuré par la PPI, *prepulse inhibition*, et la suppression de la P50) (Turetsky et al., 2007 ; Braff, Geyer & Swerdlow, 2001) ou encore de la détection des anomalies (mesurée par le MMN, *mismatch negativity*, et la P300) (Turetsky et al., 2007). Ces altérations électrophysiologiques pourraient être mis en lien avec les difficultés que rencontrent les patients dans le cadre social : une mauvaise reconnaissance des visages ou encore un contrôle inhibiteur anormal seraient dommageables pour interagir avec des individus.

4.2. Prédominance des altérations du cortex préfrontal

Le CPF a dès le début été identifié comme région majeure dans la physiopathologie de la schizophrénie (Kraepelin, 1916), notamment grâce aux similitudes observées entre la symptomatologie des patients atteints de schizophrénie et celle de patients présentant des lésions du lobe frontal. On l'a aussi décrit comme étant particulièrement développé chez l'humain en comparaison aux autres animaux, suggérant qu'il s'agissait du lieu supportant les fonctions cognitives de haut niveau supposées être altérées dans la schizophrénie. Progressivement, cette structure a effectivement été identifiée comme sous-tendant des fonctions cérébrales complexes, comme les fonctions exécutives, l'attention, la théorie de l'esprit ou encore l'intégration des processus émotionnels (Nieder, 2009). Ces fonctions sont toutes plus ou moins atteintes chez les patients, soulignant encore l'importance du cortex préfrontal dans la physiopathologie de la schizophrénie.

De nombreuses altérations structurelles du CPF sont à souligner. Comme vu plus tôt, on retrouve une réduction marquée du volume de matière grise dans cette région, qui corrèle d'ailleurs avec la sévérité des symptômes négatifs et des déficits neurocognitifs des patients (Cannon et al., 2002). Le volume de matière grise est aussi réduit, mais dans une moindre mesure (Hajima et al., 2013). Ces réductions pourraient être liées à la diminution de la densité d'épines dendritiques (Glantz & Lewis, 2000) ou de la quantité des interneurons à parvalbumine (Kaar et al., 2019) qui ont été décrites dans le CPF dorsolatéral. On trouve aussi une altération globale de l'intégrité de la matière blanche (Roalf et al., 2015 ; Voineskos et al., 2013 ; Pérez-Iglesias et al., 2010 ; Kanaan et al., 2009). De plus, certains faisceaux suscitent un intérêt clinique particulier, comme le faisceau unciné, reliant l'amygdale au CPF, dont

l'anisotropie fractionnelle (FA, marqueur de la densité d'un tissu) est réduite et associée aux performances de mémoire spatiale, d'attention, de traitement des émotions, de perception sociale, mais aussi de certains symptômes (Jung et al., 2020 ; Singh et al., 2016). Enfin, une diminution du nombre de récepteurs de type acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) a spécifiquement été identifié dans le CPF dorsolatéral (Catts et al., 2016).

A toutes ces altérations structurelles s'ajoutent aussi un grand nombre d'anomalies fonctionnelles. Historiquement, il a été suggéré que les patients atteints de schizophrénie présentaient une hypoactivité du cortex préfrontal : on parlait alors d'hypofrontalité, autant au repos que lors d'exécution de tâches (Hill et al. 2004 ; Minzenberg et al. 2009). Néanmoins, certains résultats montrant plutôt une hyperactivité du CPF rendaient impossible l'établissement d'un consensus (Callicott et al., 2003). Aujourd'hui, on décrit toujours une hypoactivité chez les patients, mais elle serait surtout évidence au niveau du CPF dorsolatéral, tandis que certaines autres régions discrètes, notamment le CPF médian, seraient quant à elles hyperactivées (Salgado-Pineda et al., 2018, 2011 ; Dreher et al., 2012), expliquant les conflits précédents. Plus précisément, le CPF médian, impliqué dans le réseau fonctionnel de mode par défaut (DMN), montrerait un défaut de désactivation lors de la réalisation de tâche cognitive. Ce défaut de désactivation pourrait être lié à la diminution des niveaux de glutamate observée dans cette région (Smucny, Carter & Maddock, 2021), principal neurotransmetteur exciteur. Cette caractéristique serait d'ailleurs restreinte à cette région du cerveau, expliquant les différences d'activation observées entre les différentes aires du CPF. A l'inverse, on observe dans le CPF dorsolatéral une réduction des concentrations de N-acetyl-aspartate (NAA), un métabolite utilisé comme marqueur indirect de la bonne santé neuronale (Clark, 1998), réduction qui corrèle d'ailleurs avec la sévérité des symptômes négatifs (Callicott et al. 2000).

Le CPF, et particulièrement le CPF dorsolatéral, montrent aussi des altérations fonctionnelles associées à différents déficits cognitifs. Le plus évident aujourd'hui est associé aux performances de mémoire de travail, régulièrement altérées chez les patients atteints de schizophrénie. Bien qu'on retrouve une activation du CPF dorsolatéral typique lors d'une opération de mémoire de travail, la modulation dynamique qui devrait permettre de s'adapter à la difficulté de la tâche semble inefficace chez les patients (Callicott et al., 2000). La relation entre la performance et l'activation du CPF dorsolatéral semble donc être altérée en comparaison à celle des sujets contrôles (Koike et al., 2013 ; Karlsgodt et al., 2009). Une

altération de l'activité du CPF a aussi été associée à des fonctions métacognitives, comme la théorie de l'esprit (Bitsch et al., 2021), permettant d'inférer sur l'état mental d'un interlocuteur, ou l'insight des patients (Shad & Keshavan, 2015). Ces capacités sont nécessaires à l'adaptation de son comportement en société et des altérations pourraient donc être liées aux difficultés que rencontrent les patients atteints de schizophrénie dans les relations interpersonnelles. En effet, ces difficultés ont été spécifiquement associées à une diminution du volume de matière grise dans cette région (Maat et al., 2016), ainsi qu'à une activité anormale du CPF dorsolatéral lors du traitement des visages (Filkowski & Haas, 2016). Ainsi, on ne retrouve donc pas chez les patients les patterns d'activation typiques normalement observés lors de la réalisation de tâches cognitives impliquant le CPF (Baran et al. 2016).

Nous avons passé en revue de nombreuses altérations structurelles et fonctionnelles qui touchent les patients atteints de schizophrénie. Le CPF semble jouer un rôle particulièrement important dans cette pathologie, puisque ses anomalies sont associées à de nombreux symptômes ou troubles cognitifs. Il est important de noter qu'il s'agit des symptômes qui ne sont habituellement pas améliorés par le traitement habituel aux antipsychotiques. Une meilleure caractérisation du fonctionnement de cette région chez les patients est donc primordiale afin d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques qui ne se limiterait pas à un type de symptômes.

5. Continuum psychotique et facteurs de risque

5.1. Le continuum psychotique

La schizophrénie est une maladie complexe qui peut être difficile à diagnostiquer. Bien que traditionnellement les symptômes psychotiques soient considérés comme restreints aux maladies psychiatriques et notamment la schizophrénie, on sait aujourd'hui qu'ils peuvent se manifester dans la population générale. On estime qu'environ 5% des individus déclarent avoir déjà eu des expériences de type psychotique, comme des hallucinations ou des délires (Davis et al., 2019 ; McGrath et al., 2015 ; van Os et al., 2000). C'est à partir de ces observations que des chercheurs ont suggéré l'existence d'un continuum psychotique, défini comme un phénotype étendu de la schizophrénie (Johns & van Os, 2011). Bien que cette idée semble

encore prématurée pour certains scientifiques, ce continuum illustre bien la présence d'altérations claires chez des individus qui ne répondent pas au diagnostic de schizophrénie, mais qui sont en revanche des populations plus à risque que la population générale de développer la maladie.

On peut donc distinguer différentes populations dites à risque, depuis la population générale jusqu'aux personnes ayant fait un premier épisode psychotique (Figure 2).



Figure 2. Le continuum psychotique. Le risque de développer la schizophrénie augmente plus on avance dans le continuum psychotique. Ce risque est de 1% dans la population générale. Dans les populations à risque, il augmente jusqu'à environ 13% chez les apparentés de premier degré de patients et 18% à 36% chez les individus présentant des prodromes. Enfin, les personnes ayant déclarées un premier épisode psychotique ont environ 50% de risque de présenter des rechutes et d'entrer dans une maladie chronique.

A l'origine de ce continuum, on trouve donc les individus de la population générale qui ont fait l'expérience de symptômes de type psychotique qui présenteraient un risque augmenté de schizophrénie. Ces expériences dans l'enfance ou l'adolescence sont associées avec un risque relatif trois fois supérieur de déclarer une maladie mentale à l'âge adulte en comparaison à des personnes n'ayant jamais fait ce type d'expériences (Healy et al., 2019). Ce phénomène serait d'ailleurs en partie porté par la génétique, puisque le score de risque polygénique (*polygenic risk score*, PRS) associé à la schizophrénie serait prédictif de l'expérience des symptômes de type psychotique chez l'adolescent (Pain et al., 2018).

Le rôle de la génétique est aussi mis en évidence par le risque augmenté qu'ont les personnes de la famille des patients de développer la schizophrénie. Plus un individu est proche génétiquement d'un patient, et plus il sera considéré à risque (McGue & Gottesman, 1991). L'impact des gènes sur le développement de la maladie sera évoqué plus en détail dans la prochaine partie (paragraphe 5.2.), mais cette population dite à risque génétique de développer la schizophrénie peut aussi être placée au début de ce continuum.

En avançant encore dans le continuum psychotique, on rencontre les individus à risque clinique. Il s'agit de personnes ayant un risque imminent de développer un premier épisode psychotique, présentant à la fois des prodromes et des facteurs de risques environnementaux

(Yung et al., 2005). Les personnes à risque clinique présentent au taux de transition vers un premier épisode de 18% à 6 mois et de 36% après 3 ans (Fusar-Poli et al., 2012). Une prise en charge rapide est donc nécessaire et est grandement aidée par une facilitation de leur identification à l'aide de questionnaires standardisés comme la CAARMS (*Comprehensive Assessment of at-risk mental state scale*) qui, couplée à des entretiens avec des professionnels de santé, montre de bonne capacité prédictive à l'apparition d'un futur épisode psychotique (Fusar-Poli et al., 2015).

Enfin, les personnes ayant fait un premier épisode psychotique présentent un fort risque de faire des rechutes et de rentrer dans la chronicité de la schizophrénie. Bien qu'une prise en charge médicamenteuse et psychothérapeutique améliore le pronostic, la transition vers une maladie chronique est d'environ 50% après 2 ans (Chang et al., 2002 ; Verma et al., 2012).

Les différents stades du continuum psychotique sont donc bien définis et permettraient une prise en charge adaptée à chaque étape. Cette prise en charge précoce est primordiale, pour les personnes ayant déjà des symptômes ou des prodromes, mais aussi pour les individus ne présentant encore aucun signe manifeste. En effet, malgré les différents traitements disponibles, seul une petite partie de patients réussiront à atteindre une rémission totale. Mieux comprendre et déterminer où se situe une personne dans le continuum psychotique permettra une prise en charge adaptée. Il est aussi permis d'espérer identifier un stade, un point sur le continuum, au-delà duquel la maladie se développera, et ainsi intervenir le plus tôt possible (Jonhs & van Os, 2001).

5.2. Enseignements des études génétiques

Des populations à risque génétique ont été identifiées au sein de ce continuum psychotique. En effet, le rôle de la génétique dans la physiopathologie de la schizophrénie a rapidement été souligné : le risque de développer la maladie augmente en fonction de la proximité génétique avec un patient (McGue & Gottesman, 1991, Figure 3). Par exemple, quand dans la population générale ce risque est d'environ 1%, il est d'environ 10% chez les frères et sœurs de patients, allant même jusqu'à 45% chez des jumeaux monozygotes (Chang et al., 2002). Ces estimations sont le résultat d'importantes études d'adoption rétrospectives, permettant de s'affranchir des

expériences post-natales qui auraient pu rivaliser avec les facteurs génétiques. Elles ont aussi permis d'établir l'importance du caractère d'hérédité de la schizophrénie, estimé à 81%, qui est l'un des plus important des maladies mentales (Hilker et al., 2018 ; Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Enfin, il est intéressant de noter que les enfants de jumeaux monozygotes discordants pour la schizophrénie ont le même risque de développer la maladie, que leur parent l'ait développée ou non (Kringlen & Cramer, 1989).

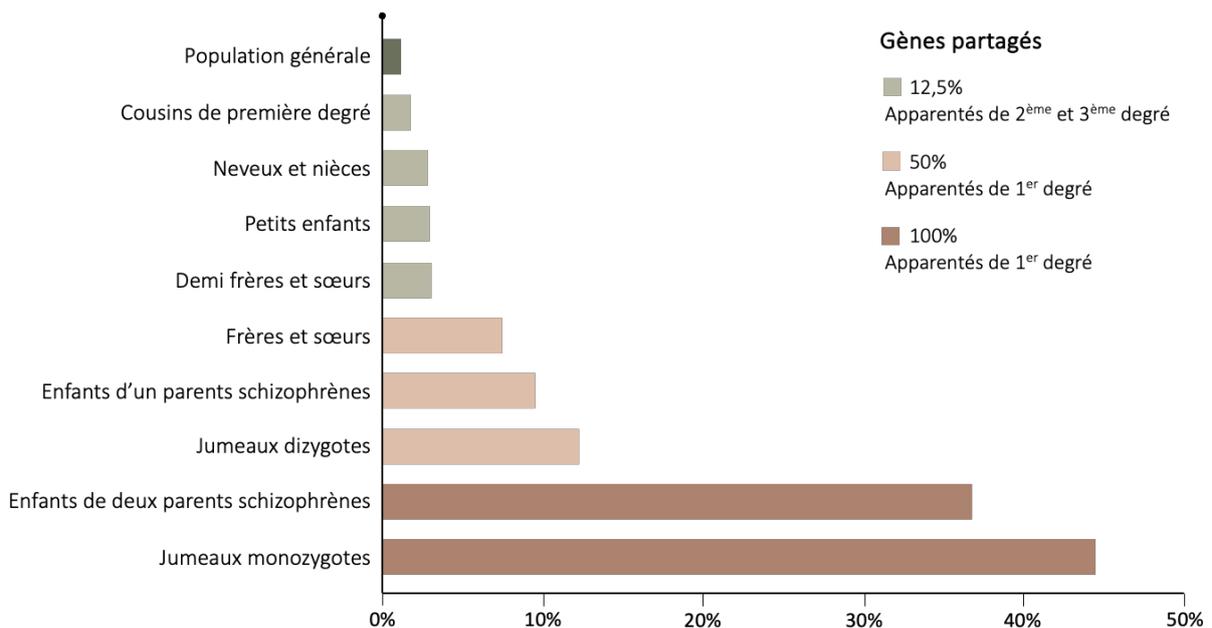


Figure 3. Vulnérabilité génétique à la schizophrénie. Le risque de développer la schizophrénie augmente avec la proximité génétique avec un patient. Adaptée de McGue & Gottesman (1991).

Les études sur génome entier (*genome-wide association studies*, GWAS) ont permis d'identifier certains gènes associés à un risque plus élevé de développer la schizophrénie. Ces études nécessitent l'inclusion de milliers de participants, des patients ainsi que des sujets contrôles, afin de parcourir l'entièreté du génome humain (Uffelmann et al., 2021). Elles ne peuvent néanmoins distinguer ces populations que par des polymorphismes communs qui sont présent en suffisamment grand nombre pour survivre aux seuils de significativité statistique très faibles. Ces variants communs ont un effet individuel faible, mais un impact cumulatif important (Hua & Springer, 2018). La dernière et la plus importante GWAS portant sur la schizophrénie à ce jour, incluant 76 755 patients et 243 649 sujets contrôles, a identifié 342 polymorphismes de gènes, regroupés dans 287 loci, associés à une augmentation du

risque, mais n'expliquant que 24% de l'héritabilité de la schizophrénie (Trubetskoy et al., 2022). Ainsi, seulement une petite fraction du risque génétique total est identifiée, laissant de côté une héritabilité manquante (« *missing heritability* ») (Maher, 2008). Cette héritabilité manquante est probablement liée au rôle de variations du nombre de copies de gènes encore inconnus et de variants à pénétration modérée mais qui sont suffisamment rares pour ne pas être identifiés par les GWAS, ou encore liée à des mécanismes épigénétiques (Stefansson et al., 2008 ; The International Schizophrenia Consortium, 2008). L'existence de polymorphismes rares mais très pénétrants n'est que peu probable puisqu'ils n'auraient probablement pas survécu à la pression évolutive (Maher, 2008). Malgré ces résultats qui peuvent paraître fragmentaires, l'identification de polymorphismes communs permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la schizophrénie.

La schizophrénie est donc une pathologie avec une forte composante génétique, pour laquelle certains gènes ont déjà été identifiés. On estime à 81% l'héritabilité de la maladie, correspondant à la part de variabilité due à des facteurs génétiques (Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Les parents de patients sont donc aussi des personnes dites à risque. On parle alors de vulnérabilité génétique à la schizophrénie. Néanmoins, le taux de concordance de développer la schizophrénie des jumeaux monozygotes n'est pas de 100% bien qu'ils partagent l'intégralité de leur génome. Il existe donc d'autres facteurs non génétiques qui entrent en jeu dans la physiopathologie, comme des facteurs environnementaux, sur lesquels il sera cette fois-ci possible d'exercer une influence. Mais avant de vouloir agir sur les facteurs environnementaux pouvant augmenter le risque de développer la schizophrénie, il est important d'évaluer les altérations cérébrales que l'on peut retrouver chez les personnes à risque afin d'identifier les paramètres et mécanismes clés de sa physiopathologie.

5.3. Altérations structurelles et fonctionnelles chez les personnes à risque

D'une manière générale, les altérations anatomiques ou fonctionnelles qui sont retrouvées chez les personnes à risque s'apparentent à celles observées chez les patients atteints de schizophrénie, mais à des échelles moins importantes ou avec des effets moins marqués.

Diverses altérations ont en effet été décrites chez les apparentés de premier degré de patients (de Zwarte et al., 2019), suggérant un rôle important des gènes liés au développement

cérébral dans l'étiologie de la schizophrénie. Les études de neuroimagerie incluant des jumeaux monozygotes et dizygotes discordants pour la schizophrénie constituent un apport certain à la compréhension de l'influence de la génétique sur ces altérations cérébrales. Elles ont notamment mis en lumière une réduction du volume cérébral total chez les jumeaux non-psychotiques de patients pour laquelle l'héritabilité a été estimée à près de 80% (van Haren et al., 2012 ; Rijdsdijk et al., 2005 ; Hulshoff Pol et al., 2004). Cette diminution du volume cérébral total décrite chez les jumeaux semble d'ailleurs s'accroître progressivement avec le temps, particulièrement dans le cortex frontal (Brans et al., 2008). On retrouve d'ailleurs une association entre le PRS et le volume cérébral total ainsi que le volume de matière blanche (Terwisscha van Scheltinga et al., 2013). De plus, le volume total de matière grise présente une diminution chez les patients atteints de schizophrénie et leurs jumeaux non-psychotiques (Borgwardt et al., 2010). Ce déficit de matière grise serait proportionnel à la proximité génétique avec une personne ayant développé la schizophrénie, et est principalement observé au niveau du CPF dorsolatéral (Borgwardt et al., 2010 ; Cannon et al., 2002). Enfin, les études chez les jumeaux ont permis de mettre en lumière l'influence de la génétique sur les altérations de la connectivité cérébello-thalamo-corticale et du débit sanguin cérébral décrits chez les patients (Cao et al., 2019 ; Legind et al., 2019).

En outre, des altérations de la connectivité fonctionnelle cérébrale ont aussi été décrites, se traduisant notamment par une activation aberrante de certaines régions cérébrales. On retrouve par exemple chez les personnes à risque clinique de développer la schizophrénie un pattern d'activation intermédiaire entre celui des sujets contrôles et le pattern de connectivité fonctionnelle aberrante des patients, mesurés par des enregistrements d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle de repos (Du et al., 2018). Il est intéressant de noter que dans l'étude de Du et collaborateurs, quelques zones d'activité sont spécifiques aux patients et ne sont pas retrouvées ni chez les sujets contrôles, ni chez les personnes à risque clinique, parmi lesquelles on retrouve le CPF. Néanmoins, une activation aberrante du CPF médian est aussi observée chez les frères et sœurs de patients, donc des personnes à risque génétique, lors de la phase d'encodage d'une tâche de mémoire de travail, et que l'on retrouve au niveau du CPF dorsolatéral gauche lors de la phase de récupération (de Leeuw et al., 2013).

Concernant les marqueurs électrophysiologiques, on retrouve les altérations déjà décrites chez les patients. En effet, l'onde P300 semble aussi anormale chez les frères et sœurs de patients, observée au niveau des régions frontales (Sumich et al., 2008). Un marqueur du

contrôle inhibiteur, mesuré par la PPI, présente aussi des altérations dans cette population (Kumari et al., 2005). Enfin, les anomalies au niveau des potentiels évoqués lors du traitement visuel de visages observées chez les patients sont aussi décrites chez les frères et sœurs de patients, à un niveau intermédiaire entre les altérations des patients et la réponse des sujets contrôles (Wynn et al., 2023).

Il y a évidemment moins de données disponibles sur les potentielles altérations structurelles ou fonctionnelles identifiées le long du continuum psychotique que pour les patients, puisqu'il ne s'agit pas de populations déjà fortement impactées par la maladie. Néanmoins, ces premiers résultats montrent qu'il existe des dérèglements précoces observés à travers de multiples techniques d'investigation de l'activité cérébrale. On les retrouve aussi bien chez des personnes présentant des prodromes que chez des personnes n'ayant pas de manifestations cliniques mais étant vulnérable génétiquement à la schizophrénie.

Soulignant encore le caractère neurophysiologique de la schizophrénie, les gènes identifiés par la dernière GWAS comme associés à la schizophrénie montrent un enrichissement dans les tissus cérébraux en comparaison à des tissus périphériques, et sont tout particulièrement associés à la fonction neuronale, comme un polymorphisme de la sous-unité GRIN2A du récepteur glutamatergique pour ne citer que cet exemple (Trubetskoy et al., 2022). D'autres résultats suggèrent l'existence de composantes génétiques communes entre le développement cérébral et la schizophrénie, avec des altérations dans l'expression de gènes clés qui seraient restreints à quelques régions, notamment le CPF dorsolatéral (Cheng et al., 2022). Ainsi, ces résultats suggèrent une implication certaine du CPF dans la physiopathologie de la schizophrénie : on observe de nombreuses altérations aux niveaux anatomique, fonctionnel et électrophysiologique chez les patients, mais aussi chez les populations à risque, notamment les apparentés de premier de degré de patients. Cette population vulnérable génétiquement est facilement identifiable, puisque ne nécessitant pas l'utilisation de critères diagnostiques particuliers. Une prise en charge précoce chez les apparentés de patients serait un avantage certain qu'on pourrait imaginer empêcher l'apparition même des premiers symptômes. Une meilleure caractérisation du fonctionnement du CPF est donc nécessaire pour mieux comprendre la physiopathologie de la schizophrénie, afin d'identifier les points sur lesquels il pourrait être envisagé d'intervenir chez les populations à risque.

6. Le stress comme composant clé de la physiopathologie

Nous l'avons vu précédemment, malgré une forte composante génétique la schizophrénie n'est pas uniquement déterminée par les gènes. Il est aujourd'hui admis qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle pour laquelle la vulnérabilité génétique entre en interaction avec de nombreux facteurs environnementaux pour favoriser ou non l'apparition de la schizophrénie. De nombreux facteurs environnementaux ont été identifiés comme augmentant le risque de schizophrénie, allant de l'infection prénatale ou aux expériences traumatiques vécues pendant l'enfance jusqu'à la consommation de cannabis. Les facteurs environnementaux favorisant le développement de la maladie sont largement identifiés comme étant des facteurs de stress. En outre, le principal médiateur de la réponse au stress, le cortisol, semble avoir des effets psychogènes. Une élévation chronique de ses taux circulants a été associée à l'apparition de symptômes psychotiques, comme chez les patients atteints d'un syndrome de Cushing (Alfakhri, Alaqeel & Alnasir, 2022 ; Tang et al., 2013 ; Pereira, Tiemensma & Romijn, 2010 ; Starkman & Scheingart, 1981) ou les patients exposés à un traitement prolongé aux corticostéroïdes (Fardet, Petersen & Nazareth, 2012 ; Buchman, 2001). Ces informations ont mené à l'établissement de modèles s'efforçant de décrire l'interaction entre les facteurs génétiques et les stress environnementaux pour expliquer l'apparition de la schizophrénie. Bien qu'il existe d'autres modèles influents se proposant de décrire les mécanismes menant à la déclaration de la maladie, appuyant le rôle du système immunitaire par exemple (Ermakov et al., 2022), nous nous concentrerons ici sur ceux s'intéressant aux systèmes liés au stress. Ces différents modèles ne sont néanmoins pas mutuellement exclusifs.

Après une description rapide des origines des modèles mêlant génétique et facteurs de stress, nous nous intéresserons au modèle diathèse neurale-stress plus récemment décrit, qui recoupe un grand nombre d'évidences et qui servira de point de départ aux travaux effectués lors de cette thèse.

6.1. Aux origines : le modèle vulnérabilité-stress de Zubing & Spring

Dès la seconde moitié du XX^{ème} siècle, de nombreux modèles sont apparus pour essayer d'expliquer l'apparition de la schizophrénie. Certains s'appuyaient sur la forte héritabilité qui était déjà identifiée pour construire des modèles génétiques. D'autres, préférant mettre en

lumière la notion que la schizophrénie touchait préférentiellement certaines populations en fonction de paramètres socio-économiques, ont construit des modèles dits écologiques. Néanmoins, comme le soulignaient Zubing et Spring (1977), de fortes limites empêchaient l'acceptation par la communauté scientifique d'un modèle ou l'autre. En effet, les modèles génétiques ne permettaient pas d'expliquer quel individu était susceptible de développer la schizophrénie. Les modèles environnementaux quant à eux ne reposaient à l'époque sur aucune étude contrôlée et ne réussissaient pas à déterminer quels paramètres évoqués étaient une cause ou une conséquence de la maladie.

Dans ce contexte, les deux scientifiques ont cherché à concilier ces différents points de vue, proposant ainsi le modèle vulnérabilité-stress de la schizophrénie (Zubin & Spring, 1977). Ce modèle décrit que l'apparition d'un épisode psychotique dépend de l'interaction entre une vulnérabilité innée et l'expérience de défis ou d'évènements difficiles (Figure 4). Les auteurs définissent ainsi deux types de vulnérabilité :

- La vulnérabilité innée, correspondant aux gènes ainsi qu'à ce que les auteurs appellent l'environnement interne, la neurophysiologie d'un individu ;
- La vulnérabilité acquise, qui provient de l'exposition répétée et/ou intense à des facteurs de stress, comme les traumatiques, les maladies, les complications périnatales ou encore les interactions sociales difficiles.

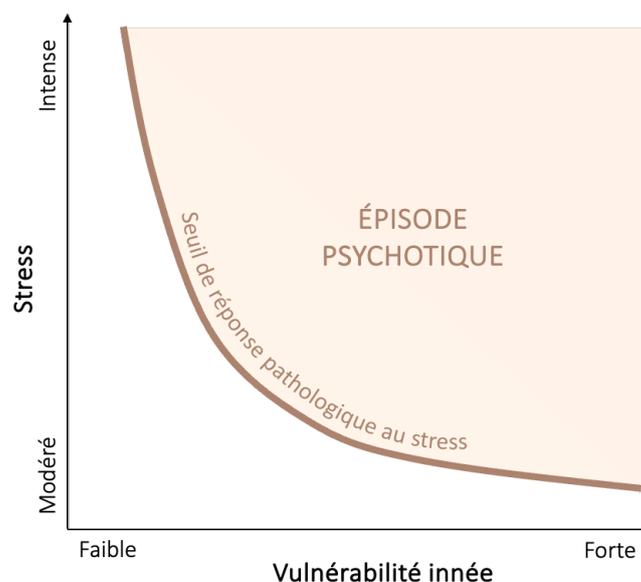


Figure 4. Le modèle vulnérabilité – stress de la schizophrénie. L'apparition d'un épisode psychotique dépend de l'interaction entre une vulnérabilité innée, génétique, et l'expérience de challenges, d'évènements stressants. Adaptée de Zubin & Spring (1977).

Ces évènements stressants, qu'ils soient endogènes ou exogènes, seraient alors les éléments déclencheurs d'un épisode psychotique. Déjà à l'époque il était largement admis que les facteurs de stress liés aux évènements de vie pouvaient jouer un rôle majeur dans l'apparition de troubles somatiques, mais aussi mentaux.

6.2. Le modèle diathèse neurale-stress

Le modèle vulnérabilité-stress a longtemps permis d'expliquer l'hétérogénéité qui étaient observée dans l'apparition de la schizophrénie, illustrée par exemple par le risque important mais limité de développer la maladie des jumeaux monozygotes de patients. Néanmoins, peu d'intérêt était porté aux mécanismes biologiques sous-jacents médiant l'interaction entre les facteurs de vulnérabilité et le stress. Dans une volonté de pallier cette absence, le modèle diathèse neurale-stress est alors proposé (Walker & Diforio, 1997). Il décrit que l'exposition à des facteurs de stress entraîne le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), qui est à son tour responsable du dysfonctionnement du système dopaminergique et donc de la déclaration des premiers symptômes psychotiques. Plus tard, le développement des techniques de neuroimagerie et l'accumulation de nouveaux résultats ont mené à son actualisation, notamment avec l'intégration d'altérations neurodéveloppementales largement décrites ces dernières années (Pruessner et al., 2017).

Aujourd'hui, ce modèle décrit que les mécanismes physiopathologiques se déclenchent dès le début du développement. Les facteurs de vulnérabilité peuvent être génétiques, sous la forme d'allèles à risque notamment liés à la réponse au stress et au bon fonctionnement de l'axe HHS, ou environnementaux, comme un évènement stressant de la vie, un statut socio-économique faible, un statut de minorité ethnique, la vie urbaine ou encore la consommation de substance. Ces facteurs vont entrer en interaction et déclencher un cercle vicieux de processus dégénératifs progressifs liés au développement neurologique. Ces processus dégénératifs vont conduire à un risque accru de schizophrénie. De plus, les prodromes ainsi que les symptômes psychotiques pourraient être responsables d'une aggravation des perturbations neurobiologiques déjà observées et donc renforcer le cercle vicieux et accroître la vulnérabilité (Figure 5).

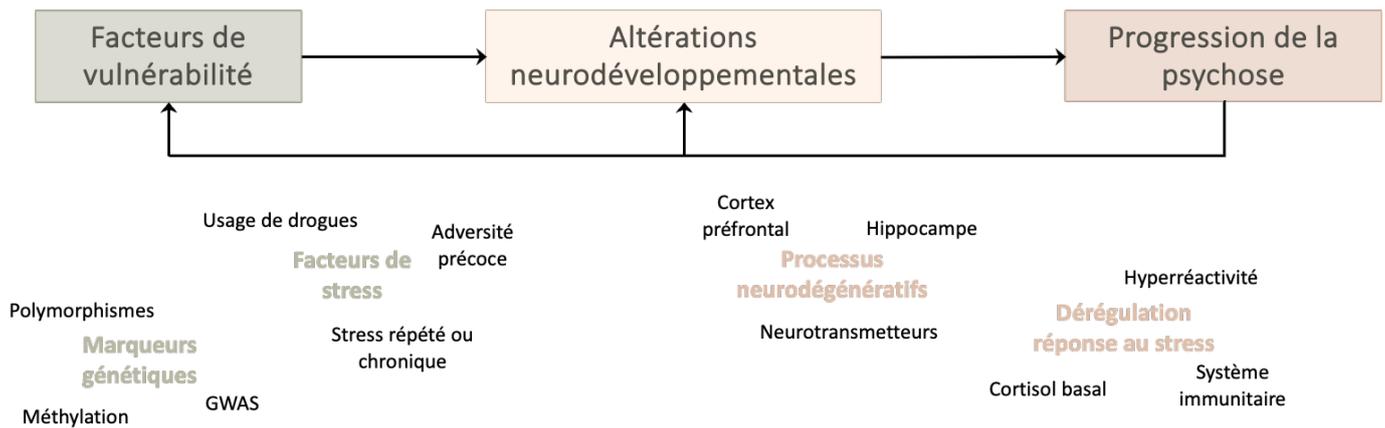


Figure 5. Le modèle diathèse neurale-stress de la schizophrénie. Les facteurs de vulnérabilité d'un individu vont déclencher des processus dégénératifs progressifs augmentant le risque de schizophrénie. On distingue des facteurs de vulnérabilité génétiques, comme certains polymorphismes spécifiques, et environnementaux, par exemple des expériences d'adversité précoces. Ils entraveront le développement normal de certaines régions cérébrales, notamment l'hippocampe et le cortex préfrontal, tous deux impliqués dans la réponse au stress. Plus tard, les stress environnementaux accentueront ces altérations neurodéveloppementales qui s'accumuleront et perturberont le fonctionnement des structures impliquées dans la réponse au stress. Lorsque ces altérations auront atteint un certain seuil, les premiers symptômes apparaîtront et renforceront les processus dégénératifs déjà mis en place. On assistera alors à une aggravation en cascade des perturbations neurobiologiques et une exacerbation de la vulnérabilité des individus. Adapté de Pruessner et collaborateurs (2017).

Ainsi, il semblerait que les mécanismes physiopathologiques responsables de l'apparition de la schizophrénie soient très précoces. Il apparaît alors primordial de mieux caractériser les différentes étapes du développement de la maladie afin de savoir sur quels paramètres il est possible d'intervenir en fonction de l'avancement des individus dans ces processus dégénératifs. Il est aussi évident qu'il est important de trouver des moyens pour intervenir le plus tôt possible, afin d'endiguer rapidement le cercle vicieux avant que certains mécanismes soient irréversibles. Enfin, ce modèle met une fois encore en lumière le rôle clé des facteurs de stress mais aussi de la réponse au stress dans la physiopathologie de la schizophrénie. Il s'agit de facteurs environnementaux sur lesquels nous pouvons avoir une influence, autant dans la prise en charge médicale que dans la prévention qui peut être faite à l'échelle de la société. Mieux caractériser la régulation de la réponse au stress à différentes étapes du continuum psychotique pourrait ainsi nous aider à identifier des étapes clés du développement de la schizophrénie.

Chapitre 2 : La Réponse au Stress

L'exposition à des facteurs de stress, qu'ils soient physiques ou psychosociaux, est une situation normale dans la vie de tous les jours. Néanmoins, y faire face de manière trop intense, trop répétée ou chronique peut avoir de sérieux effets sur notre santé, et tout particulièrement la santé mentale.

Le terme stress est utilisé dans des nombreux domaines pour désigner différents facteurs ou paramètres. En biologie, les scientifiques s'accordent généralement pour utiliser la définition proposée par le médecin québécois Hans Selye en 1955, qui définit le stress comme l'ensemble des changements physiologiques et psychologiques non-spécifiques causés par un événement donné ou une contrainte (Selye, 1955). Ainsi, le stress correspond à la réponse de l'organisme face à des perturbations ou des facteurs extérieurs, que nous appellerons dans la suite de ce manuscrit facteur de stress. On retrouve dans cette définition du stress, une notion de non-spécificité : elle illustre le fait que la réponse à un facteur de stress est identique quel que soit le type du facteur. Cette non-spécificité de la réponse au stress a été nuancé depuis, puisqu'on sait aujourd'hui qu'il existe une certaine variabilité dans cette réponse, en fonction du type de facteur de stress mais aussi en fonction des individus. Néanmoins, on retrouve toujours dans les grandes lignes les mêmes mécanismes mis en jeu par l'organisme pour faire face aux menaces.

Hans Selye est le premier à décrire la dynamique de la réponse au stress, en introduisant le syndrome général d'adaptation (Selye, 1955). Ce syndrome est composé de 3 phases, qui se suivent si l'état de l'organisme n'est pas revenu à la normale (Figure 6) :

- La réaction d'alarme, durant laquelle des mécanismes physiologiques de défense seront rapidement mis en place ;
- La phase de résistance, observée si l'exposition au facteur de stress se poursuit et pour laquelle l'organisme mobilise ses ressources pour essayer de résister à la menace ;
- La phase d'épuisement, qui survient après une exposition prolongée au facteur de stress et correspondant à l'effondrement de l'organisme qui est dans l'incapacité de récupérer ou de combattre la menace et ne possède plus les ressources nécessaires à la poursuite de la réponse.

C'est à partir de cette dernière phase que peuvent se révéler diverses maladies, et qui peut même entraîner la mort lorsque la dégradation de l'organisme est trop importante.

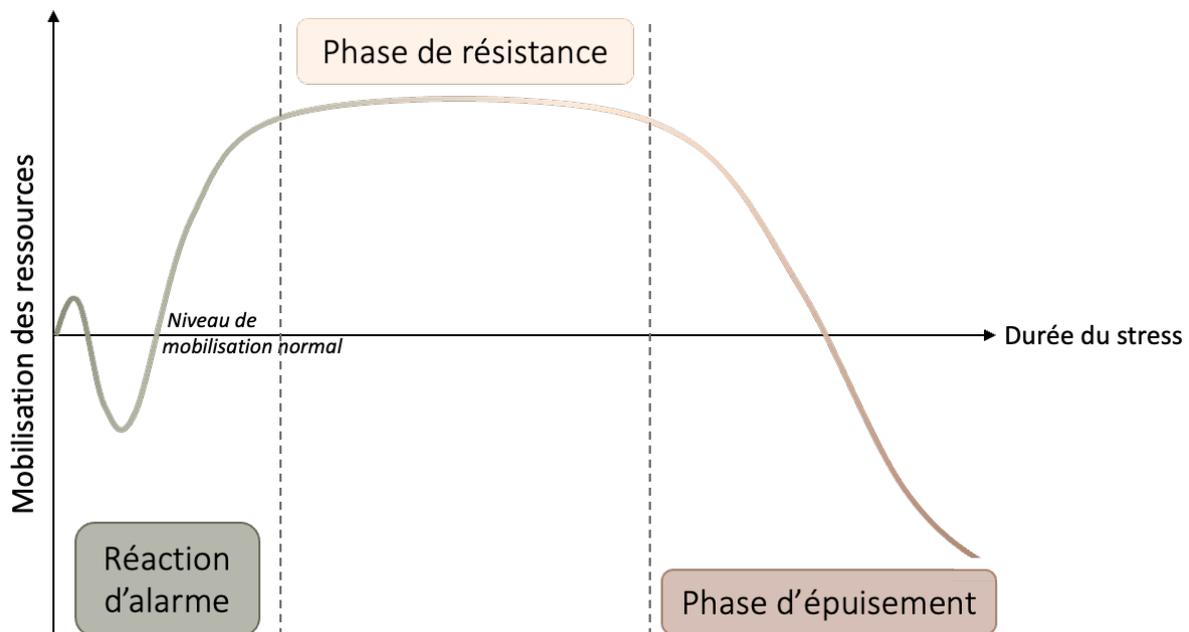


Figure 6. Le syndrome général d'adaptation tel que décrit par Selye (1955). Trois phases se succèdent dès l'exposition à un facteur de stress. Une première phase correspondant à la réaction d'alarme de l'organisme qui va alors mobiliser ses ressources pour rapidement mettre en place des mécanismes de défense. La deuxième phase est une phase résistance durant laquelle l'organisme va continuer de mobiliser ses ressources pour résister à la menace. La dernière phase survient lorsque l'organisme n'est plus capable de mobiliser les ressources nécessaires pour faire face à l'agression et commence à s'épuiser. Adaptée de Selye (1955).

La réponse au stress telle que nous l'avons décrite est présente depuis des millions d'années et très largement conservée entre les espèces vertébrées : il s'agit d'un fort moteur d'évolution. Néanmoins, les impacts néfastes du stress sur la santé prennent tous leurs sens dans notre société contemporaine. La complexité des relations sociales et la rapidité avec laquelle l'humain a évolué est responsable de l'émergence de stress chroniques, pour lesquels les organismes ne sont pas préparés (Sapolsky, 2021). Cela constitue un défi majeur pour les sociétés actuelles, qui s'illustre notamment par l'impact socio-économique des maladies associées au stress, comme la dépression, les troubles anxieux ou encore certains troubles cardio-vasculaires, touchant une grande partie de la population.

1. Réponse aigue au stress

La réponse au stress immédiate, aussi appelée réponse de combat-fuite (*fight-or-flight response*), a été décrite telle qu'on la connaît par Walter Cannon, un des plus éminent physiologiste du XX^{ème} siècle (McCarty, 2016). Il est notamment à l'origine de la notion d'homéostasie, s'appuyant sur les travaux sur le milieu intérieur de Claude Bernard, correspondant à l'état d'équilibre d'un système maintenu autour d'une valeur bénéfique par des facteurs clés. Cannon propose que l'homéostasie d'un système ou d'un organisme peut être rompu par des agents environnementaux, des contraintes. La rupture de l'homéostasie déclenchera alors des mécanismes adaptatifs permettant le rétablissement de l'équilibre du système. La réponse au stress est donc un processus permettant à l'organisme de mobiliser ses ressources pour faire face aux menaces. Chez les animaux, Cannon décrit que cette réponse se traduit systématiquement par des comportements de combat ou de fuite, permis par une libération d'adrénaline et une augmentation de la consommation de glucose et d'oxygène par les muscles squelettiques et le cerveau (Cannon, 1915).

Après près d'un siècle de recherche sur le sujet, la réponse physiologique au stress chez les animaux est aujourd'hui très bien décrite. Elle se traduit par l'activation simultanée du système nerveux sympathique (SNS) et de l'axe HHS, responsable de la libération de catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) et de glucocorticoïdes (corticostérone, ou cortisol chez l'humain), respectivement (Joëls, 2018). La réponse aigue au stress correspond donc à une réaction d'alarme, permettant à l'organisme de faire face aux menaces.

Les molécules impliquées dans ce processus, notamment les glucocorticoïdes et leurs récepteurs, sont très conservées entre les espèces. Ainsi, la grande majorité des études sur le stress ont préférentiellement été menées sur des rongeurs : la description des étapes composant la réponse au stress qui suivra fera donc souvent référence à des résultats observés sur ce modèle animal. Il existe à ce jour peu d'études causales sur le rôle des différentes structures cérébrales chez l'humain. On considère néanmoins que les modèles de rongeurs sont certainement de bons modèles car on retrouve des similitudes au niveau moléculaire, structurel, mais surtout comportemental avec la psychopathologie humaine (Atrooz, Alkadhi & Salim, 2021).

1.1. Détection de la menace

La détection de la menace ou de la contrainte, qu'elle soit interne ou externe, physique ou psychosociale, se fera par des structures sous-corticales : le tronc cérébral, les organes circumventriculaires, ou les noyaux hypothalamiques (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Chacune de ces structures répondra à un type de facteur de stress donné.

Le tronc cérébral est composé de plusieurs noyaux monoaminergiques, comprenant entre autres des noyaux catécholaminergiques (substance noire ; aire tegmentale ventrale, ATV ; noyau du tractus solitaire ; locus coeruleus). Il reçoit de nombreuses informations provenant des organes périphériques et détecte ainsi les perturbations de l'homéostasie (Herman et al., 2003). Son activation est observée en réponse à de nombreux facteurs de stress (Estacio et al., 2004) et entraîne à son tour l'activation des deux systèmes effecteurs de la réponse au stress, le SNS et l'axe HHS (Chaves et al., 2021). Plus précisément, l'activité de l'axe HHS est contrôlée par des projections provenant du tronc cérébral en direction des divisions parvocellulaires du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus.

Les perturbations de l'homéostasie de la balance électrolytique et de la pression sanguine seront quant à elles préférentiellement détectées par les organes circumventriculaires grâce à leur emplacement privilégié dans la paroi des ventricules cérébraux et à leur barrière hémato-encéphalique perméable. Lorsqu'une perturbation sera détectée, les organes circumventriculaires activeront le NPV puis l'axe HHS (Krause et al., 2008), ainsi que d'autres noyaux hypothalamiques, comme le noyau dorsomédian, qui servira d'intermédiaire à l'activation du SNS (McKinley et al., 2015 ; Menani et al., 2014).

Enfin, les noyaux hypothalamiques sont responsables de la modulation de l'activité du PVN et du noyau dorsomédian de l'hypothalamus, respectivement associés à l'activation de l'axe HHS et du SNS. Des connections utilisant l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ont récemment été décrites (Qin, Li & Tang, 2018), expliquant les influences activatrices mais aussi inhibitrice de ces noyaux hypothalamiques sur les systèmes effecteurs du stress (DiMicco et al., 2002).

Ainsi, ces structures permettent l'initiation de la réponse au stress. Dans le cas de facteur de stress physiques, par exemple avec une rupture de l'homéostasie, une perte de sang, une infection ou encore une douleur, l'activation du SNS et de l'axe HHS se font par un arc réflexe

et sont donc immédiates. Dans le cas de facteurs de stress non physiques ou psychosociaux, on observe l'intervention d'autres structures cérébrales responsables du traitement de multiples informations et permettant par exemple l'activation de la réponse au stress en fonction des expériences vécues ou de programmes innés (Herman et al., 2003).

En parallèle, l'exposition à un facteur de stress entraîne la libération de monoamines, telles que la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine, dans différentes structures corticales et sous-corticales qui seront responsables de modifications comportementales (Vaessen et al., 2015 ; Valentino & Van Bockstaele, 2008 ; Maier & Watkins, 2005). Ces médiateurs favoriseront un état de vigilance immédiat accompagné de l'évaluation de stratégies optimales pour faire face à la menace rencontrée (Joëls & Baram, 2009).

1.2. Système nerveux sympathique

Une fois la menace détectée, le SNS est directement activé, permettant alors une réponse immédiate et une adaptation des états physiologiques. L'activation des fibres pré-ganglionnaires du SNS entraînera la libération par les cellules chromaffines de la médullosurrénale d'adrénaline dans la circulation systémique, correspondant à la réponse classique de combat-fuite décrite par Cannon. La stimulation des fibres post-ganglionnaires noradrénergique du SNS est aussi impliquée dans cette réponse immédiate (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

L'activation du SNS est globalement responsable de la stimulation de la dépense énergétique globale et de l'inhibition de la digestion (LeBouef, Yaker & Whited, 2023 ; McCurry, 2007). On retrouve une excitation du système cardiovasculaire, avec une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction, une bronchodilatation, une augmentation du métabolisme (glycogénolyse, lipolyse) et de la sécrétion des glandes sudoripares, s'accompagnant de la contraction des muscles érecteurs du poil. A l'inverse, l'activation du SNS s'accompagne d'un ralentissement de la motilité intestinale et de l'estomac, une suppression du système immunitaire, ainsi qu'une diminution de l'activité sécrétoire des glandes salivaires et du pancréas.

Les conséquences de l'activation du SNS correspondent à l'idée que chacun se fait d'un organisme faisant face à une situation stressante. Il s'agit de la réponse immédiate mais de

courte durée, qui sera rapidement atténuée par une activation réflexe de l'autre partie du système nerveux autonome, le système nerveux parasympathique, ayant majoritairement des actions opposées à celles du SNS.

1.3. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Le second système effecteur de la réponse au stress est l'axe HHS. Il est composé de 3 structures interdépendantes (Figure 7). Le chef de file de cet axe est le NPV. A la suite de son activation, il libère au niveau du système porte de la corticolibérine (CRH), qui entrainera l'activation de l'adénohypophyse libérant à son tour l'hormone corticotrope (ACTH) dans la circulation systémique. L'ACTH stimulera la libération de glucocorticoïdes dans le sang par les glandes surrénales.

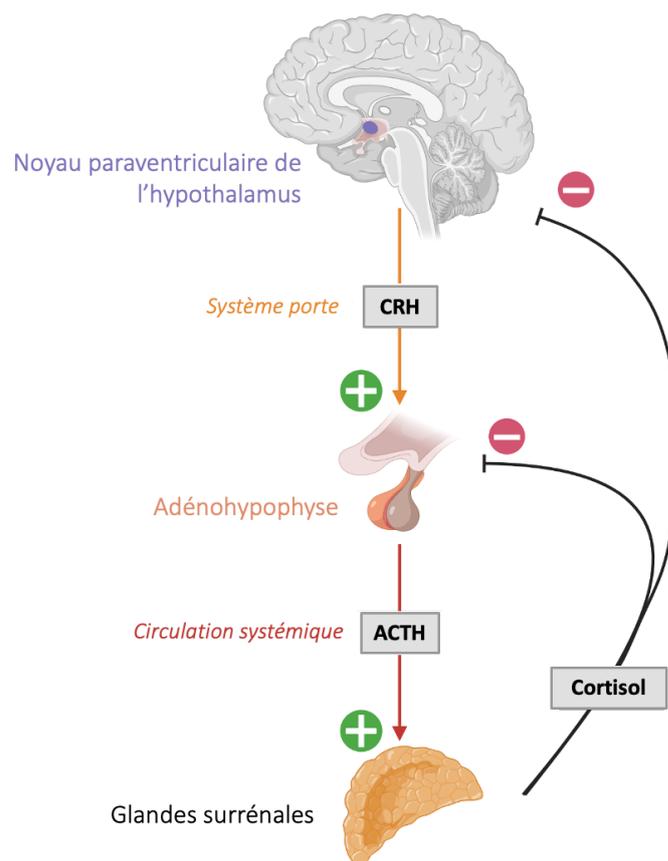


Figure 7. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cet axe est composé de 3 structures centrales et périphériques, s'activant en chaîne lors d'une situation de stress. Le produit final de cet axe est un glucocorticoïde : le cortisol chez l'humain. Le cortisol agit sur les cellules de l'organisme entier, incluant les structures composant l'axe ce qui permet la formation d'une boucle de rétroaction négative et le retour à l'homéostasie.

Les glucocorticoïdes sont considérés comme les chefs d'orchestre de la réponse au stress. Ils vont agir sur l'ensemble de l'organisme, mais permettront aussi le retour à l'homéostasie grâce à un mécanisme de rétrocontrôle négatif directement sur les structures composant l'axe HHS. On observe en effet une dynamique précise de la réponse aiguë au stress que l'on peut découper en deux phases (Herman et al., 2016). Une première phase ascendante (« *rising phase* »), correspondant à l'activation de l'axe HHS en parallèle du SNS, suivie d'une seconde phase de décroissance (« *falling phase* ») initiée par la mise en place de cette boucle de rétrocontrôle négative par les glucocorticoïdes, et qui est responsable de l'inhibition de l'axe HHS.

Les glucocorticoïdes libérés dans la circulation systémique vont agir sur l'ensemble de l'organisme au moyen de mécanismes non-génomiques ou génomiques.

Les effets non-génomiques sont rapidement mis en place et sont principalement induits par la liaison des glucocorticoïdes sur des récepteurs membranaires ou par interaction directe des glucocorticoïdes avec les membranes cellulaires (Panettieri et al., 2019 ; Stahn & Buttgereit, 2008). Ces effets vont induire des modifications des niveaux intracellulaires de calcium et des espèces et dérivés réactifs à l'oxygène (ROS), une augmentation de la réactivité et du tonus musculaire, ainsi qu'une modulation de l'activité du système immunitaire. D'une manière générale, les effets non-génomiques vont agir en synergie avec les modifications induites par l'activation du SNS.

Les effets génomiques des glucocorticoïdes seront retardés en comparaison aux effets non-génomiques, puisqu'ils passeront par la modulation de l'expression de gènes cibles. On estime d'ailleurs que ces effets pourraient affecter près de 20% du génome humain (Stahn & Buttgereit, 2008). Les glucocorticoïdes peuvent se fixer sur deux types de récepteurs nucléaires : les récepteurs aux minéralocorticoïdes et les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Ce sont tous deux des récepteurs intracellulaires qui présentent de fortes similitudes dans leurs structures et dans les gènes codant pour ces protéines (*NR3C2* et *NR3C1*, respectivement). Les glucocorticoïdes ont une grande affinité pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes qui sont donc occupés à un niveau basal et que peu impliqués dans la réponse au stress (Reul & de Kloet, 1985). A l'inverse, les GR ont une faible affinité pour les glucocorticoïdes et ne sont donc activés qu'à des niveaux élevés circulants élevés, comme lors de la réponse au stress. On les retrouve dans le corps entier ainsi que dans le cerveau, avec

une densité particulièrement forte au niveau de l'hippocampe et du CPF (Reul & de Kloet, 1985). Lors de la fixation du glucocorticoïde sur le GR, on observe une homodimérisation du récepteur suivi d'une translocation cellulaire du complexe et sa fixation sur l'ADN. Le GR se fixe au niveau de séquence d'ADN définies, les GRE (*glucocorticoid response element*), que l'on trouve dans les régions promotrices des gènes et qui pourront ainsi initier la transcription du gène correspondant ou au contraire l'inhiber (Dejean & Richard, 2013). Lorsque le complexe GR-glucocorticoïde permet l'activation de la transcription du gène par une GRE dite positive, on parle de transactivation. On retrouve les GRE positives pour des gènes codant pour des protéines inflammatoires, du métabolisme ou virales. A l'inverse, l'inhibition de l'expression de gènes peut se faire avec des GRE dites négatives, comme pour l'ostéocalcine ou la proopiomélanocortine, ou par une compétition avec d'autres facteurs de transcription, comme c'est le cas pour la prolactine. Les GR peuvent aussi moduler l'expression génique sans fixation directe avec l'ADN, mais en interagissant avec d'autres facteurs de transcriptions (AP-1, NF-kB).

Ce sont les GR qui sont responsables des mécanismes de rétrocontrôles négatifs des glucocorticoïdes sur l'axe HHS, en modulant la transcription de protéines impliquées dans la synthèse de CRH et d'ACTH, expliquant le délai d'environ 30 minutes observé entre l'initiation du stress et la phase de décroissance.

1.4. Contrôle top-down

Lors de la confrontation avec un facteur de stress physique, des arcs réflexes s'enclenchent, permettant une activation immédiate de l'axe HHS et du SNS. Néanmoins, lors de stress psychogéniques, les individus doivent intégrer des données cognitives, comme des informations attentionnelles, mnésiques ou émotionnelles. Le système limbique va alors jouer un grand rôle dans le traitement de ces différentes informations et permettra de contrôler la réactivité des systèmes effecteurs du stress : on parle alors de contrôle top-down de la réponse au stress. Le système limbique est composé diverses structures qui vont chacune influencer d'axe HHS ou le SNS : l'amygdale, l'hippocampe et le CPF (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

L'amygdale est subdivisée en plusieurs noyaux qui jouent des rôles distincts dans l'intégration et la modulation des réponses autonomes et neuroendocrinienne (Rostami & Hatam, 2022 ; Ressler, 2010 ; Sawchenko et al., 2000 ; Xu, Day & Buller, 1999 ; Roozendaal, Koolhaas & Bohus, 1991). En effet, le noyau central (CeA) et le noyau médial (MeA) vont

stimuler l'activation des systèmes effecteurs du stress mais uniquement pour certains types de facteurs de stress : le CeA répond préférentiellement aux modifications induites par des variations de l'activité du SNS, tandis que le MeA est seulement actif lors de stress psychogéniques. En revanche, le noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) semble s'activer en réponse au stress quel que soit le type de facteur. Généralement ces différents noyaux amygdaliens vont exercer leur contrôle excitateur sur l'axe HHS grâce à des connexions indirectes avec le NPV (Prewitt & Herman, 1998).

L'hippocampe, à l'inverse de l'amygdale, est largement identifié comme ayant une influence inhibitrice sur l'axe HHS (Cole et al., 2022 ; Herman et al., 2003 ; Jacobson & Sapolsky, 1991) et le SNS (Ruit & Neafsey, 1988). C'est plus précisément une sous-population de neurones formant le subiculum ventral qui exerce cette influence inhibitrice (Herman & Mueller, 2006).

Le CPF médian est lui aussi décrit comme préférentiellement inhibiteur de la réponse au stress (Figueiredo et al., 2003 ; Akana et al., 2001), mais certaines nuances sont à apporter. On décrit en effet bien une diminution de la réponse de l'axe HHS et du SNS en réponse à des facteurs de stress psychologiques chez les rongeurs, mais celle-ci ne semble être médiée que par l'activation du CPF prélimbique (Radley, Arias & Sawchenko, 2006), qui correspondrait au cortex cingulaire antérieur chez l'humain. Le CPF infralimbique, ou CPF ventromédial chez l'humain, serait quant à lui capable de déclencher une réponse au stress du système nerveux autonome.

En plus de l'implication du système limbique dans l'initiation de la réponse au stress, le CPF et l'hippocampe médient aussi la boucle de rétrocontrôle négative de l'axe HHS du fait de la forte densité de GR retrouvée dans ces régions (Han et al., 2005 ; Aronsson et al., 1988).

Le système limbique possède quelques projections en direction des régions périphériques au NPV, la plupart de ces connexions étant de type GABA (Herman et al., 2002). Ces connexions sont néanmoins peu nombreuses, et la plupart des informations du contrôle top-down du système limbique sur l'axe HHS et le SNS sont transmises grâce à des structures de gestion intermédiaire (Ulrich-Lai & Herman, 2009). La plus importante de ces structures est le noyau du lit de la strie terminale (NLST) qui possède des efférences GABAergiques en direction du NPV (Herman et al., 2003). L'influence de l'hippocampe et du CPF sur l'axe HHS est vraisemblablement le résultat d'un mécanisme d'inhibition trans-synaptique. A l'inverse, les

projections des noyaux amygdaliens sur le NLST, étant elles aussi GABAergiques, sont responsables de l'excitation de l'axe HHS grâce à un phénomène de désinhibition. En outre, le rôle du NLST dans la modulation de l'activité du SNS reste à ce jour encore peu connue.

La gestion intermédiaire du traitement limbique des informations est aussi permise par quelques noyaux hypothalamiques, comme les noyaux préoptique médian, médiobasal, suprachiasmatique ainsi que l'hypothalamus latéral. Ces structures sont en effet à la fois la cible des structures limbiques (Herman et al., 2002), mais leurs activités ont aussi un impact substantiel sur l'axe HHS et le SNS.

1.5. Réseaux fonctionnels cérébraux

La réponse au stress a initialement été décrite comme impliquant les systèmes sympathique et endocrinien. Les avancées observées dans les techniques de neuroimagerie ont depuis permis de décrire une adaptation dynamique des réseaux fonctionnels cérébraux en réponse au stress aigu (Menon, 2011). Certains réseaux semblent particulièrement impliqués dans la réponse de l'organisme : le réseau de saillance, lié à l'initiation des réponses émotionnelles en réponse à un stimulus saillant, le réseau de contrôle exécutif, activé lors de la réalisation de tâches cognitives, et le réseau DMN qu'on associe à des processus d'intéroception ou de traitement auto-référentiel (Menon & Uddin, 2010). Le DMN est anti-corrélé au réseau de contrôle exécutif (Sridharan, Levitin & Menon, 2008). Le réseau de contrôle exécutif, altéré lors d'un stress, inclut le CPF dorsolatéral, tandis que le réseau de saillance est entre autres composé du CPF médian.

Une dynamique précise est observée à partir de l'exposition à un facteur de stress (van Oort et al., 2017 ; Hermans et al., 2014). On décrit dans un premier temps, lors de la phase ascendante de la réponse au stress, une augmentation de l'activité au sein du réseau de saillance qui prend alors le pas sur le réseau de contrôle exécutif. L'activation du réseau de saillance serait potentialisée par la libération centrale de catécholamines à la suite de l'exposition à un stress. Lors de la phase de décroissance, un renversement se produit : le réseau de contrôle exécutif est alors plus actif (Hermans et al., 2014). La phase ascendante de la réponse au stress contribue à la réallocation adaptative de ressources afin de favoriser un état d'alerte, nécessaire pour faire face à une menace. Dans un second temps, l'inversion des états fonctionnels cérébraux permet à l'individu d'adopter un comportement adaptatif de

survie efficace grâce à l'intervention de fonctions cognitives de haut-niveau pour intégrer, traiter et mémoriser la situation à laquelle il a été confronté (Menon, 2011).

Nous venons de passer en revue la réponse au stress aigu. Après une description générale des altérations structurelles et fonctionnelles liées au stress chronique, nous soutiendrons que le CPF est particulièrement touché par celles-ci. Cette région cérébrale pourrait alors être une cible importante pour des interventions visant à minimiser les impacts néfastes d'un stress chronique.

2. Altérations liées au stress chronique

Les structures et les molécules impliquées dans la réponse de combat-fuite décrite par Cannon sont extrêmement conservées chez les vertébrés, suggérant leur existence depuis des centaines de millions d'années. La réponse au stress aigu est très performante pour favoriser la survie des organismes, et constitue donc un avantage certain pour l'évolution (Sapolsky, 2021). La complexification récente et rapide de la société humaine a conduit à l'apparition de nouveaux défis pour notre espèce auxquels nous devrons faire face de manière plus fréquente et prolongée. Malheureusement, la réponse classique au stress ne semble pas adaptée au stress chronique, en témoigne le grand nombre de pathologies somatiques ou psychiatriques qui ont systématiquement associé à un stress chronique (Chrousos, 2009 ; Pruessner et al., 2017). La transition vers le mode de vie contemporain aurait été trop rapide pour permettre à l'évolution de la rattraper, les pathologies résultant alors d'une inadéquation évolutive de cette réponse au stress (Sapolsky, 2021). Ainsi, le stress chronique représente un enjeu majeur pour notre société actuelle. Il est primordial de mieux comprendre son impact sur les organismes afin d'envisager des moyens d'endiguer ses effets néfastes pour prévenir les pathologies qui lui sont associées.

Lors d'une exposition chronique à un facteur de stress, la majorité des structures impliquées dans la réponse au stress aigu se retrouveront altérées (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Une atrophie dendritique ainsi qu'une diminution de l'expression des GR ont été décrit au niveau des structures exerçant un contrôle inhibiteur sur l'axe HHS et le SNS : le CPF et l'hippocampe. Au contraire, on observe une augmentation de la capacité à réagir au stress

pour les structures responsables de l'activation des systèmes effecteurs, notamment au niveau des noyaux amygdaliens, du locus coeruleus du tronc cérébral, ainsi que du NPV. Cette capacité est stimulée par une augmentation de l'expression de CRH, médiateur de l'axe HHS, ou du nombre de connexions dendritiques entre les structures.

En plus de ces modifications structurelles, des altérations physiologiques apparaissent avec l'exposition à un stress chronique. Elles se traduisent notamment par une augmentation de l'excitabilité de l'axe HHS et du SNS face à de nouveaux facteurs de stress (Herman, 2013). On parle alors de sensibilisation de la réponse (Franco et al., 2016 ; Akana et al., 1992). De par l'impact des glucocorticoïdes sur l'ensemble de l'organisme, y compris du système immunitaire, un stress chronique va aussi altérer l'immunité acquise ainsi que l'immunité innée (Webster Marketon & Glaser, 2008).

Ce bouleversement de la régulation de la réponse au stress et des systèmes associés auront de lourdes conséquences pour la santé des individus (Chrousos, 2009). Sur le plan somatique, on trouve une augmentation des risques de développer de l'hypertension, de l'obésité, un syndrome métabolique ou encore de l'ostéoporose. Des lourdes conséquences sur la santé mentale sont aussi à prévoir, notamment avec des risques plus importants de dépression ou de troubles anxieux. L'exposition soutenue à des concentrations excessives de glucocorticoïdes influencera donc de nombreux systèmes, résultant en des conséquences inadaptées.

3. Rôle central du cortex préfrontal

Le CPF sous-tend les fonctions cognitives dites de haut-niveau et permet d'intégrer et d'harmoniser les actions conformément aux objectifs internes de l'individu (Nieder, 2009). Lors du fonctionnement normal, cette région supporte aussi l'encodage de souvenirs émotionnels habituellement associés à une situation de stress. Comme nous l'avons vu précédemment, le CPF est une structure majeure dans la régulation de la réponse au stress. Ce rôle a très tôt été mis en avant, notamment par la découverte de l'importance du CPF médian sur l'expression et la mémorisation de la réponse pavlovienne à une menace chez le rongeur (Giustino & Maren, 2015). Chez les primates, le CPF dorsolatéral, ventromédian et dorsomédian ont été impliqués dans l'évaluation de la saillance des stimulus et la régulation des émotions, notamment en situation de stress (Kohn et al. 2014 ; Buhle et al. 2014).

Le stress a néanmoins un effet délétère sur le CPF (Arnsten, 2009). Il se traduit notamment par une altération des fonctions cognitives sous-tendues par cette région, comme la prise de décision (Kimura et al., 2013), les fonctions exécutives (Shields, Sazma & Yonelinas, 2016) ou encore la mémoire de travail (Qin et al., 2009). Ces altérations cognitives pourraient être induite par des modifications de la transmission dopaminergique, notamment au niveau de la voie mésocorticale normalement activée lors d'une situation de stress (Pruessner, 2004 ; Brischoux et al., 2009 ; Lataster et al., 2011). La libération de dopamine dans le CPF médian est particulièrement importante lors de la réponse à un facteur de stress psychosocial (Moghaddam & Jackson, 2004 ; Nagano-Salto et al., 2013). En outre, le dysfonctionnement de la transmission dopaminergique altère le système de récompense, impliqué dans la prise de décision (Haber & Knutson, 2010). Les déficits dans les capacités de mémoire de travail ont aussi été associées à des modifications de la libération de dopamine (Bahari, Meftahi & Meftahi, 2018). Les conséquences des fluctuations de dopamine dans le CPF sont néanmoins complexes : une courbe en forme de U-inversé semble décrire la relation entre les niveaux préfrontaux de dopamine et les performances de mémoire de travail et de set-shifting (Floresco, 2013). Des études chez le rongeur proposent que les fluctuations des niveaux de glucocorticoïdes puissent elles aussi altérer les capacités cognitives, dans le cadre de tâches de peur contextualisée, d'apprentissage ou encore de mémoire de travail (Reis et al., 2016 ; Mateo, 2008 ; Barsegyan et al., 2010). Les altérations des performances observées chez des patients ayant la maladie d'Addison, présentant donc un déficit chronique de glucocorticoïdes, laissent suggérer qu'une transposition des résultats précédents aux humains serait réaliste (Henry, Thomas & Ross, 2021).

Le stress chronique est aussi responsable de lourdes altérations du CPF. Une perte de 20 à 30% du matériel dendritique dans les couches corticales II/III couplée à une réorganisation des neurones pyramidaux ont largement été mis en évidence (Michelsen et al. 2007 ; Radley, Rocher, et al., 2006, 2004), et seraient associées à l'altération des fonctions cognitives chez le rat (Liston et al., 2006). Des antécédents de maltraitance pendant l'enfance, représentant une exposition à des stress intenses souvent prolongée, ont été associé à une réduction du volume de matière grise du CPF à l'âge adulte (Gold et al., 2016). Additionnellement, on retrouve un dysfonctionnement de l'innervation du CPF par différentes catécholamines après une exposition à un stress chronique, notamment au niveau de la transmission dopaminergique

(Mizoguchi et al., 2000) et noradrénergique (Miner et al., 2006). Au niveau moléculaire, une diminution des concentrations de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) spécifique dans le CPF après un stress chronique ou une exposition chronique aux glucocorticoïdes a été décrite (Gourley et al. 2012), cette molécule étant impliquée dans des mécanismes de plasticité cérébrale. Néanmoins, des différences en fonction des sous-régions explorées et du sexe des animaux ont été soulignées (Lin et al., 2009). Enfin, des altérations cognitives à l'âge adulte seraient associées à l'exposition à des expériences d'adversité pendant l'enfance (Xiang et al., 2022).

4. La réponse au stress dans le continuum psychotique

Il est intéressant de souligner que les altérations associées à l'exposition à un stress chronique présentent des similitudes avec celles observées chez les patients atteints de schizophrénie. On retrouve par exemple chez les patients une diminution du volume de matière grise particulièrement marquée dans le CPF (Haijma et al., 2013) associée à une perte de densité dendritique (Glantz & Lewis 2000), ainsi qu'une altération de la transmission dopaminergique (Schulz et al., 2022 ; Moore, West & Grace, 1999 ; Laruelle, 1998). Ces données soutiennent encore le modèle diathèse neurale-stress de la schizophrénie (Pruessner et al., 2017) qui, puisqu'il serait subit de manière trop intense ou trop prolongée, entraînerait des altérations cérébrales qui favoriseraient la déclaration future de la schizophrénie.

En outre, des altérations dans les systèmes impliqués dans la réponse au stress aigu ont été systématiquement rapporté. On observe par exemple une augmentation du volume de l'hypophyse chez les patients atteints de schizophrénie (Pariante et al., 2008). De plus, les patients montrent une altération de l'activité des réseaux fonctionnels cérébraux impliqués dans la réponse au stress (Lynall et al., 2010 ; Mannell et al., 2010), que ce soit au repos ou lors d'une situation de stress, pendant laquelle on observe une communication perturbée entre les régions clés de la réponse au stress (Castro et al., 2023). La schizophrénie est d'ailleurs considérée par certains comme un syndrome d'hypersaillance (Van Os, 2009), qui pourrait être associé à une réponse inadaptée à l'exposition à des facteurs de stress. Les altérations de la transmission dopaminergique, impliquée dans des comportements de motivation et de réaction d'alerte associés à l'évaluation de la saillance des situations (Bromberg-Martin,

Matsumoto & Hikosaka, 2010), décrites chez les patients entraineraient une attribution erronée de saillance à un stimulus et seraient ainsi associés aux symptômes psychotiques de délires et d'hallucinations (Howes & Nour, 2016 ; Kapur, 2003). En outre, la libération de dopamine normalement induite par un stress semble exacerbée chez les patients atteints de schizophrénie ainsi que les individus à risque (Mizrahi et al., 2014, 2012 ; Brunelin et al., 2008).

Les concentrations de cortisol ont été tout particulièrement investiguées chez les patients, puisque représentant un marqueur fiable de l'activation de l'axe HHS. Dans leur ensemble, les résultats semblent montrer des altérations aux différents stades du continuum psychotique. La libération basale de cortisol s'avère systématiquement augmentée chez les patients avec un premier épisode psychotique (Misiak et al., 2021) ou une schizophrénie établie (Girshkin et al., 2014), mais aussi chez les individus présentant des risques cliniques (Chaumette et al., 2016). La réactivité de l'axe HHS présente elle aussi des anomalies dans le continuum : les patients atteints de schizophrénie ou d'un premier épisode montrent une réactivité diminuée, illustrée par de moins grandes libérations de cortisol durant un stress (Berger et al., 2016 ; Misiak et al., 2021). Remarquablement, les individus exprimant des prodromes montrent quant à eux une hyperréactivité au stress, avec une libération de glucocorticoïdes exagérée en comparaison à une population contrôle (Chaumette et al., 2016).

Ainsi, la réponse au stress semble altérée à des stades précoces de la maladie. Néanmoins, peu d'études sont à ce jour disponibles concernant les personnes présentant une vulnérabilité génétique à la schizophrénie. Une étude a décrit une altération de la dynamique des réseaux cérébraux pendant une tâche de stress chez les apparentés de premier degré de patients (van Leeuwen et al., 2020). Quelques études se sont intéressées aux taux de cortisol dans cette population : deux études ont retrouvé une augmentation du cortisol basal (Collip et al., 2011 ; Habets et al., 2012). Concernant la réactivité de l'axe HHS, une étude a décrit une libération augmentée d'ACTH, médiateur de l'axe, chez les frères et sœurs de patients qui se trouvait à un niveau intermédiaire entre la libération exacerbée des patients et la réponse « normale » des sujets contrôles (Brunelin et al., 2008). A l'inverse, un autre groupe de chercheurs n'a pas identifié d'altération de libération de cortisol, investigué comme marqueur de la réponse au stress de l'axe HHS, chez les apparentés de premier degré de patients (van Leeuwen et al., 2020, 2018).

Ces résultats illustrent effectivement une altération marquée de la réponse au stress dans le continuum psychotique. Néanmoins, en regard des données disponibles il est à ce jour difficile de caractériser les différents stades de la physiopathologie de la schizophrénie. Pourtant, au vu du défi majeur que représente le stress chronique et son lien avec la schizophrénie, il paraît essentiel déterminer les étapes clés de la dégradation de la réponse au stress afin d'identifier les mécanismes pathologiques qui pourraient être ciblés afin d'endiguer le cercle vicieux s'aggravant avec la progression le long du le continuum psychotique (Pruessner et al., 2017). L'activation de l'axe HHS semble ainsi être au cœur des interactions entre gènes et environnement responsables de l'apparition de la schizophrénie. Néanmoins, encore peu d'études chez l'humain se sont intéressées à cette question, et aucune étude causale investiguant les mécanismes de régulation de la réponse au stress dans le continuum psychotique n'est à ce jour disponible.

Chapitre 3 : La Stimulation Transcrânienne à Courant Continu

Nous avons précédemment décrit le CPF comme une région clé dans la régulation de la réponse au stress mais sur laquelle le stress a des effets délétères. De plus, il s'agit d'une structure qui montre des altérations marquées chez les patients atteints de schizophrénie, mais aussi à des stades plus précoces du continuum psychotique. Cette région pourrait donc constituer une structure clé dans la physiopathologie de la schizophrénie, puisque particulièrement sensible aux interactions entre facteurs de vulnérabilité et facteurs de stress. Étudier son fonctionnement dans la régulation de la réponse au stress tout au long du continuum psychotique pourrait permettre de mieux caractériser les potentielles voies par lesquelles ces facteurs influencent le développement cérébral, pour, plus tard, envisager de moyens de prévenir l'apparition de la maladie.

Chez l'animal, de nombreux outils sont disponibles pour établir des relations causales entre l'activité d'une région cérébrale et un mécanisme cognitif particulier, par exemple en inhibant ou activant pharmacologiquement ou optogénétiquement des régions cibles, ou au travers d'études lésionnelles. Chez l'humain, de telles méthodes ne sont évidemment pas envisageables, et malgré les avancées faites dans le domaine de la neuroimagerie, l'utilisation de ces techniques ne permet que d'établir des corrélations entre l'activité d'une région cérébrale et un comportement donné. Dernièrement, les outils de stimulation cérébrale non invasive (*non-invasive brain stimulation*, NIBS) se sont révélés comme particulièrement pertinents pour répondre à cette problématique. En effet, ces outils permettent de moduler l'activité de régions cérébrales d'intérêt, en parallèle de l'observation de divers paramètres comportementaux tout en ne présentant que des risques minimes pour l'humain. On peut à l'aide de ces outils établir de liens de causalité cerveau-comportement.

Les NIBS vont dispenser des stimulations magnétiques ou électriques à la surface du crâne, sans dégrader la peau, les os ou le tissu cérébral. Parmi les différents NIBS disponibles, nous avons choisi ici d'utiliser la stimulation transcrânienne à courant continu (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) afin d'étudier le rôle du CPF dans la régulation de la réponse au stress dans le continuum psychotique. Cet outil présente des avantages certains par rapport aux autres NIBS, comme sa facilité d'utilisation et son innocuité (Antal et al., 2017).

Après avoir introduit la tDCS, nous nous intéresserons aux mécanismes d'action sous-tendant ses effets physiologiques puis à ses utilisations actuelles chez l'humain. Enfin, nous passerons en revue les arguments appuyant la pertinence de la tDCS pour l'étude des relations entre cerveau et comportement, notamment dans le cadre du fonctionnement du CPF.

1. Contexte

Pour une revue approfondie, voir Zago et al. (2021).

C'est durant l'Antiquité qu'on trouve les premières mentions de l'utilisation de l'électricité à des fins thérapeutiques chez l'humain. Le médecin de l'empereur romain Claude, Scribonus Largus, prescrivait pour les maux de tête un traitement délivré par des raies torpilles, et bien qu'insoupçonné à l'époque cela constituait alors un traitement par l'électricité (Cambiaghi & Sconocchia, 2018). Ce n'est qu'avec la découverte de l'électrophysiologie animale que les travaux des britanniques Henry Cavendish puis de John Walsh au cours du XVIII^{ème} siècle permirent d'établir le caractère électrique des chocs induits par les raies torpilles (Cherici, 2020).

La génération de courant électrique artificiel permis par la première batterie électrique est issue des travaux précurseurs de deux éminents physiciens italiens, Luigi Galvani poursuivi par Alessandro Volta, menés à la fin du XVIII^{ème} siècle. C'est le point de départ de l'utilisation de l'électricité pour essayer de modifier l'activité cérébrale. En effet, Giovanni Aldini, disciple et neveu de Luigi Galvani, fut le premier à observer des effets physiologiques de l'application d'une stimulation électrique chez l'humain mais rapporte surtout un effet thérapeutique chez des patients atteints de mélancolie (Parent, 2004). L'utilisation de cette technique perdura un temps malgré l'absence de cadre méthodologique établi (Steinberg, 2013). Ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle que l'existence de l'électricité dans le cerveau est établie, mis en évidence par l'enregistrement par un galvanomètre de variations inattendues dans le cerveau en absence d'activité physique, par Richard Caton (Cherici, 2020). Cette découverte a fourni le cadre nécessaire à l'application plus large de l'électricité à des visées thérapeutiques, et particulièrement à l'apparition de l'électroconvulsivothérapie (ou sismothérapie) qui est pour la première fois décrite par Ugo Cerletti lors d'un congrès en 1938 (Metastasio & Dodwell, 2013). Elle consiste à appliquer un courant électrique pendant quelques secondes délivré par

des électrodes placées sur le crâne de patients, entraînant une convulsion de courte durée. La sismothérapie pris peu à peu le pas sur l'utilisation de techniques d'application de faible courant électrique, notamment grâce à son efficacité. On observe néanmoins une réduction de l'intérêt pour cette technique et plus globalement à l'usage de l'électricité chez l'humain, due à l'apparition de réticences à son utilisation liées à son mésusage, aux mouvements d'antipsychiatrie, mais surtout à l'introduction des antipsychotiques dans l'arsenal thérapeutique. Ce n'est finalement qu'au début du XXI^{ème} siècle que la stimulation électrique pour explorer le fonctionnement du cerveau a regagné de l'intérêt dans le milieu de la recherche.

2. Généralités

L'utilisation de l'électricité chez l'humain n'est donc pas une idée nouvelle, mais son application éclairée et méthodologique est en fait récente. En effet, le premier article décrivant les effets physiologiques de la tDCS a été publié en 2000. Depuis, on observe un intérêt croissant pour cette technique, avec une augmentation exponentielle des articles sur le sujet depuis 2010. Aujourd'hui, on compte plus de 7 700 occurrences sur la base de données PubMed en utilisant la formule « *transcranial direct current stimulation* ».

2.1. Mode opératoire

La tDCS consiste à appliquer directement sur le crâne un courant électrique continu de faible intensité à l'aide d'un générateur alimenté par batterie, de manière non invasive. L'appareil de stimulation est classiquement connecté à deux électrodes plates en caoutchouc (matériau conducteur), une anode et une cathode. Elles sont placées au contact du scalp et sont maintenues sur la tête des participants à l'aide de bandeaux élastiques ou d'un casque. Afin d'assurer la bonne conduction du courant, on peut placer les électrodes dans des éponges plates imbibées de solution saline ou appliquer un gel conducteur enrichi en électrolytes sur la face des électrodes au contact de la peau. D'ailleurs, la plupart des appareils de tDCS permet de suivre en continu l'impédance afin de contrôler l'intensité de courant délivrée tout au long de la séance de stimulation. Il s'agit d'un outil facile d'utilisation et relativement moins coûteux

que les autres NIBS (Peruzzotti-Jametti et al., 2013), ce qui représente un avantage certain à son utilisation en recherche et en clinique.

Le placement des électrodes en regard des régions cérébrales d'intérêt est habituellement déterminé à l'aide du système international 10-20, une méthode standardisée de placement des électrodes pour EEG. Cette méthode utilise des repères anatomiques pour normaliser le placement des électrodes : le nasion (jonction de l'os frontal et pariétal entre les yeux), l'inion (point proéminent de l'os occipital sur la partie postérieure du crâne) et la distance inter-tragus. On peut alors identifier un site pour chaque région cérébrale sous-jacente et ainsi placer correctement les électrodes de stimulation.

L'intensité du courant électrique délivré est conventionnellement comprise entre 0,5 et 4 mA, et la durée de stimulation dépasse rarement 30 minutes. La stimulation est souvent appliquée lors d'une séance unique dans le cadre de la recherche fondamentale. Afin d'espérer observer des effets à long terme, les protocoles suggèrent de répéter les sessions de stimulation sur plusieurs séances, souvent espacées d'au moins quelques heures.

2.2. Aspects sécuritaires

L'un des principaux avantages de la tDCS en comparaison à d'autres techniques de neurostimulation est l'innocuité de son utilisation. Cette technique est largement décrite comme sûre, et des efforts continuent d'être entrepris pour minimiser les effets secondaires potentiels (Antal et al., 2017). Ces effets secondaires sont bien identifiés : il peut s'agir de sensation de brûlures ou de douleur sous les électrodes mais en l'absence de lésions physiques, de fatigue, vertiges ou maux de tête, de rougeur sous les électrodes, ou encore de picotements ou de démangeaisons liés au courant électrique. Ils sont généralement d'intensité légère à modérée et transitoires puisqu'ils disparaissent à l'arrêt de la stimulation. Ils ne semblent pas être responsables de l'arrêt des protocoles associés puisque bien tolérés par les personnes (Wysokiński, 2023). Il est intéressant de noter que leur incidence reste identique que la stimulation soit unique ou délivrée de manière répétée (Nikolin et al., 2018). On retrouve donc une bonne tolérance à la tDCS dans la population générale, y compris chez les enfants, bien qu'il faille noter à ce jour un manque de connaissance sur l'impact de la tDCS sur le développement cérébral (Bikson et al., 2016). Il en est de même dans de nombreuses

populations plus vulnérables, par exemple chez des patients ayant un trouble neurologique (Fregni et al., 2021) ou vivant avec une pathologie psychiatrique, comme la schizophrénie (Valiengo et al., 2020), la dépression (Moffa et al., 2017) ou encore les troubles obsessionnels du comportement (Silva et al., 2021).

Plusieurs marqueurs ont permis d'établir l'innocuité de la tDCS. Aucune altération de la barrière hémato-encéphalique et des tissus cérébraux à la suite de son utilisation n'a été observé chez les humains (Stagg et al., 2009 ; Nitsche, Niehaus, et al., 2004). Aussi, chez le rongeur, des lésions cérébrales ne sont apparues que lorsque la densité de courant délivrée dépassait 1 429 mA/cm², ce qui correspond à une intensité environ dix mille fois supérieure à celle délivrée lors de protocoles standards chez l'humain (Liebetanz et al., 2009). De potentiels changements de perfusion cérébrale ont néanmoins été décrit chez le rat, mais s'avérant être réversibles et non lésionnels (Mielke et al., 2013 ; Wachter et al., 2011). Chez l'humain, on ne trouve pas à ce jour de témoignage relatant d'effets secondaires sévères parmi les milliers d'essais rapportés, comme un accident vasculaire cérébral ou des lésions neuronales (Bikson et al., 2016), à l'exception d'un cas unique de crise convulsive chez un enfant de 4 ans ayant un historique de crise à la suite d'une infection virale (Ekici, 2015). De possibles lésions cutanées liées à l'injection de courant ont pu être observé, mais se révèlent non significatives avec une préparation adéquate des électrodes de stimulation (Woods et al., 2016).

Les seules contre-indications à l'utilisation de la tDCS chez l'humain préconisées à ce jour permettent de préserver des lésions cutanées ou de la chaleur ressentie sous les électrodes et peuvent facilement être écartées. On évite alors les applications de courant sur une peau lésée, avec une dermatite, du psoriasis ou de l'eczéma, ou chez des personnes ayant des implants métalliques dans la tête.

3. Mécanismes d'action

3.1. Effets sur l'excitabilité corticale

Les effets physiologiques induit par la tDCS ont d'abord été étudié chez l'animal : les résultats précurseurs de Creutzfeldt et collègues (1962) ont mis en avant une modulation de l'excitabilité corticale par la stimulation sur des encéphales isolés de chats. Ce n'est qu'à la fin

du XX^{ème} siècle que des premières données ont confirmé cette modification de l'excitabilité chez l'humain au niveau du cortex moteur primaire (Nitsche & Paulus, 2000 ; Priori et al., 1998) : l'application d'un très faible courant électrique (< 0,5 mA) facilite les potentiels évoqués moteurs élicités par stimulation transcrânienne magnétique (*transcranial magnetic stimulation*, TMS).

C'est en fait par une faible variation du potentiel membranaire de repos des neurones que la tDCS induit la modulation de l'excitabilité corticale. En effet, il a été montré que l'application d'un champ électrique faible appliqué sur des tranches d'hippocampe de rongeurs était responsable d'une variation de 0,1-0,2 mV du potentiel membranaire des cellules pyramidales (Bikson et al., 2004). La stimulation n'induit donc pas un changement direct sur la production de potentiels d'action des neurones, mais fait varier la probabilité de voir se produire un potentiel d'action (Liu et al., 2018). Plusieurs paramètres rentrent en jeu dans ce mécanisme. Tout d'abord, la direction dans laquelle l'excitabilité corticale est modifiée est dépendante de la polarité des électrodes : au niveau de l'anode de la tDCS on observe plutôt une augmentation de l'excitabilité tandis qu'on considère que celle-ci est diminuée sous la cathode (Pellicciari, Brignani & Miniussi, 2013 ; Nitsche et al., 2007 ; Nitsche, Nitsche, et al., 2003 ; Nitsche & Paulus, 2001, 2000 ; Bindman, Lippold & Redfearn, 1964) (Figure 8). Ces données résultent de l'application de la stimulation par TMS sur le cortex moteur primaire pour l'élicitation de potentiels évoqués moteurs, mais il semblerait qu'ils ne soient pas restreints à cette région. Lors de l'application de la TMS sur le cortex visuel primaire, on peut en effet éliciter des phosphènes. La stimulation anodale par tDCS permet alors de diminuer le seuil d'apparition des phosphènes, en augmentant l'excitabilité de la zone, tandis qu'une stimulation avec la cathode montrait des effets inverses (Antal, Nitsche & Paulus, 2006 ; Antal et al., 2003). Ces altérations de l'excitabilité corticale sont également visibles par imagerie cérébrale, notamment par la modification du signal BOLD (signal reflétant les variations locales d'oxygène en fonction de l'activité de la région) dans les régions stimulées (Kim et al., 2014 ; Kwon & Jang, 2011 ; Baudewig et al., 2001). On peut néanmoins noter que le pic maximal de l'amplitude du champ électrique induit par la stimulation n'est pas forcément localisé directement dans les régions situées sous les électrodes, mais plutôt au niveau de régions intermédiaires (Datta et al., 2009). L'effet peut dépendre de l'orientation des neurones ainsi que de la partie du neurone (soma, dendrite, axone) dans laquelle il est mesuré (Rahman et al., 2013). Enfin, il existe une relation dose-dépendante entre le champ électrique induit et la

fréquence de décharge neuronale (Ozen et al., 2010 ; Creutzfeldt et al., 1962) ou le potentiel membranaire (Anastassiou et al., 2010).

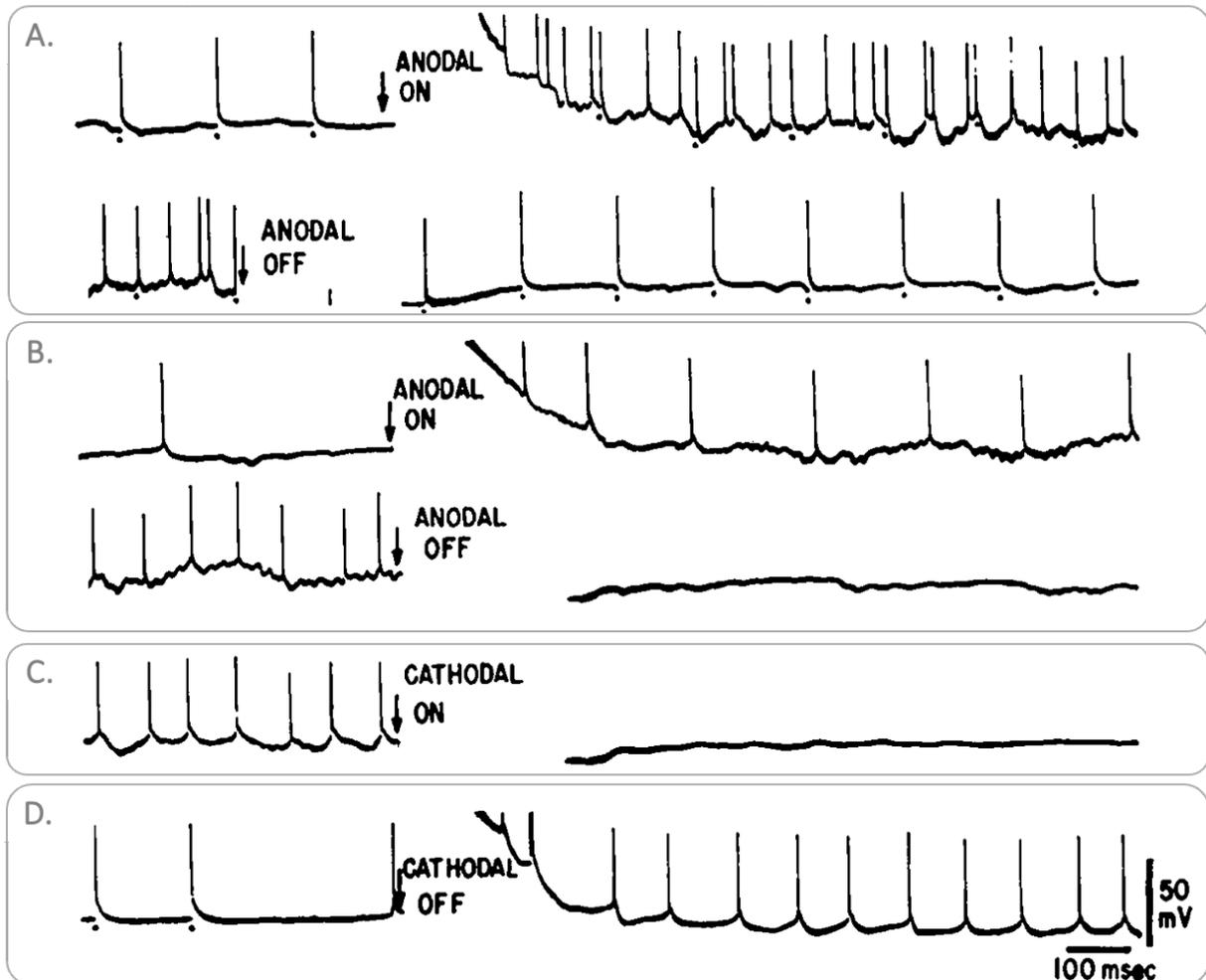


Figure 9. Modification de l'excitabilité neuronale dépendante de la polarité du courant injecté. Enregistrements intracellulaires de l'activité spontanée des faisceaux pyramidaux d'encéphales isolés de chats pendant l'application de courant électrique de faible intensité. (A) L'activité spontanée est augmentée pendant la polarisation anodale et rétablie à la normale par la cessation du courant polarisant. (B) Les décharges spontanées occasionnelles observées avant la stimulation sont favorisée par un courant anodal et éliminées après l'arrêt de la polarisation. (C) Arrêt de l'activité spontanée pendant la polarisation cathodale. (D) La cessation de la polarisation cathodale permet le rétablissement de l'activité neuronale. D'après Purpura & McMurtry (1965).

Des variations de flux ioniques sont mises en jeu dans l'altération de l'excitabilité corticale induite par la tDCS. L'utilisation de bloqueurs de canaux calciques ou sodiques abolit l'augmentation de l'excitabilité corticale liée à une stimulation anodale (Nitsche, Fricke, et al.,

2003). Ce comportement n'est pas retrouvé lors d'une stimulation cathodale, puisqu'on suppose que l'hyperpolarisation induite ici est responsable d'une inactivation naturelle de ces canaux.

Les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale peuvent être observés à distance de la stimulation, suggérant l'intervention de mécanismes de plasticité cérébrale. De la même manière que les effets aigus de la stimulation, ces effets à long terme sont dépendants de la dépolarisation membranaire et sont abolis avec l'application de bloqueurs de canaux ioniques (Nitsche, Fricke, et al., 2003). Les effets à long terme font spécifiquement intervenir les récepteurs NMDA, à l'inverse des effets immédiats de la stimulation sur lesquels des antagonistes de ces récepteurs n'ont pas d'impact (Nitsche, Liebetanz, et al., 2004 ; Nitsche, Fricke, et al., 2003 ; Liebetanz et al., 2002). L'implication des récepteurs NMDA suggère alors l'induction d'une plasticité synaptique de type potentialisation à long terme (*long term potentiation*, LTP) par la tDCS (Frase et al., 2021). Enfin, il a été montré que ces effets à long terme dépendent de la durée de stimulation : pour une densité de courant injecté identique, les effets sur l'excitabilité corticale d'une stimulation de 40 secondes sont observés pendant quelques secondes après l'arrêt de la stimulation (Purpura & McMurtry, 1965), tandis qu'une stimulation de 20 minutes rend les effets observables pendant plusieurs dizaines de minutes (Bindman, Lippold & Redfearn, 1964) (Figure 9).

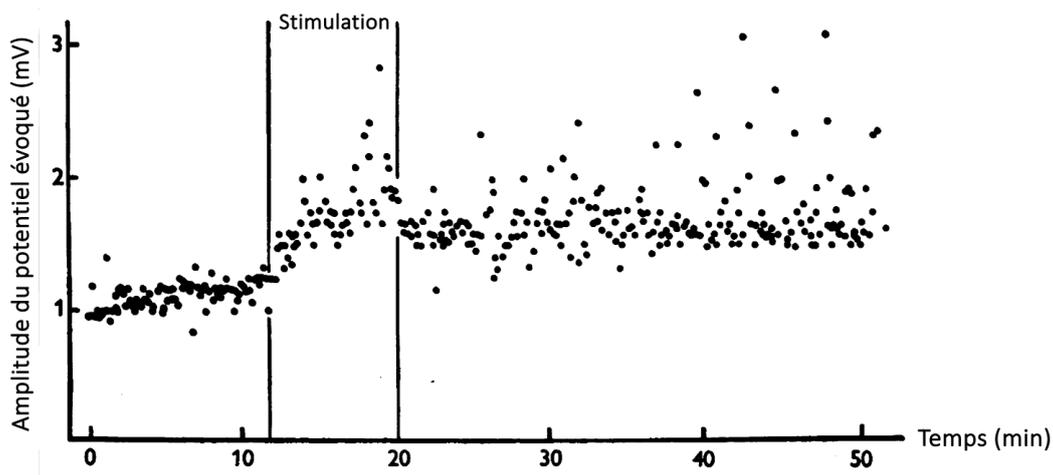


Figure 9. Effets à long terme de la stimulation sur l'excitabilité neuronale. Enregistrement de surface de potentiels évoqués induit par des stimulations tactiles chez le rat anesthésié avant, pendant et après l'application d'un courant électrique de faible intensité (25 μ A) sur le cortex somatosensoriel. La polarisation induit une augmentation des pics d'amplitude des potentiels qui persiste plusieurs dizaines de minutes après l'arrêt de l'application du courant. D'après Bindman (1964).

3.2. Populations cellulaires impliquées

La tDCS fait intervenir différentes populations neuronales. Les monoamines semblent jouer un rôle central sur les effets à long termes : des traitements pharmacologiques détériorant la transmission dopaminergique (Monte-Silva et al., 2009 ; Nitsche, Kuo, Grosch, et al., 2009 ; Nitsche et al., 2006), cholinergique (Kuo et al., 2007) et sérotoninergique (Nitsche, Kuo, Karrasch, et al., 2009) altèrent les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale. De plus, un traitement par L-DOPA, substance intermédiaire dans la synthèse de dopamine, module aussi les effets aigus de la tDCS (Kuo, Paulus & Nitsche, 2008). L'application d'agonistes des récepteurs A GABAergiques atténue quant à elle l'augmentation de l'excitabilité induite par la tDCS pendant quelques minutes, suggérant alors une implication directe de la transmission GABAergique (Nitsche, Liebetanz, et al., 2004).

Enfin, au début des années 2010, des scientifiques ont proposé que les effets de la stimulation pouvaient aussi être médiés par l'action des cellules gliales (Ruohonen & Karhu, 2012). C'est seulement récemment que des données supportent cette hypothèse (Gellner et al., 2021 ; Monai et al., 2016), complexifiant encore les mécanismes d'action sous-tendant les effets de la tDCS sur l'humain.

3.3. Effets fonctionnels

La tDCS induit à son tour des modifications de la transmission de différents neurotransmetteurs. Une stimulation anodale est responsable d'une diminution des concentrations en GABA (Patel et al., 2019 ; Kim et al., 2014). Une stimulation cathodale semble quant à elle diminuer à la fois les concentrations GABAergiques mais aussi glutamatergiques dans les zones cérébrales ciblées (Stagg et al., 2009). Néanmoins, les résultats concernant l'altération de la transmission glutamatergique sont à ce jour encore hétérogènes, puisqu'une absence d'effet chez le rongeur (Zhao et al., 2020) mais une augmentation de la concentration de glutamate chez l'humain (Clark et al., 2011) ont été rapportées. Enfin, la stimulation corticale élicite une libération de dopamine sous-corticale, suggérant alors des effets à distance du point de stimulation (Fonteneau et al., 2018).

Ces effets à distance semblent être permis par la modulation de réseaux fonctionnels cérébraux par la tDCS. La stimulation induit effectivement une augmentation de la connectivité au sein du réseau DMN ainsi que d'autres réseaux fonctionnels (Bouchard, Renaud & Fecteau, 2023 ; Bachtiar et al., 2015 ; Stagg et al., 2014 ; Amadi et al., 2014). On observe par exemple une amélioration de la connectivité fonctionnelle de régions cérébrales variées avec le cortex moteur primaire, comme le CPF dorsolatéral ou le cortex cingulaire postérieur, à la suite de sa stimulation électrique (Polanía, Paulus & Nitsche, 2012 ; Polanía et al., 2011 ; Sehm et al., 2012). La stimulation du CPF dorsolatéral entraîne pour sa part des changements complexes et généralisés de la perfusion cérébrale (Stagg et al., 2013). Pour conclure, on peut évoquer les effets électrophysiologiques de la tDCS. Elle montre un intérêt pour moduler à la fois l'activité oscillatoire locale (Venkatakrishnan et al. 2011) et la synchronisation cérébrale globale (Polanía et al. 2011), mais entraîne aussi une modulation des potentiels évoqués mesurés à l'EEG en réponse à un stimulus externe (Zhao et al., 2020).

4. Utilisation chez l'humain

Bien que reposant sur des observations datant de l'Antiquité, l'utilisation de la stimulation de la tDCS chez l'humain est relativement jeune en comparaison aux autres NIBS, comme la sismothérapie ou la TMS. De ce fait, il y a moins de preuve de son efficacité que ces autres outils de stimulation. La tDCS présente néanmoins de réels avantages pour son implantation en clinique (Sauvaget et al., 2019 ; Peruzzotti-Jametti et al., 2013). Après avoir fait un tour de son utilisation actuelle dans le cadre thérapeutique, nous décrivons l'intérêt certain de la tDCS comme outil d'investigation de la fonction cérébrale.

4.1. En pratique clinique

Les effets cliniques sont déterminés par l'application répétée de séances de stimulation, les dernières données soutenant qu'au moins 10 sessions seraient nécessaires pour obtenir des effets probants (Cheng et al., 2020 ; Kim et al., 2019 ; Kekic et al., 2016). Il est aussi important de préciser qu'à ce jour, dans la grande majorité des études investiguant son efficacité clinique, la tDCS est délivrée en plus des traitements médicamenteux habituellement donnés aux patients ou d'une prise en charge psychologique.

Un intérêt pour la tDCS est particulièrement marqué dans le cadre des pathologies psychiatriques. Elle semble notamment efficace dans le traitement des symptômes de patients ayant un épisode dépressif majeur résistant aux antidépresseurs (Moirand et al., 2022). En outre, des effets synergiques entre la tDCS et des inhibiteurs de la recapture de sérotonine ont été décrits (Moffa et al., 2020). Bien que l'efficacité de la tDCS dans la dépression décrites dans différents travaux de recherche reste encore à ce jour hétérogène, un effet global significatif important est néanmoins attendu (Hyde et al., 2022). La tDCS présente aussi un intérêt dans la prise en charge des addictions. Bien que les résultats ne soient pas concluants pour les troubles de l'usage sans substance (Stanković, Bjekić & Filipović, 2023), son application se révèle efficace pour de nombreux troubles de l'usage avec substance. Plusieurs séances de stimulation permettent de diminuer les pulsions de consommation (*craving*) d'alcool (Kim & Kang, 2021), de nicotine (Mondino et al., 2018), ou encore de nourriture (Sauvaget et al., 2015). Enfin, un réel intérêt pour les stimulations non-invasives se développe dans le cadre de la prise en charge de patients atteints de schizophrénie (Brunelin, Adam & Mondino, 2022, voir *Annexes*). La tDCS a montré son efficacité dans l'amélioration de multiples symptômes (Cheng et al., 2020), comme les hallucinations acoustico-verbales (Jiang et al., 2022) qui rentrent d'ailleurs dans les recommandations internationales de l'usage de la tDCS (Fregni et al., 2021). Plus récemment, de nouvelles études rapportent une amélioration des symptômes négatifs avec des effets maintenus après 3 mois (Lisoni et al. 2022 ; Chang et al. 2020 ; Valiengo et al. 2020). Une amélioration de la perception par les patients de leur pathologie et de leurs symptômes a aussi été associée à un traitement par tDCS (Adam et al., 2022, voir *Annexes*).

Certains troubles du neurodéveloppement semblent aussi bénéficier des effets de la stimulation. Elle permettrait de diminuer la sévérité globale des symptômes chez des patients ayant un trouble du déficit de l'attention, notamment en agissant sur l'attention et l'impulsivité (Leffa et al., 2022 ; Brauer et al., 2021). Une amélioration des symptômes dépressifs à la suite d'un traitement par tDCS a aussi été récemment décrite chez des patients présentant une trisomie 21 (Brunelin, Adam, Favre, et al., 2022, voir *Annexes*). Enfin, très récemment sont apparues des études s'intéressant à la prise en charge de patients vivant avec un trouble du spectre autistique, rapportant déjà des résultats prometteurs (Auvichayapat et al., 2023 ; D'Urso et al., 2021).

Finalement, le champ d'application clinique de la tDCS s'élargit aux pathologies non psychiatriques pour toucher différents troubles somatiques. La stimulation semble diminuer

la douleur chez des patients atteints de douleurs chroniques (De Souza et al., 2021) ou de fibromyalgie (Cheng et al., 2023 ; Teixeira et al., 2023). Les fonctions motrices dans la maladie de Parkinson peuvent aussi être améliorées (Pol et al., 2021), notamment le contrôle postural et l'équilibre (Beretta et al., 2022). Les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral semblent bénéficier d'un traitement par tDCS pour les fonctions motrices (Veldema & Gharabaghi, 2022) ou l'aphasie lorsque la stimulation est combinée à des thérapies classiques (Stockbridge et al., 2023). Enfin, une diminution de la fréquence de crises convulsives induite par la tDCS a été décrit chez des patients atteints d'épilepsie (San-Juan et al., 2017 ; Auvichayapat et al. 2016).

La tDCS présente donc de nombreuses applications cliniques, avec des niveaux de preuves variables mais des résultats prometteurs (Fregni et al., 2021). Elle agit par exemple en stimulant des régions cérébrales qu'on sait être dysfonctionnelles dans certaines pathologies (Brosey & Woodward, 2017 ; Koenigs & Grafman, 2009). Au-delà de son efficacité clinique, la stimulation électrique transcrânienne peut aussi être utilisée dans l'investigation des processus cérébraux.

4.2. Intérêt pour l'étude du fonctionnement cérébral

Caractériser les mécanismes par lesquels le cerveau influence la cognition et le comportement est une question centrale pour la recherche en neurosciences, permettant notamment d'identifier des paramètres, régions, ou molécules susceptibles d'être altérés dans des situations pathologiques et sur lesquels il sera possible d'intervenir pour améliorer la condition des personnes concernées. La plupart des productions scientifiques disponibles à ce jour chez l'humain sont des associations et corrélations cérébrales structurelles et fonctionnelles du comportement ou de marqueurs physiologiques périphériques. Les corrélations sont très utiles puisqu'elles permettent d'orienter notre compréhension des mécanismes et la direction de nos recherches futures. Cependant, elles ne permettent en aucun cas d'établir des liens de causalité entre le fonctionnement d'une région cérébrale et la cognition. Chez l'animal, des liens entre le comportement et l'activité cérébrale ont pu être mis en évidence par des études interventionnelles visant à modifier l'activité de populations neuronales précises, à l'aide d'interventions chirurgicales lésionnelles, pharmacologiques, ou

encore grâce à l'optogénétique. Ces interventions très invasives ne sont évidemment pas souhaitables chez l'humain sains, et encore beaucoup de comportements humains ne sont expliqués qu'à travers des études de neuroimagerie de corrélation et la généralisation de résultats observés dans d'autres espèces animales. Cette généralisation présente rapidement ses limites lorsqu'on se confronte aux fonctions cognitives de haut-niveau : les humains font preuves d'habilités spécifiques que nous arrivons peu à éliciter chez d'autres animaux. Concernant le fonctionnement du CPF, il s'agit d'une région cérébrale qui s'est tout particulièrement développée chez les primates, soulignant encore les limites de la généralisation des résultats observés dans d'autres espèces, par exemple à propos des mécanismes de régulation de la réponse au stress par le CPF. C'est dans ce contexte que se place la pertinence théorique de l'utilisation des NIBS dans le cadre de l'étude des relations de cause à effet. Elles permettent en effet de modifier expérimentalement l'activité d'une région cérébrale et d'évaluer l'impact de cette intervention sur le comportement.

La tDCS est donc un outil précieux pour établir des relations causales entre le fonctionnement cérébral et les mécanismes cognitifs humain, comme le suggère le grand nombre d'article faisant état d'une modulation du comportement par la tDCS (Filmer, Dux & Mattingley, 2014). En modulant l'activité de régions cibles, la stimulation semble pouvoir améliorer certaines fonctions cérébrales (Coffman, Clark & Parasuraman, 2014) mais aussi les altérer (Filmer et al., 2013 ; Ferrucci et al., 2008). En étudiant ces modifications, nous pourrons alors élucider les mécanismes possibles qui sous-tendent ces processus cognitifs, notamment celles sous-tendues par le CPF (Kuo & Nitsche, 2015).

En effet, un grand nombre d'études ont permis d'établir le rôle du CPF dans des fonctions cérébrales précises, à partir de données de neuroimagerie qui suggéraient l'implication de cette région dans ces processus. C'est probablement la mémoire de travail, permettant de stocker et manipuler des informations pendant une courte durée, qui a le plus été étudié dans ce contexte. Son étude est particulièrement pertinente pour les troubles mentaux puisqu'elle est perturbée dans un grand nombre d'entre eux (Begemann et al., 2020). Une méta-analyse récente a identifié un effet significatif bénéfique de la stimulation par tDCS du CPF dorsolatéral gauche sur les performances de mémoire de travail (Wischniewski, Mantell & Opitz, 2021). Cette étude a notamment permis de souligner que c'est spécifiquement cette région cérébrale qui sous-tend cet effet bénéfique de la stimulation cérébrale, mettant alors en lumière une asymétrie hémisphérique dans cette fonction cognitive. Le CPF dorsolatéral gauche a aussi été

associé à l'impulsivité chez des adultes atteints de trouble de l'attention avec hyperréactivité, mais cette fois-ci à la suite d'une stimulation cathodale (Allenby et al., 2018). A l'inverse, le CPF dorsolatéral droit semble quant à lui impliqué dans des processus de prise de décision, mis en évidence par une diminution des comportements de prise de risque chez des participants sains induite par une stimulation anodale (Fecteau et al., 2007). Le contrôle inhibiteur est aussi soutenu par le CPF dorsolatéral droit. Sa stimulation dans la population générale améliore l'inhibition de la réponse dans des tâches évaluant la capacité d'une personne à retenir une action (*stop-signal task* ou *go/no go task*) (Chen et al., 2021). Cette amélioration est retrouvée dans des populations cliniques, comme chez des personnes étant atteintes d'obésité (Stinson et al., 2022), ou encore dans le cadre d'envie compulsive de diverses substances où la stimulation du CPF dorsolatéral diminue ce comportement (Jansen et al., 2013). L'importance de cette région cérébrale dans des mécanismes attentionnels ont aussi été souligné par des études de stimulation chez des patients atteints de schizophrénie (Hyde et al., 2022) ou d'autres troubles neurologiques (Begemann et al., 2020). Ainsi, la tDCS permet de déterminer avec précision le rôle d'une région cérébrale dans un mécanisme cognitif. Par exemple, la neuroimagerie avait suggéré l'implication du CPF dans le circuit de l'apprentissage, mais c'est la stimulation qui a permis d'identifier spécifiquement le CPF dorsolatéral comme facilitant les capacités d'apprentissage, alors que la stimulation d'autres régions n'induisant pas de modification de ces performances (Overman et al., 2023). De plus, les effets de la tDCS rapportés sur certaines fonctions cognitives sont dépendants de la polarité du courant électrique, et donc du placement des électrodes de stimulation (Ladeira et al., 2011 ; Zaehle et al., 2011).

Ainsi, les fonctions cognitives de haut-niveau sont effectivement sous-tendues par le CPF. Nous l'avons vu, la réponse au stress fait intervenir un grand nombre de structures, périphériques et cérébrales. Les études chez l'animal et de neuroimagerie suggèrent l'implication du CPF aussi dans la régulation de cette réponse au stress. Néanmoins, il existe à ce jour que peu d'éléments nous permettant d'établir un réel lien de causalité entre ces éléments. De plus, il a été suggéré que l'efficacité de la stimulation du CPF dorsolatéral chez des patients ayant divers troubles cliniques pourrait résulter de son impact sur l'axe HHS (Brunelin & Fecteau, 2015). Dans ce contexte, la tDCS pourrait permettre de mieux caractériser le rôle de cette région cérébrale dans la régulation de la réponse au stress chez l'humain.

Objectifs

Dans notre contexte contemporain responsable de la confrontation de plus en plus fréquente et prolongée à des situations de stress, la caractérisation du rôle du cortex préfrontal (CPF) dans la réponse au stress dans le continuum psychotique est primordiale. Il s'agit en effet d'une région qui pourrait sous-tendre des mécanismes d'inhibition de la réponse au stress, comme le suggèrent des études chez l'animal et des données de neuroimagerie. Néanmoins, des altérations progressives ont été identifiées dans cette région tout au long du continuum psychotique, en parallèle de dysfonctionnements de la réactivité au stress chez les patients mais aussi les personnes à risque clinique ou génétique de développer la maladie. Investiguer cette réponse au stress dans le continuum pourrait donner lieu à l'identification d'étapes clés de la physiopathologie de la schizophrénie, dans laquelle le stress joue un rôle central.

La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) se révèle être un moyen innovant de choix pour l'étude des mécanismes cérébraux. De nombreuses études mettent déjà en lumière son intérêt dans la caractérisation de mécanismes cognitifs mais aussi dans l'établissement de traitement novateur pour diverses pathologies. La tDCS pourrait alors être utilisée comme outil modulateur de l'activité du CPF dans le cadre d'expérimentation étudiant la réponse au stress dans différentes populations.

En conséquence, l'objectif de ce travail de thèse est de comprendre le rôle du CPF dans la régulation de la réponse au stress dans le cadre de la physiopathologie de la schizophrénie. Nous utiliserons la stimulation cérébrale non invasive pour déterminer l'implication de cette région dans la réactivité de l'axe HHS, tout d'abord dans la population générale (**objectif 1**), puis dans une population à risque de développer la schizophrénie : les frères et sœurs de patients (**objectif 2**). Enfin, nous nous efforcerons de caractériser les altérations de la réponse intracellulaire au stress qui peuvent être observées chez les patients atteints de schizophrénie, notamment au niveau du CPF (**objectif 3**), puisqu'ils pourraient être responsables des dysfonctionnements périphériques déjà observés.

1. Objectif 1 : Établir le cortex préfrontal comme région inhibitrice de la réponse au stress

Nous commencerons par effectuer un état des lieux des effets de la stimulation du CPF sur la réponse au stress dans différentes populations (**Étude 1**). Cette étude a pour objectif de déterminer si le CPF est en effet responsable d'une inhibition de la réponse au stress, comme le suggèrent jusque-là les études portant sur le modèle animal.

2. Objectif 2 : Étudier l'impact de la modulation de l'activité du cortex préfrontal dans la régulation de la réponse au stress dans une population vulnérable à la schizophrénie

Dans un second temps, nous étudierons ce mécanisme de régulation par le CPF chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie (**Étude 2**). Pour ce faire, nous développerons une étude contrôlée randomisée dans laquelle les participants recevront une séance de tDCS en regard de cette région cérébrale en parallèle de l'induction d'un stress standardisé. Nous évaluerons la réponse périphérique au stress ainsi que des mécanismes cognitifs associés.

3. Objectif 3 : Caractériser les altérations intracellulaires de la réponse au stress chez des patients atteints de schizophrénie

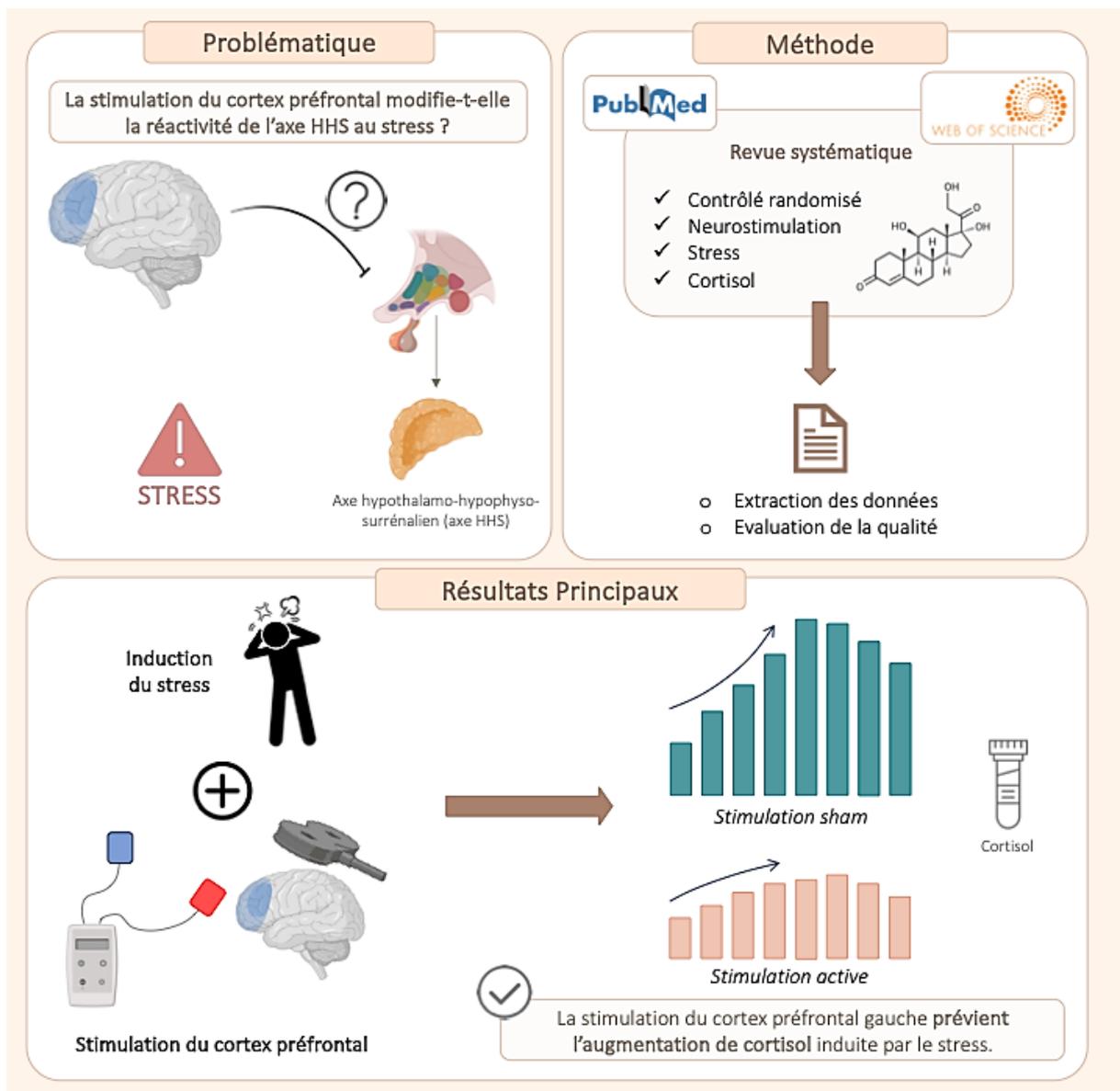
Enfin, nous comparerons l'expression de gènes primordiaux pour la réponse cellulaire au stress, impliqués dans la voie de signalisation des récepteurs aux glucocorticoïdes, dans différents tissus chez des patients en comparaison à une population contrôle (**Étude 3**). Un intérêt particulier sera porté sur les altérations observées au niveau du CPF.

Partie II
Partie Expérimentale

Chapitre 4 : Établir le Cortex Préfrontal comme Région Inhibitrice de la Réponse au Stress

Étude 1 :

La stimulation non invasive du cortex préfrontal prévient-elle de la libération du cortisol induite par le stress ?



1. Introduction

L'exposition à des situations stressantes fait partie de notre vie quotidienne mais lorsqu'elle se fait de manière répétée ou trop intense, elle peut avoir de lourdes conséquences pour notre santé mentale. La réponse physiologique face à un facteur de stress se traduit par l'activation de deux systèmes effecteurs bien identifiés : le SNS et l'axe HHS. Ils seront respectivement responsables de la libération de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et de glucocorticoïdes (corticostérone chez le rongeur, cortisol chez l'humain) dans la circulation systémique (Joëls, 2018). La régulation de la réponse au stress fait intervenir des boucles de rétrocontrôle inhibitrices afin de garantir une réponse adaptée à l'environnement et limitée dans le temps. Le CPF semble impliqué dans ces mécanismes de régulation, permis notamment par une forte densité de GR. C'est l'étude influente de Diorio et collègues (1993) qui a la première mis en évidence qu'une lésion du CPF médian chez le rat entraînait une libération augmentée d'ACTH et de corticostérone à la suite d'un stress lié à une contention, alors qu'un implant de corticostérone dans cette région atténuait cette libération. Ces effets semblaient être spécifique du stress de contention : les auteurs suggéraient alors déjà que le CPF soit impliqué dans des processus de gestion du stress de haut niveau nécessitant l'évaluation de stratégies d'adaptation, comme c'est le cas pour des facteurs de stress psychogéniques mais non pas pour des facteurs de stress purement physiologiques. Depuis, des études chez l'humain ont montré que l'activité du CPF était altérée lors d'un stress aigu (Lynall et al., 2010), et plus lourdement à la suite de stress chronique (Radley et al., 2015). Néanmoins, l'établissement du rôle de cette région dans les mécanismes de régulation chez l'humain ne peut pas être inférée à partir de ces résultats et nécessite l'évaluation causale d'une altération de l'activité du CPF sur la réponse au stress.

Une réponse au stress anormale ou exacerbée est associée à un grand nombre de pathologies comme les maladies cardiovasculaires, les troubles de stress post-traumatiques ou encore la dépression (Chrousos, 2009). Le stress joue notamment un rôle central dans la progression des altérations neurophysiologiques responsables de la déclaration de la schizophrénie mais aussi de l'aggravation des symptômes (Pruessner et al., 2017). On retrouve d'ailleurs une corrélation positive entre les niveaux de cortisol et les symptômes mesurés après un an dans des populations à risque clinique (Chaumette et al., 2016), suggérant que des taux élevés de cortisol pourraient être un facteur précipitant l'apparition de la maladie. Il paraît

donc essentiel de trouver des moyens pour réguler cette réponse au stress dans les populations à risque de développer la schizophrénie.

Une manière de parvenir à diminuer la réponse au stress dans ces populations pourrait être d'améliorer le contrôle inhibiteur sur l'axe HHS, par exemple en stimulant l'activité de régions impliquées dans ces mécanismes de régulation. Le CPF semble être une cible de choix puisque qu'elle s'avère être la structure induisant le plus fort contrôle inhibiteur durant l'exposition à des facteurs de stress psychogéniques (Sullivan & Gratton, 2002). De plus, l'activité de cette structure peut facilement être modulée à l'aide de NIBS. A ce jour, deux types de NIBS sont principalement utilisés dans l'étude de mécanismes cérébraux chez l'humain : la tDCS et la TMS. Ces outils permettent de stimuler l'activité de régions cérébrales corticales (Kim et al., 2014 ; Kwon & Jang, 2011 ; Bestmann et al., 2004 ; Baudewig, Nitsche et al., 2001 ; Baudewig, Siebner et al., 2001 ; Bohning et al., 1998) et montrent déjà des résultats prometteurs dans l'amélioration de symptômes de nombreuses pathologies (Fregni et al., 2021 ; Lefaucheur et al., 2020). Il a d'ailleurs été suggéré que ces améliorations pourraient résulter de l'impact de la stimulation sur l'axe HHS, impliqué dans la physiopathologie de la majorité de ces pathologies (Brunelin & Fecteau, 2015). Quelques résultats ont mis en évidence que la stimulation du CPF permettait de diminuer les niveaux basaux de cortisol chez des sujets sains (Brunoni et al., 2013) et chez des patients atteints de dépression (Baeken et al., 2009). Néanmoins, l'impact de cette intervention sur la réactivité à une situation de stress reste encore à déterminer.

Afin d'évaluer si la stimulation du CPF pourrait en effet permettre de moduler la réponse au stress chez l'humain, nous avons mené une revue systématique de la littérature rapportant l'utilisation de NIBS lors de l'induction d'un stress. Nous avons choisi d'intégrer dans cette revue les articles utilisant le cortisol comme mesure du stress, marqueur de référence de l'activité de l'axe HHS, et évaluant l'influence de la stimulation du CPF sur une session unique d'induction du stress afin de déterminer dans un premier temps si un effet aigu est possible.

2. Principaux résultats

La recherche systématique a mené à l'inclusion de 15 études proposant d'évaluer les variations de cortisol induite par l'induction d'un stress et l'influence d'une session de

stimulation du CPF sur ce paramètre en comparant un groupe ayant reçu une stimulation active à un groupe ayant reçu une stimulation sham. Ces études incluaient majoritairement des participants sains, à l'exception de deux articles rapportant des résultats chez des patients atteints de troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale et boulimie). Toutes les études ciblaient le CPF droit ou gauche, en utilisant la tDCS dans sept des articles ou la TMS délivrée de manière répétée (rTMS) dans les huit articles restants. Enfin, à l'exception d'un protocole, l'induction du stress était réalisée grâce à une exposition à des facteurs de stress psychogéniques comme des problèmes arithmétiques ou la préparation d'un discours face à des examinateurs peu compatissants et autoritaires.

Aucune augmentation de cortisol à la suite de l'exposition aux épreuves de stress n'a été observé dans trois articles, dont ceux s'intéressant à la réponse au stress chez des patients atteints de troubles du comportement alimentaire. Les résultats qui suivent n'ont donc pas pu être généralisés à d'autres populations qu'une population contrôle.

Parmi les douze articles rapportant l'augmentation attendue de cortisol induite par un stress, une différence significative entre les groupes actif et sham au niveau de cette augmentation a été observée dans sept études. Celles-ci ciblent toutes le CPF dorsolatéral gauche, à l'exception d'une ciblant le CPF médian droit, et délivrent toutes la stimulation avant ou pendant l'induction du stress. Dans les protocoles utilisant des NIBS censées augmenter l'activité de la région ciblée (tDCS anodale ou rTMS haute-fréquence), on observe une moindre augmentation de la libération de cortisol, tandis que pour les articles utilisant une NIBS censée inhiber l'activité du CPF (stimulation thêta-burst continue, cTBS, protocole spécifique de rTMS), la libération de cortisol est exacerbée (Figure 10).

Cinq articles n'ont pas rapporté de différence entre les groupes concernant les variations de cortisol induites par un stress. Parmi eux, trois études ont délivré la stimulation après avoir soumis les participants au stress, suggérant l'importance de la temporalité de l'application de la stimulation. De plus, la seule étude ayant induit un stress par l'injection d'un composé chimique (cholecystokinine tétra-peptide, CCK-4), constituant donc un facteur de stress physique et non psychogénique, n'a pas observé d'effet de la stimulation du CPF. Enfin, le dernier article délivrait une stimulation par tDCS du CPF dorsolatéral droit pendant que les participants étaient soumis à un stress psychosocial. Ce protocole se démarque des autres par

la durée de la stimulation, alors de quinze minutes tandis que les autres protocoles de tDCS appliquaient la stimulation pendant vingt à trente minutes. Néanmoins, bien que les auteurs ne rapportent pas d'effet de la stimulation sur la libération de cortisol, ils observent un effet sur la fréquence cardiaque, un marqueur de la réactivité du SNS au stress.

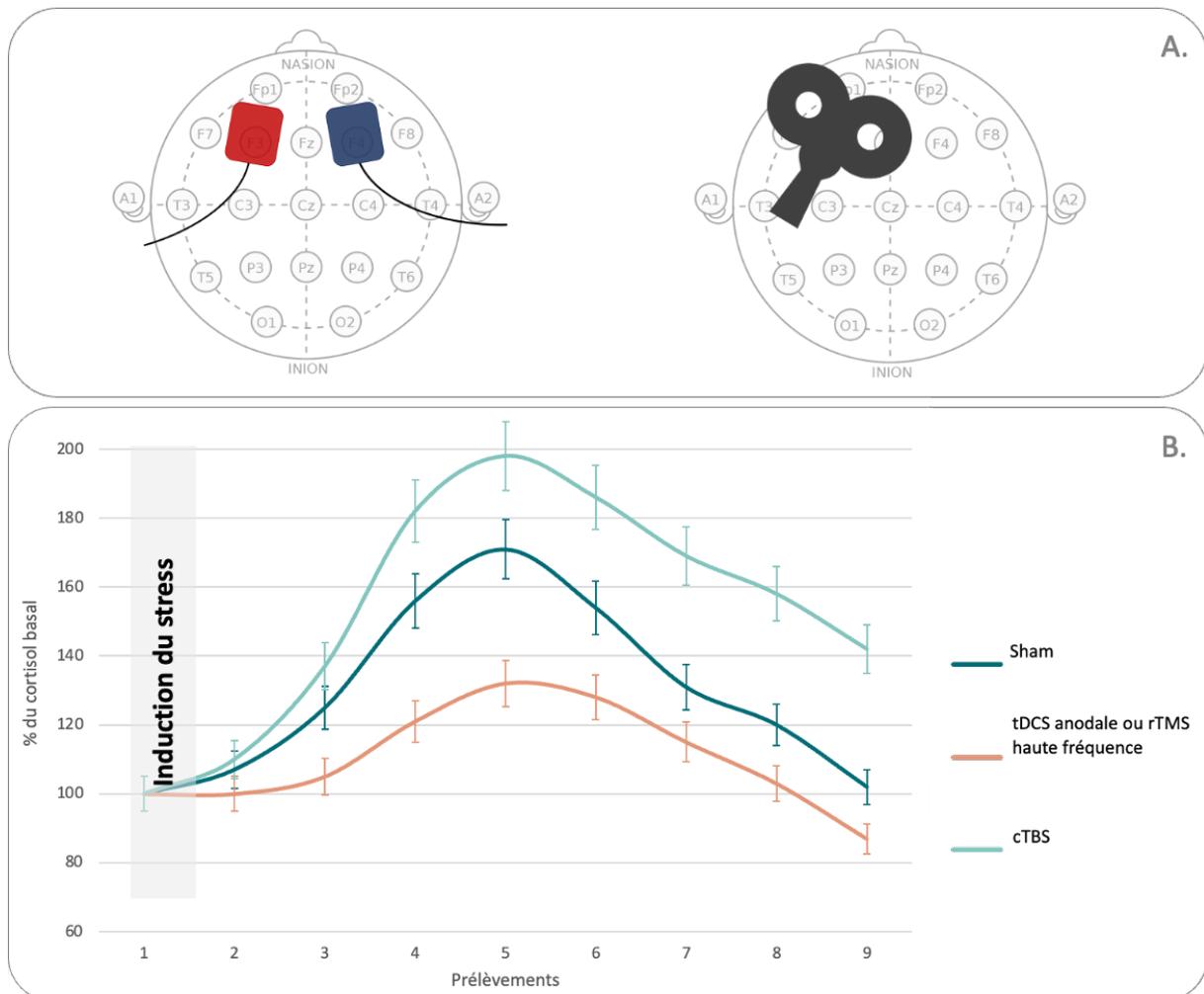


Figure 10. Impact de la stimulation cérébrale non-invasive sur la libération de cortisol induite par un stress. (A) Placement optimal des électrodes de tDCS ou de la bobine de TMS en regard du cortex préfrontal dorsolatéral gauche pour prévenir les effets du stress sur la libération de cortisol. **(B)** La stimulation active du cortex préfrontal dorsolatéral gauche délivrée par un outil censé favoriser son activité (tDCS anodale ou rTMS haute fréquence) prévient l'augmentation des concentrations de cortisol induite par un stress en comparaison à une stimulation sham. À l'inverse, sa stimulation par un outil censé inhiber son activité (cTBS) favorise la libération de cortisol.

cTBS, stimulation thêta-burst continue ; rTMS, TMS délivrée de manière répétée ; tDCS, stimulation transcrânienne à courant continu ; TMS, stimulation transcrânienne magnétique.

3. Article

Article publié dans *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* (2023) :
« Can a single session of noninvasive brain stimulation applied over the prefrontal cortex prevent stress-induced cortisol release? »

Auteurs : Philippe Vignaud¹, Ondine Adam¹, Ulrich Palm, Chris Baeken, Nathalie Prieto, Emmanuel Poulet, Jérôme Brunelin

¹PV et OA ont également contribué à l'article et partagent la place de premier auteur

ABSTRACT

Introduction: A better understanding of how the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis can be externally regulated is of major importance, especially because hyperreactivity to stress has been proposed as a key factor in the onset and maintenance of many psychiatric conditions. Over the past decades, numerous studies have investigated whether non-invasive brain stimulation (NIBS) can regulate HPA axis reactivity in acute stress situations. As the current results did not allow us to draw clear conclusions, we decided to conduct a systematic review of the literature investigating the effect of a single NIBS session on stress-induced cortisol release.

Methods: We searched MEDLINE and Web Of Science for articles indexed through December 2021. Among the 1,246 articles identified, 15 fulfilled our inclusion criteria with a quality estimated between 52 and 93%.

Results: Of the different NIBS used and targeted brain regions, stimulating the left dorsolateral prefrontal cortex, with either high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation or anodal transcranial direct current stimulation, seems to be the most appropriate for reducing cortisol release in acute stress situations.

Conclusions: Despite the heterogeneity of the stimulation parameters, the characteristics of participants, the modalities of cortisol collection, the timing of the NIBS session in relation to the stressor exposure, and methodological considerations, stimulating the left dorsolateral prefrontal cortex can be efficient in modulating stress-induced cortisol release.

3.1. Introduction

Stress is a ubiquitous experience in human beings that alters homeostasis. Acute stress induces physiological and psychological changes enabling individuals to face a novel challenging situation. Thereafter, the stress reaction progressively decreases as soon as the threat has been overcome. Although including feelings of distress and negative emotions, stress is generally a positive phenomenon leading to an adaptive reaction to the environment. However, the adaptive function of stress may get impaired when it arises too frequently (because of stress factors occurring very repeatedly) or too intensively (for example after a potential traumatic event occurred). In both cases, the stress response may become either inappropriate or not turn off although the stress trigger is over (McEwen, 1998). An abnormal and exacerbated response to stress has been associated with the onset and relapse of psychiatric symptoms and recurrency in many psychiatric conditions such as major depressive disorder, anxiety disorders, and psychosis (Tafet and Nemerof, 2016; Wingenfeld and Wolfe, 2015; Zorn et al., 2017).

At the physiological level, the sympathetic nervous system and the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis are core elements in the response to stress. The activation of the sympathetic nervous system leads to the release of catecholamines, which are especially responsible for increased heart rate and vasoconstriction, thus allowing the “flight-or-fight response” (Ulrich-Lai and Herman, 2009). The activation of the HPA axis leads to the final secretion of glucocorticoids, cortisol in humans, by the adrenal gland. The HPA axis is a dense network of interactions and bilateral loops of negative feedback between the frontal cortex, the hypothalamus, the pituitary gland, and the adrenal gland. The HPA axis is also influenced by specific neurohormones, neuromodulators, and neurotransmitters (e.g., glutamate, gamma-aminobutyric acid, dopamine, serotonin, and noradrenaline). In addition, cortisol can affect its own secretion through a negative feedback system and can influence cerebral activity, particularly in regions with a dense presence of glucocorticoid receptors such as the frontal cortex (De Kloet et al., 2005; Lupien et al., 2009).

Moreover, acute stress will also induce the shift from a state of cognitive control to a state of alertness. Thus, it influences major executive functions, such as working memory, flexibility, and inhibition (Taverniers et al., 2010; Plessow et al., 2012; Duan et al., 2019). Notably, it is well known that the prefrontal cortex (PFC) plays a key role in these executive functions. On

the one hand, the executive functions are affected by stress, and on the other hand, their regulation is necessary to provide an appropriate response to stress. Thus, the PFC was reported to play a crucial role in the initiation and regulation of the response to stress (Arnsten, 2015; Radley et al., 2015). When stress occurs in an inappropriate way, i.e., too frequently or too intensively, the ability of the PFC to regulate stress may get depleted and PFC structures and functions can get altered (McEwen and Morrison, 2013; Arnsten, 2015; Shields et al., 2016). In addition, a modulatory role of the PFC on the HPA axis was reported, either stimulating or inhibiting, depending on which part of the PFC is involved (Radley et al., 2006; Ulrich-Lai and Herman, 2009). Specifically, different subparts of the PFC have been involved in the stress response. Animal studies have highlighted a causal role of the median PFC in inhibiting the HPA axis reactivity (Diorio et al., 1993; Radley et al., 2006), which exhibits dorso-ventral distinctions regarding chronic stress-induced damages (Lee et al., 2011). In addition, the median PFC and the DLPFC project to a different part of the striatum (Haber and Knutson, 2010), partly responsible for the catecholamines release observed during stressful situation. The modulatory role of the PFC on the HPA axis may also be supported by connections with the amygdala (Ray and Zald, 2012), which plays a central role in stress response initiation notably through its noradrenergic afferences, as well as connections with the hippocampus (Godsil et al., 2013), an inhibitory structure of the HPA axis (Ulrich-Lai and Herman, 2009). Abnormal reactivity of the pathway including the PFC, the amygdala, and the hippocampus has been involved in the pathophysiology and the treatment of several psychiatric conditions including acute stress disorder and post-traumatic stress disorder (Yabuki and Fukunaga, 2019). Therefore, improving the regulatory function of the PFC may be a relevant way to regulate the stress reaction more appropriately, leading to decreases in cortisol secretion in acute stress situations (Brunelin and Fecteau, 2015).

Non-invasive brain stimulation (NIBS) methods can modulate the activity of the targeted and interconnected cortical brain areas non-invasively (Dayan et al., 2013; Keeser et al., 2011). Currently, two main NIBS techniques are widely used for both research and clinical purposes: transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). With TMS, a coil of stimulation is applied over the scalp of a participant, delivering a magnetic pulse that can induce action potentials in the neurons of the stimulated area by increasing membrane potential beyond the action potential threshold. Using it repeatedly, (r)TMS results in either an increase or a decrease of the cortical excitability of the stimulated region

depending on the stimulation frequency. High-frequency rTMS (HF-rTMS; frequency ≥ 5 Hz) classically increases the cortical excitability whereas low-frequency rTMS (LF-rTMS; frequency ≤ 1 Hz) classically decreases the cortical excitability (Fitzgerald et al., 2006). A variant of rTMS, called theta burst stimulation (TBS), used a specific form of train with three 50 Hz pulses repeated every 200 ms, corresponding to the theta frequency (5Hz). When the pulses are delivered in an intermittent way, classically with 8s pauses between the trains, namely intermittent theta burst stimulation (iTBS), cortical excitability generally increases. In contrast, when the pulses are delivered continuously, most often for 40 s, namely continuous theta burst stimulation (cTBS), cortical excitability generally decreases (Huang et al., 2005). With tDCS, a weak electrical current (up to 4 mA) is delivered between two electrodes, one anode and one cathode, which are applied over the scalp. tDCS may work by altering the neuronal resting membrane potential. Anodal tDCS generally increases resting membrane potential and thus increases cortical excitability and plasticity whereas cathodal tDCS generally decreases it (Nitsche and Paulus, 2000). For both techniques, the effect is not limited to the stimulated area but can spread to other brain regions that are interconnected with the stimulated area along the cortico-cortical network dynamics (Dayan et al., 2013). Moreover, as observed with HF-rTMS (Strafella et al., 2001), anodal stimulation of the DLPFC can also impact cortico-subcortical loops by inducing dopamine release in the striatum (Fonteneau et al., 2018), a catecholamine involved in the acute stress-induced modulation of the PFC activity (Arnsten, 2015). Both tDCS and rTMS devices allow setting up sham conditions. Because of the key role of the PFC in the response to stress regulation and its privileged accessibility for NIBS, numerous studies have investigated the effects of NIBS applied over the PFC on the biological and cognitive consequences of stress. Although a recent meta-analysis reported a significant beneficial effect of NIBS on stress-related emotional reactivity in healthy volunteers (Smits et al., 2020), little is known about the effects of NIBS on the reactivity of the HPA axis to stress. Overall, it can be assumed that NIBS applied to the PFC could influence the reactivity of the HPA axis in acute stress situations. However, the optimal parameters to be delivered remain unclear regarding the type of NIBS, the timing of the NIBS session in relation to the stressor exposure, and the stimulation parameters (for rTMS: stimulation frequency, total number of pulses; for tDCS: stimulation intensity, polarity of electrodes, number and spacing of stimulations).

Consequently, here, we conducted a systematic review of randomized sham-controlled studies investigating the effect of a single NIBS session on the HPA cortisol reactivity to a stress measured by cortisol release. The objective of this review is therefore to perform a systematic inventory of studies investigating whether the cortisol release is affected by a single application of NIBS and to determine which experimental parameters are the most appropriate to expect the NIBS to modulate the reactivity to induced acute stress.

3.2. Material and Methods

We performed a systematic review following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Page et al., 2021). The protocol was preregistered with PROSPERO (CRD42021258756) on 2021, July, 11th.

3.2.1. Eligibility

The inclusion criteria were as follows: i) full-length original articles published in the English language in peer-reviewed journals; ii) randomized sham-controlled trials; iii) use of an experimental acute stress procedure; iv) use of a single session of NIBS; v) measure of cortisol (either in saliva or blood) at least once before and after the stress task and the NIBS session. There were no age restrictions to inclusion; healthy participants and those with a psychiatric condition could be included.

Studies were excluded from the qualitative synthesis when the following criteria were identified: i) comments, index, protocol designs, open-label, case reports, review, meta-analysis, letter to editors; ii) full-text not available; iii) studies delivering more than one NIBS session.

3.2.2. Research strategy

We conducted a systematic search in the PubMed and Web of science databases until December 2021 using the following MESH words with no limitation of date: cortisol AND (("transcranial direct current stimulation") OR "iTBS" OR "tDCS" OR ("transcranial magnetic stimulation") OR "TMS" OR ("non invasive brain stimulation") OR "tACS "OR

"neuromodulation" or "TBS" or ("theta burst stimulation")). We also examined the citation lists of the identified publications for additional studies and used the related articles function of the PubMed database for other relevant sources of data. Two investigators (PV and OA) independently screened the title, abstract and key words of each reference identified by the search and applied the inclusion and exclusion criteria. For each potentially eligible reference, the same procedure was applied to the full-text articles. Discrepancies between the reviewers were resolved through discussion with a third investigator (JB).

3.2.3. Data extraction

Two investigators (PV and OA) independently extracted the following data: i) demographic data (number of participants, age, sex, level of education, handedness); ii) clinical characteristics of participants (healthy participants or patients with a psychiatric condition, and if applicable illness duration); iii) experimental design (cross-over or parallel arms); iv) characteristics of the stress task (type of stressor, duration); v) type of NIBS applied (rTMS or tDCS) and stimulation parameters; vi) timing of the NIBS session in relation with the stress exposure (before, during or after the stress task); vii) time of day when the experimental design was executed (mornings, evenings) to control for circadian cortisol variations.

In studies that used rTMS, the following stimulation parameters were extracted: targeted cortical area, stimulation intensity, stimulation duration, total number of pulses. When tDCS was delivered, the following stimulation parameters were extracted: position of both electrodes, size of electrodes, current intensity, and stimulation duration.

3.2.4. Quality assessment

The quality of each study was assessed with the QualSyst checklist for assessing the quality of quantitative studies. The QualSyst checklist has proven to have high reliability (Kmet et al., 2004). The checklist consists of 14 questions investigating the study design, the blinding, the analytic methods, and the report of methodological information and results. Each question can result in a score of 2 when the study meets the criterion, a score of 1 for a partial response, and 0 if the criterion is not met. A not applicable (NA) response to some criterion is also possible when the study design of the original publication does not allow for the criterion to

be met. A summary score is calculated for each study by summing the obtained total score and dividing it by the total possible score taking into account the number of NA responses. Two investigators (PV, OA) independently assessed and calculated a score for each included study. Scores of both investigators were then averaged. In case of discrepancies (i.e., if the difference between the QualSyst scores of both investigators was larger than 10% of the max score), these were solved with the intervention of a third party (JB). A QualSyst score > 0.80 was interpreted as strong quality, 0.65–0.79 as good quality, 0.55–0.64 as adequate quality, and < 0.55 as poor methodological quality (Kmet et al., 2004).

3.3. Results

3.3.1. Search results and eligibility

As shown in Figure 1, 246 articles were identified on the databases and 23 full-text articles were assessed after exclusion of duplicates and exclusion based on the abstract. Among the 23 full-text articles read, 8 articles were excluded. Finally, 15 articles that met all our inclusion criteria were retained.

3.3.2. Quality assessment

The overall methodological quality of the 15 retrieved articles was estimated between 0.52 and 0.93 (with possible scores ranging from 0.0 to 1.0). The mean and median methodological quality scores were 0.75. The study of Schulreich and Schwabe (2021) had the highest methodological quality (0.93), while the study of Zwanzger and colleagues (2007) got the weakest score (0.52). Among all the included studies, only 2 reached a QualSyst score lower than 0.65 (Table 1).

3.3.3. Qualitative synthesis

A large heterogeneity regarding the type of NIBS was observed between the 15 included studies. Despite considerable heterogeneity in stimulation parameters, all studies stimulated the PFC. Therefore, we sorted studies into 2 groups depending on the NIBS method: i) a group

of 8 studies where the participants received rTMS. This group was then separated into two subgroups based on rTMS parameters, a subgroup of 5 studies using conventional rTMS parameters and a subgroup of 3 studies using theta burst stimulation (TBS); ii) a group of 7 studies where the participants received tDCS. Studies from this group were then divided into 2 subgroups depending on the montage of the electrodes (anode over the left DLPFC coupled with cathode over the right DLPFC versus other montages). We also observed a large heterogeneity regarding the type of stress task.

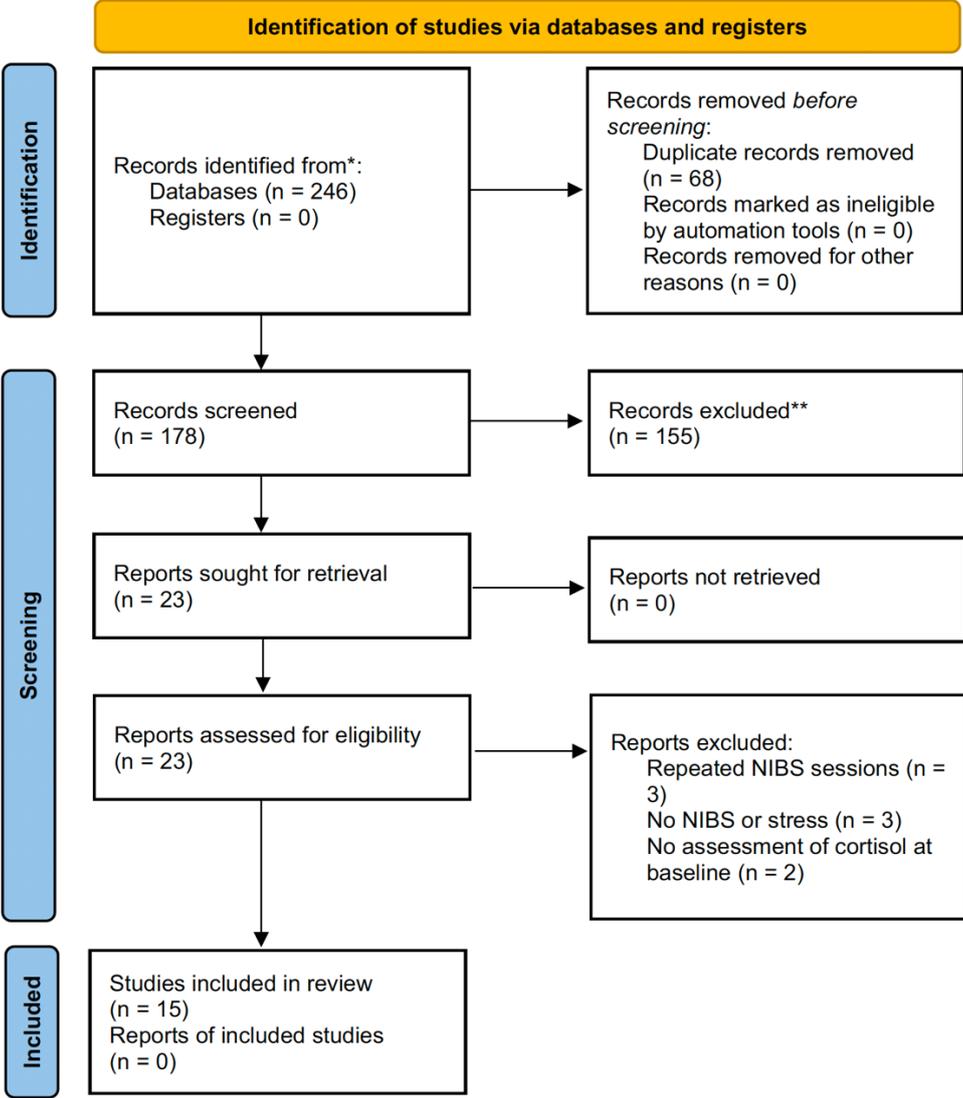


Fig. 1. PRISMA 2020 flow diagram. *Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers). **If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools. *From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Authors	QualSyst Score (from 0.0 to 1.0)	Methodology Quality
Zwanzger et al., 2007	0.52	Poor
Claudino et al., 2011	0.61	Adequate
Antal et al., 2014	0.70	Good
Baeken et al., 2014	0.71	Good
Sarkar et al., 2014	0.68	Good
Bogdanov and Schwabe, 2016	0.88	Strong
McClelland et al., 2016	0.75	Good
Pulopulos et al., 2019	0.75	Good
Carnevali et al., 2020	0.86	Strong
De Witte et al., 2020	0.70	Good
Mehrsafar et al., 2020	0.73	Good
Pulopulos et al., 2020	0.79	Good
Brunelin and Fecteau, 2021	0.89	Strong
Era et al., 2021	0.77	Good
Schulreich and Schwabe, 2021	0.93	Strong

Table 1. Quality assessment of the included studies with the QualSyst method

Methodological quality: strong > 0.8; good 0.65–0.79; adequate 0.55–0.64; poor < 0.55.

- Studies where the participants received rTMS

All the retrieved studies targeted the left DLPFC except one that targeted the right DLPFC. Five studies used conventional rTMS parameters: four used HF-rTMS over the left DLPFC (Baeken et al., 2014; Pulopulos et al., 2020; Claudino et al., 2011; McClelland et al., 2016), and one used LF-rTMS over the right DLPFC (Zwanzger et al., 2007). All the HF-rTMS studies delivered stimulation at 110% of the intensity of the resting motor threshold (RMT) of each participant, 2 of them with a frequency of 10 Hz (Claudino et al., 2011; McClelland et al., 2016) and the 2 others with a 20 Hz frequency (Baeken et al., 2014; Pulopulos et al., 2020). The study using LF-1 Hz-rTMS delivered the stimulation at 120% RMT (Zwanzger et al., 2007). Three studies used TBS parameters, either iTBS (Pulopulos et al., 2019; De Witte et al., 2020) delivered at 110% RMT with a total number of pulses of 1620 pulses, or cTBS (Era et al., 2021) delivered at 40% of the maximal stimulator device power (300 pulses/session). The stimulation parameters are summarized in Table 2.

Authors	NIBS	Target area	Session duration (min)	Total number of pulses	Condition	Intensity	Frequency (Hz)
Zwanzger et al., 2007	LF-rTMS	right DLPFC	30	1800 NA	active sham	120% RMT 20% RMT	1 1
Baeken et al., 2014	HF-rTMS	left DLPFC	7.66	1560 NA	active sham	110% RMT NA	20 NA
Claudino et al., 2011	HF-rTMS	left DLPFC	20	1000 NA	active sham	110% RMT	10
McClelland et al., 2016	HF-rTMS	left DLPFC	20	1000 NA	active sham	110% RMT	10
Pulopulos et al., 2020	HF-rTMS	left DLPFC	9.13	1600 NA	active sham	110%RMT	20
Pulopulos et al., 2019	iTBS	left DLPFC	7.1	1620 NA	active sham	110%RMT	50 Hz. Burst frequency 5 Hz
De Witte et al., 2020	iTBS	left DLPFC	7.1	1620 NA 300	active sham active	110% RMT	50 Hz. Burst frequency 5 Hz
Era et al., 2021	cTBS	left DLPFC left vPM	0.33	NA 300	passive control active control	40% of the maximal power	50 Hz. Burst frequency 5 Hz

Table 2. Stimulation parameters of rTMS studies

cTBS, continuous Theta Burst Stimulation; DLPFC, Dorso-Lateral Pre-Frontal Cortex; HF-rTMS, High-Frequency repeated Transcranial Magnetic Stimulation; iTBS, intermittent Theta Burst Stimulation; LF-rTMS, Low-Frequency repeated Transcranial Magnetic Stimulation; RMT, Rest Motor Threshold; vPM, ventral Pre-Motor cortex.

Studies where the participants received conventional rTMS

In a first study (Baeken et al., 2014), healthy volunteers received a single session of either active or sham HF-rTMS over the left DLPFC just before being stressed using a psychological stress task (the Critical Feedback Test, CFT). The authors did not find any significant difference between the sham and the active rTMS condition regarding the whole cortisol secretion (measured by area under curve (AUC) with respect to ground - AUCg). However, they reported a lower reactivity of the HPA axis in the active group as compared to the sham (measured by AUC with respect to increase - AUCi). In another study, the same group of authors proposed to deliver a single HF-rTMS session over the left DLPFC before another stress task (Pulopulos et al., 2020). They used a modified version of the Trier Social Stress Test (TSST), a stress task combining psychological and cognitive stress (Kirschbaum et al., 1993). In this study, the authors also reported a lower reactivity of the HPA axis (measured by AUCi) in the active group as compared to the sham group.

The 2 other studies that used HF-rTMS over the left DLPFC involved participants diagnosed with an eating disorder (Claudino et al., 2011; McClelland et al., 2016). In the first study (Claudino et al., 2011), a group of participants with bulimic disorder received a single session of either active or sham HF-rTMS after being exposed to the Food Challenge Task (FCT), a stress

task where patients were exposed to highly palatable food. The stress-induced salivary cortisol release was significantly lower in patients who received the active stimulation as compared to sham. Finally, no difference between active and sham rTMS was observed on stress-induced salivary cortisol release in patients with anorexia nervosa who received HF-rTMS after they were being exposed to the FCT (McClelland et al., 2016).

A last, rTMS study investigated the effect of a single LF-rTMS session over the right DLPFC delivered just before healthy volunteers were exposed to a panic attack, induced by cholecystinin-tetrapeptide challenge. No difference between active and sham groups were observed on stress-induced cortisol release (Zwanzger et al., 2007).

Studies where the participants received TBS

In a first study, the authors evaluated the effect of a single iTBS session over the left DLPFC delivered after healthy participants (females only) completed a modified version of the TSST (Pulopulos et al., 2019). They found no differences between active and sham groups in neither total cortisol secretion (i.e., AUC_G) nor cortisol response to stress (i.e., AUC_I). However, in this study, the authors observed that participants who received active stimulation during the first visit displayed a greater AUC_I than sham during the second visit as compared with participants who received sham at the first visit. The lack of effect of iTBS on cortisol secretion was corroborated by a second study, also applying iTBS over the left DLPFC in healthy females after they completed the TSST (De Witte et al., 2020).

In the study of Era and colleagues, cTBS was applied over the left DLPFC, between the 2 parts of the stress task consisting in a non-standardized rumination task. In this cross-over study, the healthy participants undergo 2 control conditions: active cTBS over the left ventral-premotor cortex (vPM, active control) and sham stimulation. The stress-induced cortisol release was higher when cTBS was applied over the left DLPFC as compared to vPM and sham (Era et al., 2021). These results are summarized in Table 3.

Authors	Design	Stress protocol (duration)	NIBS timing	Time of day	N subjects	Age (SD)	N female	N smoker	Main Results
Zwanzger et al., 2007	Cross Over	CCK4 (NA)	before stress	NR	11 HC	26.0 (1.0)	6	NR	No difference between active and sham AUCi: significant cortisol decrease with HF rTMS compared to sham AUCg: no difference between active and sham
Baeken et al., 2014	Cross Over	CFT (NR)	before stress	NR	30 HC	21.0 (2.8)	30	NR	
Claudino et al., 2011	Parallel Arms	FCT (NR)	after stress	p.m.	11 patients with bulimic disorder (active)	28,2 (9.2)	11	3	Significant cortisol decrease with HF rTMS compared to sham
					11 patients with bulimic disorder (sham)	28.9 (8.5)	11	3	
McClelland et al., 2016	Parallel Arms	FCT (2 min)	after stress	p.m.	21 patients with anorexia nervosa (active)	25.3 (6.9)	21	6	No difference between active and sham
					28 patients with anorexia nervosa (sham)	27.7 (9.9)	28	9	
Pulopulos et al., 2020	Parallel Arms	TSST (25 min)	before stress	p.m.	35 HC (active)	20.9 (2.9)	37	NA	AUCi: significant cortisol decrease with HF rTMS compared to sham
					38 HC (sham)	21.2 (2.3)	38		
Pulopulos et al., 2019	Cross Over	TSST (13 min)	after stress	p.m.	35 HC	23.6 (2.9)	35	NR	AUCg, AUCi No effect of iTBS on cortisol
De Witte et al., 2020	Cross Over	TSST (10 min)	after stress	p.m.	38 HC	23.5 (3.0)	38	NR	No significant effect of iTBS on salivary cortisol
Era et al., 2021	Cross Over	Rumination task (3 × 2 min)	between the 2 stress	NR	32 HC	22.2 (3.2)	16	14	Higher cortisol secretion in the active group

Table 3. Main results of rTMS studies

AUCg, Area Under the Curve with respect to the ground; *AUCi*, Area Under the Curve with respect to the increase; *CCK4*, CholeCystoKinin tetrapeptide; *CFT*, Critical Feedback Test; *FCT*, Challenge Food Task; *HC*, Healthy Controls; *HF-rTMS*, High-Frequency repeated Transcranial Magnetic Stimulation; *iTBS*, intermittent Theta Burst Stimulation; *LF-rTMS*, Low-Frequency repeated Transcranial Magnetic Stimulation; *NIBS*, Non Invasive Brain Stimulation; *TSST*, Trier Social Stress Test.

- Studies where the participants received a tDCS session

Among the 7 studies that delivered a single tDCS session, an electrode montage with the anode over the left DLPFC coupled with the cathode over the right DLPFC was applied in 4 studies (Sarkar et al., 2014; Mehrafsafar et al., 2020; Brunelin and Fecteau, 2021; Carnevali et al., 2020). One of them delivered a 1 mA stimulation for 30 min (Sarkar et al., 2014) while the 3 others delivered a 2 mA stimulation for 15 (Carnevali et al., 2020), 20 (Mehrafsafar et al., 2020) or 30 min (Brunelin and Fecteau, 2021). The 3 remaining studies proposed to deliver tDCS with other electrode montages described below (Antal et al., 2014; Bogdanov and Schwabe, 2016; Schulreich and Schwabe, 2021). One study targeted the right median PFC with the anode for 20 min at 1 mA (Antal et al., 2014). The others placed the anode over the right DLPFC and the cathode over the vertex, delivering a stimulation at 1 mA (Bogdanov and Schwabe, 2016; Schulreich and Schwabe, 2021). Stimulation parameters of tDCS studies are summarized in the Table 4.

Authors	Target areas (anode/cathode)	Electrode size (cm)	Session duration (min)	Intensity (mA)
Antal et al., 2014	F2-Fpz/O2-P4 or O2-P4/F2-Fpz	7 × 5	20	1
Sarkar et al., 2014	F3/F4	5 × 5	30	1
Bogdanov and Schwabe, 2016	F4/Cz or Cz/F4	F4 electrode, 5 × 5; Cz electrode, 10 × 10	NR	1.075
Carnevali et al., 2020	F3/F4	7 × 5	15	2
Mehrsafar et al., 2020	F3/F4 or F4/F3	5 × 5	20	2
Brunelin and Fecteau, 2021	F3/F4	25cm ² *	30	2
Schulreich and Schwabe, 2021	F4/Cz	Anode, 5 × 5; Cathode, 10 × 10	During the whole Belief-Updating task	1.075

Table 4. Stimulation parameters of tDCS studies

The positions of the electrodes were reported according to the 10-20 EEG system.

*Circular electrodes

Studies where the participants received bifrontal tDCS

In a first study stimulating bilaterally the DLPFC with the anode over the left one, Sarkar and colleagues reported that the effect of tDCS delivered during a stressful arithmetic decision task depends on the level of mathematical anxiety at baseline (Sarkar et al., 2014). Indeed, in participants with higher anxiety at baseline, there was a significant decrease of cortisol secretion in the active tDCS group as compared to the sham group whereas the opposite effect was reported in participants with lower anxiety (i.e., a significantly larger decrease in cortisol secretion in the sham group than in the active group).

In another study with the same electrode montage, a significantly lower stress-induced cortisol release was observed with active tDCS as compared to sham when tDCS was delivered during the stress task in healthy volunteers (Brunelin and Fecteau, 2021). In this study, the stress task was the Maastricht Acute Stress Test (MAST, Smeets et al., 2012), a task combining a physical stress (hand immersion trials in 8°C water) and cognitive task (arithmetic calculation under social pressure). Mehrsafar and colleagues (2020) also reported a significant effect of tDCS on the cortisol reactivity in elite athletes stimulated before an official competition. Here, salivary

cortisol was significantly decreased after the competition, as compared to sham. However, they observed no difference between active and sham tDCS with the reverse electrode montage (i.e., anode over the right DLPFC – cathode over the left DLPFC).

Finally, Carnevali and colleagues (2020) did not find any significant difference between active and sham tDCS on the stress-induced cortisol release by a modified version of the TSST when tDCS was delivered during the stress task.

Studies involving other tDCS montages

First, Schulreich and Schwabe (2021) tested the effect of tDCS with the anode over the right DLPFC coupled with the cathode over the vertex. tDCS was delivered after participants faced the Social Evaluated Cold Pressor Test (SECPT). In the SECPT, participants immerse a hand up to the wrist into ice water (0-2 °C) for 3 min (or until they get out of tolerance) while they are video-recorded and continuously monitored by a cold and non-reinforcing experimenter (Schwabe et al., 2008). They did not find any significant difference between active and sham conditions. Second, Bogdanov and Schwabe (2016) tested 2 different electrode montages (anode or cathode over the right DLPFC, respectively, with return electrode over the vertex) compared to a sham group. The tDCS session was delivered after the stress task (TSST). The authors did not report any difference between groups on cortisol release. In a last study developed by Antal and colleagues (2014) using a 3-arm parallel design (anodal, cathodal or sham stimulation of the right medial PFC with return electrode over the occipital region (O2-P4)), tDCS was delivered before the TSST in healthy participants. Cortisol secretion was found significantly lower in the anodal group than in the sham group and significantly lower in the anodal group than in the cathodal group. These results are summarized in table 5.

Authors	Design	Stress protocol (duration)	NIBS timing	Time of day	N subjects	Age (SD)	N female	N smoker	Main Results
Antal et al., 2014	Parallel Arms	TSST (10 min)	before stress	NR	60 HC (20 anodal, 20 cathodal, 20 sham)	25.0 (6.0)	0	NR	Polarity-dependent effect: cathodal tDCS increased cortisol response, anodal tDCS decreased it
Sarkar et al., 2014	Cross Over	Affective and arithmetic (NR)	During stress	All day	45 HC	NR	27	NR	Significant decrease of stress-induced cortisol secretion in the active but not sham tDCS group in the high anxiety group. An opposite effect was reported in the low anxiety group
Bogdanov and Schwabe, 2016	Parallel Arms	TSST (10 min)	After stress	p.m.	20 HC (anodal) 20 HC (cathodal) 20 HC (sham) 15 HC (active)	25.5 (0.3)	10 10 10	0	No significant differences between tDCS groups
Carnevali et al., 2020	Parallel Arms	TSST (10 min)	Before and during stress	All day	15 HC (sham)	23.4 (0.6) 23.7 (0.9)	0	6 8	No significant differences between tDCS groups
Mehrsafar et al., 2020	Cross Over	Official competition (60–75 min)	45 min before stress	p.m.	12 elite athletes	26.5 (2.3)	0	0	Significant decrease of stress-induced cortisol secretion in the active tDCS (compared to cathode and sham)
Brunelin and Fecteau, 2021	Parallel Arms	MAST (10 min)	During stress	a.m.	15 HC (active) 15 HC (sham)	24.2 (2.6) 28.2 (5.4)	8 7	2 3	Significant decrease of stress-induced cortisol secretion in the active tDCS as compared to sham group
Schulreich and Schwabe, 2021	Parallel Arms	SECPT (3 min max)	After stress	p.m.	46 HC	26.1 (5.1)*	23	0	No significant differences between tDCS groups

Table 5. Main results of tDCS studies

HC, Healthy Controls; MAST, Maastricht Acute Stress Test; SECPT, Social Evaluated Cold-Pressor Test; tDCS, transcranial Direct Current Stimulation; TSST, Trier Social Stress Test.

*Mean age corresponds to the whole sample of the study, including participants who did not undergo stress protocol.

3.4. Discussion

We systematically reviewed studies investigating the effect of a single NIBS session on cortisol reactivity to an acute stress challenge. The systematic search yielded 15 articles that met our inclusion criteria with various designs and methodological quality, leading to heterogeneous results regarding NIBS effect on stress-induced cortisol reactivity in acute stress conditions. However, all of them applied the stimulation over the PFC. Because the PFC has been implicated in stress regulatory mechanisms (Ulrich-Lai and Herman, 2009), modulating its activity when a person is faced with an acute stress situation may alter the stress response. As NIBS can modulate the excitability and activity of targeted brain regions and functionally connected structures, they are therefore of particular interest for investigating the impact of modulating PFC activity in acute stress situations. Indeed, changes in connectivity between the PFC and other brain regions, such as the anterior cingulate cortex, the hippocampus, or the amygdala, have been involved in the acute stress response and recovery phase (Quaedflieg et al., 2015).

3.4.1. Influence of the target location

Effect of rTMS on the cortisol reactivity to stress

Among the eight studies investigating the effect of rTMS over the PFC on cortisol reactivity, four studies observed convergent effects. Among them, three studies reported that HF-rTMS over the left DLPFC, supposed to exert excitatory effects on the cortical excitability (Maeda et al., 2000), can prevent stress-induced cortisol release both in healthy volunteers (Baeken et al., 2014; Pulopulos et al., 2020) and in patients with eating disorder (Claudino et al., 2011). Conversely, one study highlighted that cTBS, supposed to exert inhibitory effects on cortical excitability (Huang et al., 2009), can increase stress-induced cortisol release when applied over the left DLPFC (Era et al., 2021). These four studies suggest that the left DLPFC plays a regulatory role on HPA axis reactivity in acute stress situations. Activation of the DLPFC induced by HF-rTMS may exert a top-down control of the HPA axis leading to the decrease in cortisol secretion. Conversely, inhibition of the DLPFC top-down control induced by cTBS led to exacerbated cortisol release. One may note that HF-rTMS over the left DLPFC can modulate the arterial perfusion of the hippocampus (Shang et al., 2018), which can also contribute to the increased top-down control over the HPA axis.

Four studies did not observe significant differences between active and sham rTMS on cortisol release in acute stress situations. It was the case in the two studies that evaluated the stress-induced cortisol release after the participants received an iTBS session over the left DLPFC (Pulopulos et al., 2019; De Witte et al., 2020), supposed to exert excitatory effects on the cortical excitability, in a study with patients with eating disorder who received HF-rTMS over the left DLPFC (McClelland et al., 2016), and in healthy volunteers who received LF-rTMS over the right DLPFC (Zwanzger et al., 2007).

These studies suggested that iTBS over the left DLPFC and LF-rTMS over the right DLPFC are not able to affect cortisol reactivity while HF-rTMS in healthy controls appears to promote this top-down regulation of the HPA axis in acute stress situations. Although HF-rTMS may lead to top-down control on HPA axis reactivity in patients with bulimic disorder (Claudino et al., 2011), no difference was observed between active and sham stimulation in patients with anorexia nervosa (McClelland et al., 2016), supporting the hypothesis of dissociable pathophysiology related to stress regulation in these two distinct disorders (Westwater et al., 2020). One may note that eating disorders have been associated with altered cortisol

secretion, possibly related to traumatic events (Lo Sauro et al., 2008). Importantly, traumatic events and chronic stress alter the mechanisms of stress regulation (Ulrich-Lai and Herman, 2009). However, the presence of chronic stress has not been controlled in healthy participants, thus limiting the comparability of results with those from participants with eating disorders.

Effect of tDCS on the cortisol reactivity to stress

The major role of the left DLPFC is also supported by the findings in tDCS studies. Indeed, among the 4 tDCS studies that reported an effect of tDCS on cortisol reactivity, all but one study used an electrode montage with the anode over the left DLPFC coupled with the cathode over the right DLPFC (Sarkar et al., 2014; Mehrafsafar et al., 2020; Brunelin and Fecteau, 2021). The other study that observed an effect of tDCS on cortisol proposed an electrode montage with the anode over the right medial frontal gyrus and the cathode over the occipital region (Antal et al., 2014). Interestingly, except the study of Carnevali and colleagues (2020), the anodal stimulation of the left DLPFC was found to decrease the cortisol reactivity (Sarkar et al., 2014; Mehrafsafar et al., 2020; Brunelin and Fecteau, 2021), as observed in HF rTMS studies. This is of major interest since anodal stimulation is supposed to exert a similar excitatory neurophysiological effect as compared with HF-rTMS when applied over the motor cortex (Nitsche and Paulus, 2000). When using cathodal stimulation, supposed to decrease cortical excitability, the effects were contrasted between studies. One study reported that the cathodal stimulation of the left mPFC (coupled with anodal occipital), lead to an increased cortisol reactivity (Antal et al., 2014), as observed with cTBS, supposed to exert similar inhibitory effect. However, these results were not corroborated by two other studies that reported that the cathodal stimulation of the left DLPFC, either coupled with anodal stimulation of the right DLPFC (Mehrafsafar et al., 2020) or of the vertex (Bodganov and Schwabe, 2016), did not impair the cortisol reactivity.

A lack of effect of anodal stimulation of the right DLPFC was observed in other studies. Indeed, among the 3 studies where no effect on the cortisol reactivity was reported, 2 studies delivered the tDCS session with the active electrode over the right DLPFC and the reference electrode over the vertex (Schulreich and Schwabe, 2021; Bogdanov and Schwabe, 2016). Results from these two studies are in line with results from the study of Zwanzger and colleagues (2007) where no effect of LF-rTMS over the right DLPFC was observed on cortisol

reactivity before the stress induction. These results suggest that the right DLPFC displays a less important role than the left DLPFC in modulating cortisol reactivity.

In sum, to prevent stress-induced cortisol release in acute stress situations, stimulating the left DLPFC with either HF-rTMS (and not iTBS) or anodal tDCS seems to be the most efficient. However, the target location is probably not the only parameter to determine a significant biological effect of NIBS on HPA axis reactivity since some contradictory results persist.

3.4.2. Influence of the timing to apply the NIBS session

Among the eight studies where NIBS was found to affect the cortisol reactivity, the stimulation session was delivered before the stress task in four studies (two with rTMS: Baeken et al., 2014; Pulpulos et al., 2020; two with tDCS: Antal et al., 2014; Mehrsafari et al., 2020), during the stress task in three studies (one with rTMS: Era et al., 2021; two with tDCS: Mehrsafari et al., 2020; Brunelin and Fecteau, 2021) and after the stress task in one rTMS study (Claudino et al., 2011).

Interestingly, in the 3 included studies reporting no effect of rTMS on the cortisol reactivity, the NIBS session was systematically delivered after the stress task (McClelland et al., 2016; Pulpulos et al., 2019; De Witte et al., 2020). The session was delivered before the stress-induction in the study that used LF-rTMS (Zwanzger et al., 2007). In the 3 included studies reporting no effect of tDCS on cortisol reactivity, the tDCS session was delivered after the stress task in 2 studies (Schulreich and Schwabe, 2021; Bogdanov and Schwabe, 2016), before and during the stress task in one study (Carnevali et al., 2020).

In sum, to observe the influence of NIBS on HPA reactivity in acute stress situations, delivering the NIBS session before or during the stress induction seems to be the most adapted timing. When the stimulation is delivered after the stress task, there is less evidence of a biological effect of the NIBS session on stress-induced cortisol release. If further investigations confirm these results, this will support the role of the DLPFC in the early initiation phase of the stress response (Herman et al., 2005). Moreover, the influence of a NIBS session strongly depends on the brain state at the moment the NIBS session is being delivered. This was displayed in a time scale of minutes to hours and reported for both tDCS and rTMS (Silvanto and Pascual-Leone, 2008; Bergmann, 2018; Li et al., 2019). One can therefore assume that the effect of a NIBS session varies depending on whether the brain is still at rest or already

stressed. In line with this, not only the timing but also the specific type of stress task (cognitive or physical stress) may play a role in the brain state-dependency. In addition, since NIBS applied over the DLPFC can influence subcortical dopamine release (Strafella et al., 2001, Fonteneau et al., 2018), their effect on stress reactivity may also depend on dopaminergic tone at the time of the stimulation (also reflecting the level of stress of the participant).

3.4.3. Other parameters that may modulate the influence of the NIBS on cortisol reactivity

Some other parameters may have influenced NIBS effects on cortisol reactivity. First, the choice of the stress task and the heterogeneity among the selected studies should be discussed. The proposed stress tasks used either social, cognitive, emotional, and/or physical stressors or a combination of different stressors leading to different effects on cortisol reactivity. More critically, in some studies, the authors did not report any effect of the used stress task on cortisol release (Claudino et al., 2011; McClelland et al., 2016; Schulreich and Schwabe, 2021). This is of major importance because to be able to observe an effect of NIBS on cortisol release in acute stress situations, it is mandatory to use a stress task that effectively induces a cortisol release.

Second, the type of participants should also be considered since the HPA axis reactivity can be impaired in several conditions. In all but 3 studies, the participants were healthy volunteers. Two studies included participants with an eating disorder (Claudino et al., 2011; McClelland et al., 2016) and one study included elite athletes (Mehrsafar et al., 2020). In eating disorders, the HPA axis may be impaired and the cortisol reactivity was reported to be blunted in patients with bulimic disorders (Culbert et al., 2016; Lawson et al., 2013; Vaz-Leal et al., 2018). As compared to sedentary healthy controls (Duclos et al., 2001), the HPA axis may be altered in elite athletes and the cortisol reactivity was found to be increased in that subgroup (Minetto et al., 2007). Moreover, the PFC plays a significant role in the sport performance as it increases neuronal activation to reinforce the muscle force during a physical activity (Thomas and Stephane, 2008) and supports motivation as well (Pageaux, 2014; Robertson and Marino, 2016). The specific features of the included population have to be taken into consideration when the effects of NIBS on the HPA axis are investigated.

Third, tDCS is a kind of NIBS where many parameters vary, such as stimulation intensity or duration of stimulation. Among the studies where tDCS was delivered with the montage anode

left DLPFC/cathode right DLPFC, which seems more efficient to affect the cortisol reactivity, only one study reported no effect of tDCS. Interestingly, the stimulation duration was shorter in that study (15 min in Carnevali et al., 2020) as compared to the other studies where an effect of tDCS with the same montage was reported (20 min in Sarkar et al., 2014 and in Mehrafar et al., 2020; 30 min in Brunelin and Fecteau, 2021). This aspect is in line with other studies highlighting the variability in the effect of tDCS according to the stimulation duration (Vignaud et al., 2018; Monte Silva et al., 2013). This probable dosage-effect relation should be taken into consideration for future studies, although there is no linearity between dosage and cognitive performance in neuropsychological studies.

3.4.4. Methodological considerations

Among the 15 selected studies included, the methodological quality as assessed with the QualSyst tool was quite satisfactory in 14 of them with a mean score of 0.75 (range 0.0 – 1.0); four studies were ranked with strong quality. Nevertheless, some methodological limitations must be highlighted. First, in all but three studies (Claudino et al., 2011; Baeken et al., 2014; Pulopulos et al., 2020), the cortisol reactivity was not the primary outcome of the included studies, and thus no a priori sample size calculation was performed regarding this highly variable outcome. Moreover, in several studies, cortisol was assessed only at baseline and at the end of the experimental design, without any repeated cortisol assessment during and/or after the stress task that could allow to measure the peak of cortisol release that varies across individuals. Second, the outcome measure to assess the cortisol reactivity was quite heterogeneous: the area under the curve (AUC_i or AUC_g), the value of the peak, etc. The AUC_i seems the more appropriate outcome to assess stress-induced cortisol release since it reflects the time course of the cortisol secretion (Fekedulgen et al., 2007). Nevertheless, this measure was used in only 3 of the included studies (Baeken et al., 2014; Pulopulos et al., 2019; 2020). Third, it is well-known that the physiological cortisol level varies largely over the circadian rhythm, with a secretion peak in the early morning and a progressive decrease in the cortisol level over a 24-hour period. However, the time of day the experiments took place was very heterogeneous between the included studies. Indeed, the participants completed the experimental session in the morning in 1 study (Brunelin and Fecteau, 2021), in the afternoon in 8 studies, and at any time of the day in 2 studies (Sarkar et al., 2014; Carnevali et al., 2020)

and this parameter was not reported in 3 studies. Alternatively, one study used the previous day's cortisol as a baseline measure (Bogdanov and Schwabe, 2016). The time of day when the experimental sessions are executed needs to be controlled to increase the comparability between the studies. Fourth, although we only included randomized sham-controlled studies, the study design was also heterogeneous among studies. Only 8 studies proposed a parallel-arm design. A cross-over procedure was used in almost half of the included studies, although this may alter the quality of the double blind (regarding both the NIBS or the stress procedure) and thus may influence the expected results from these studies. Fifth, some basic demographic characteristics may have influenced the effect of a NIBS session on cortisol reactivity. There may be associations between the sexual hormones and the cortisol secretion. The female menstrual cycle may affect cortisol reactivity, which was reported to be higher in the luteal phase (Montero-Lopez et al., 2018). In addition, the cortisol reactivity as well as the ACTH secretion after a stress task was found to be higher in healthy men than in healthy women (Stephens et al., 2016). Nevertheless, 6 of the studies considered in this review included only female participants, so a sampling bias cannot be excluded and potentially limits the extrapolation of the results. Then, the smoking status was not reported in 6 of the included studies. This is a notable methodological weakness as nicotine affects the cortico-spinal excitability and is a factor of variability in the response to a NIBS session (Grundey et al., 2012; Lücke et al., 2014; Guerra et al., 2020). Furthermore, cortisol secretion may be also influenced by nicotine consumption: basal cortisol and cortisol awakening were found higher in smokers than in non-smokers (Steptoe and Ussher, 2006). Moreover, it is well documented that age affects the response to a NIBS session as the plasticity induced by the stimulation declines with age in both healthy subjects and subjects with neurologic disorders (Ridding and Ziemann, 2010). Age also strongly impacts the HPA axis at both central and peripheral levels (Velduis et al., 2013). In all studies included in our review, the participants' ages approximately ranged from 20 to 30: this potential bias was therefore controlled but on the other hand, the extrapolation of the results gets limited.

3.4.5. Recommendations and perspectives

Existing literature suggests that NIBS may prevent stress-induced cortisol elevation in acute stress situations. HF-rTMS and anodal tDCS over the left DLPFC (with the cathode over the

right DLPFC) appear to be the most efficient configurations. When comparing tDCS with rTMS, none of the two NIBS seems clearly more reliable to affect cortisol reactivity. To achieve a significant beneficial effect by decreasing acute stress reactivity, the NIBS session should be delivered before and/or during the stress task. This is of major importance in pathological conditions where hyperreactivity of the HPA axis has been repeatedly reported, especially psychiatric conditions such as major depression, anxiety disorders, or psychosis. To expand the knowledge concerning the effect of NIBS on cortisol reactivity, supplementary studies are needed and the following methodological guidelines should be considered i) using an experimental stress task that actually increases cortisol secretion; ii) measuring the kinetic of cortisol release by assessing the cortisol level at repeated occurrences through the experimental session; iii) controlling for daytime of the experimental procedure to account for nycthemeral cortisol variability; iv) controlling for the influence of sex, smoking status, and age; v) controlling for the influence of previous exposure to traumatic events including childhood trauma, in both healthy and pathological participants.

Declaration of interest

No potential competing interest was reported by the authors.

Role of the funding source

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

3.5. References

Antal, A., Fischer, T., Saiote, C., Miller, R., Chaieb, L., Wang, D.J.J., Plessow, F., Paulus, W., Kirschbaum, C., 2014. Transcranial electrical stimulation modifies the neuronal response to psychosocial stress exposure. *Hum Brain Mapp.* 35(8), 3750–3759.

Arnsten, A.F.T., 2015. Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. *Nat Neurosci.* 18(10), 1376–1385.

Baeken, C., Vanderhasselt, M. A., Remue, J., Rossi, V., Schiettecatte, J., Anckaert, E., De Raedt, R., 2014. One left dorsolateral prefrontal cortical HF-rTMS session attenuates HPA-system sensitivity to critical feedback in healthy females. *Neuropsychologia.* 57, 112–121.

Bergmann, T.O., 2018. Brain State-Dependent Brain Stimulation. *Front Psychol.* 9, 2108.

Bogdanov, M., Schwabe, L., 2016. Transcranial Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Prevents Stress-Induced Working Memory Deficits. *J Neurosci.* 36(4), 1429–1437.

Brunelin, J., Fecteau, S., 2015. Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms result from a common beneficial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Brain Stim.* 8(2), 173–176.

- Brunelin, J., Fecteau, S., 2021. Impact of bifrontal transcranial Direct Current Stimulation on decision-making and stress reactivity. A pilot study. *J Psychiatr Res.* 135, 15–19.
- Carnevali, L., Pattini, E., Sgoifo, A., Ottaviani, C., 2020. Effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on autonomic and neuroendocrine responses to psychosocial stress in healthy humans. *Stress.* 23(1), 26–36.
- Claudino, A.M., Van den Eynde, F., Stahl, D., Dew, T., Andiappan, M., Kalthoff, J., Schmidt, U., Campbell, I.C., 2011. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med.* 41(6), 1329–1336.
- Culbert, K.M., Racine, S.E., Klump, K.L., 2016. Hormonal Factors and Disturbances in Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 18(7), 65.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E.R., Sandrini, M., Cohen, L.G., 2013. Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci.* 16(7), 838–844.
- de Kloet, E.R., Joëls, M., Holsboer, F., 2005. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 6(6), 463–475.
- De Witte, S., Baeken, C., Pulpulos, M.M., Josephy, H., Schiettecatte, J., Anckaert, E., De Raedt, R., Vanderhasselt, M.A., 2020. The effect of neurostimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex on post-stress adaptation as a function of depressive brooding. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 96, 109687.
- Diorio, D., Viau, V., Meaney, M.J., 1993. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neurosci.* 13(9), 3839–3847.
- Duan, H., Wang, X., Hu, W., Kounios, J., 2019. Effects of acute stress on divergent and convergent problem-solving. *Think Reason.* 26(1), 68–86.
- Duclos, M., Corcuff, J. B., Pehourcq, F., Tabarin, A., 2001. Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol.* 144(4), 363–368.
- Era, V., Carnevali, L., Thayer, J.F., Candidi, M., Ottaviani, C., 2021. Dissociating cognitive, behavioral and physiological stress-related responses through dorsolateral prefrontal cortex inhibition. *Psychoneuroendocrinol.* 124, 105070.
- Fekedulegn, D.B., Andrew, M.E., Burchfiel, C.M., Violanti, J.M., Hartley, T.A., Charles, L. E., Miller, D.B., 2007. Area Under the Curve and Other Summary Indicators of Repeated Waking Cortisol Measurements. *Psychosom Med.* 69(7), 651–659.
- Fitzgerald, P.B., Fountain, S., Daskalakis, Z.J., 2006. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 117(12), 2584–2596.
- Fonteneau, C., Redoute, J., Haesebaert, F., Le Bars, D., Costes, N., Suaud-Chagny, M.F., Brunelin, J., 2018. Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cereb Cortex.* 28(7), 2636–2646.
- Godsil, B.P., Kiss, J.P., Spedding, M., Jay, T.M., 2013. The hippocampal-prefrontal pathway: the weak link in psychiatric disorders? *Eur Neuropsychopharmacol.* 23(10), 1165–1181.
- Grundey, J., Thirugnanasambandam, N., Kaminsky, K., Drees, A., Skwirba, A. C., Lang, N., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2012. Rapid effect of nicotine intake on neuroplasticity in non-smoking humans. *Front Pharmacol.* 3, 186.
- Guerra, A., López-Alonso, V., Cheeran, B., Suppa, A., 2020. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett.* 719, 133330.
- Herman, J.P., Ostrander, M.M., Mueller, N.K., Figueiredo, H., 2005. Limbic System Mechanisms of Stress Regulation: Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29(3), 1201–1213.
- Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 45(2), 201–206.
- Huang, Y.Z., Rothwell, J.C., Lu, C.S., Wang, J., Weng, Y.H., Lai, S.C., Chuang, W.L., Hung, J., Chen, R.S., 2009. The Effect of Continuous Theta Burst Stimulation over Premotor Cortex on Circuits in Primary Motor Cortex and Spinal Cord. *Clin Neurophysiol.* 120(4), 796–801.

- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., Brunelin, J., Möller, H.J., Reiser, M., Padberg, F., 2011. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci.* 31(43), 15284–15293.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H., 1993. The 'Trier Social Stress Test'—A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiol.* 28(1–2), 76–81.
- Kmet, L.M., Lee, R.C., Cook, L.S., Alberta Heritage Foundation for Medical Research, A., Health Technology Assessment Unit, U. of C., & Faculty of Medicine, C. H. R. (2004). Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields. Alberta Heritage Foundation for Medical Research.
- Lawson, E.A., Holsen, L.M., Desanti, R., Santin, M., Meenaghan, E., Herzog, D.B., Goldstein, J.M., Klibanski, A., 2013. Increased hypothalamic-pituitary-adrenal drive is associated with decreased appetite and hypoactivation of food-motivation neurocircuitry in anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 169(5), 639–647.
- Lee, Y.A., Poirier, P., Otani, S., Goto, Y., 2011. Dorsal-ventral distinction of chronic stress-induced electrophysiological alterations in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience.* 183, 108–120.
- Li, L.M., Violante, I.R., Leech, R., Ross, E., Hampshire, A., Opitz, A., Rothwell, J.C., Carmichael, D.W., Sharp, D.J., 2019. Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 40(3), 904–915.
- Lo Sauro, C., Ravaldi, C., Cabras, P.L., Faravelli, C., Ricca, V., 2008. Stress, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Eating Disorders. *Neuropsychobiol.* 57(3), 95–115.
- Lücke, C., Heidegger, T., Röhner, M., Toennes, S.W., Krivanekova, L., Müller-Dahlhaus, F., Ziemann, U., 2014. Deleterious effects of a low amount of ethanol on LTP-like plasticity in human cortex. *Neuropsychopharmacol.* 39(6), 1508–1518.
- Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., Heim, C., 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 10(6), 434–445.
- Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A., 2000. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res.* 133(4), 425–430.
- McClelland, J., Kekic, M., Bozhilova, N., Nestler, S., Dew, T., Van den Eynde, F., David, A. S., Rubia, K., Campbell, I.C., Schmidt, U., 2016. A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. *PLoS One.* 11(3), e0148606.
- McEwen, B.S., 1998. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Ann N Y Acad Sci.* 840(1), 33–44.
- McEwen, B.S., Morrison, J.H., 2013. The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex over the Life Course. *Neuron.* 79(1), 16–29.
- Mehrsafar, A.H., Rosa, M.A.S., Zadeh, A.M., Gazerani, P., 2020. A feasibility study of application and potential effects of a single session transcranial direct current stimulation (tDCS) on competitive anxiety, mood state, salivary levels of cortisol and alpha amylase in elite athletes under a real-world competition. *Physiol Behav.* 227, 113173.
- Minetto, M.A., Lanfranco, F., Baldi, M., Termine, A., Kuipers, H., Ghigo, E., Rainoldi, A., 2007. Corticotroph axis sensitivity after exercise: Comparison between elite athletes and sedentary subjects. *J Endocrinol Invest.* 30(3), 215–223.
- Montero-López, E., Santos-Ruiz, A., García-Ríos, M.C., Rodríguez-Blázquez, M., Rogers, H. L., Peralta-Ramírez, M.I., 2018. The relationship between the menstrual cycle and cortisol secretion: Daily and stress-invoked cortisol patterns. *Int J Psychophysiol.* 131, 67–72.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2013. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stim.* 6(3), 424–432.
- Nitsche, M. A., Paulus, W., 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 527 Pt 3, 633–639.

- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al., 2021. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71.
- Pageaux, B., 2014. The Psychobiological Model of Endurance Performance: An Effort-Based Decision-Making Theory to Explain Self-Paced Endurance Performance. *Sports Med.* 44(9), 1319–1320.
- Plessow, F., Schade, S., Kirschbaum, C., Fischer, R., 2012. Better not to deal with two tasks at the same time when stressed? Acute psychosocial stress reduces task shielding in dual-task performance. *Cog Aff Behav Neurosci.* 12(3), 557–570.
- Pulopulos, M.M., De Witte, S., Vanderhasselt, M.A., De Raedt, R., Schiettecatte, J., Anckaert, E., Salvador, A., Baeken, C., 2019. The influence of personality on the effect of iTBS after being stressed on cortisol secretion. *PLoS One.* 14(10), e0223927.
- Pulopulos, M.M., Schmausser, M., De Smet, S., Vanderhasselt, M.A., Baliyan, S., Venero, C., Baeken, C., De Raedt, R., 2020. The effect of HF-rTMS over the left DLPFC on stress regulation as measured by cortisol and heart rate variability. *Horm Behav.* 124, 104803.
- Quaedflieg, C.W.E.M., van de Ven, V., Meyer, T., Slep, N., Merckelbach, H., Smeets, T., 2015. Temporal Dynamics of Stress-Induced Alterations of Intrinsic Amygdala Connectivity. *PLoS One.* 10(5), e0124141.
- Radley, J.J., Arias, C.M., Sawchenko, P.E., 2006. Regional Differentiation of the Medial Prefrontal Cortex in Regulating Adaptive Responses to Acute Emotional Stress. *J Neurosci.* 26(50), 12967–12976.
- Radley, J., Morilak, D., Viau, V., Campeau, S., 2015. Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 58, 79–91.
- Ray, R.D., Zald, D.H., 2012. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev.* 36(1) 479-501.
- Ridding, M.C., Ziemann, U., 2010. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects: Induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation. *J Physiol.* 588(13), 2291–2304.
- Robertson, C.V., Marino, F.E., 2016. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J App Physiol.* 120(4), 464–466.
- Sarkar, A., Dowker, A., Cohen Kadosh, R., 2014. Cognitive Enhancement or Cognitive Cost: Trait-Specific Outcomes of Brain Stimulation in the Case of Mathematics Anxiety. *J Neurosci.* 34(50), 16605–16610.
- Schulreich, S., Schwabe, L., 2021. Causal Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Belief Updating under Uncertainty. *Cereb Cortex.* 31(1), 184–200.
- Schwabe, L., Haddad, L., Schachinger, H., 2008. HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinol.* 33(6), 890–895.
- Shang, Y.Q., Xie, J., Peng, W., Zhang, J., Chang, D., Wang, Z., 2018. Network-wise Cerebral Blood Flow Redistribution after 20 HZ rTMS on Left Dorso-Lateral Prefrontal Cortex. *Eur J Radiol.* 101, 144-148.
- Shields, G.S., Sazma, M.A., Yonelinas, A.P., 2016. The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci Biobehav Rev.* 68, 651–668.
- Silvanto, J., Pascual-Leone, A., 2008. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 21(1), 1–10.
- Smeets, T., Cornelisse, S., Quaedflieg, C.W.E.M., Meyer, T., Jelicic, M., Merckelbach, H., 2012. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): A quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinol.* 37(12), 1998–2008.
- Smits, F.M., Schutter, D.J.L.G., van Honk, J., Geuze, E., 2020. Does non-invasive brain stimulation modulate emotional stress reactivity? *Soc Cog Affect Neurosci.* 15(1), 23–51.
- Stephens, M.A.C., Mahon, P.B., McCaul, M.E., Wand, G.S., 2016. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinol.* 66, 47–55.
- Steptoe, A., Ussher, M., 2006. Smoking, cortisol and nicotine. *Int J Psychophysiol.* 59(3), 228–235.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A., 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci.* 21(15):RC157.

Tafet, G.E., Nemeroff, C.B., 2016. The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 28(2), 77–88.

Taverniers, J., Van Ruysseveldt, J., Smeets, T., von Grumbkow, J., 2010. High-intensity stress elicits robust cortisol increases, and impairs working memory and visuo-spatial declarative memory in Special Forces candidates: A field experiment. *Stress.* 13(4), 323–333.

Thomas, R., Stephane, P., 2008. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol.* 102(2), 153–163.

Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 10(6), 397–409.

Vaz-Leal, F.J., Ramos-Fuentes, M.I., Rodríguez-Santos, L., Chimpén-López, C., Fernández-Sánchez, N., Zamora-Rodríguez, F.J., Beato-Fernández, L., Rojo-Moreno, L., Guisado-Macías, J.A., 2018. Blunted cortisol response to stress in patients with eating disorders: Its association to bulimic features. *Eur Eat Disord Rev.* 26(3), 207–216.

Veldhuis, J.D., Sharma, A., Roelfsema, F., 2013. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 42(2), 201–225.

Vignaud, P., Mondino, M., Poulet, E., Palm, U., Brunelin, J., 2018. Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. *Neurophysiol Clin.* 48(2), 89–92.

Westwater, M.L., Mancini, F., Shapleske, J., Serfontein, J., Ernst, M., Ziauddeen, H., Fletcher, P.C., 2020. Dissociable hormonal profiles for psychopathology and stress in anorexia and bulimia nervosa. *Psychol Med.* 51(16), 2814–2824.

Wingenfeld, K., Wolf, O.T., 2015. Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder—2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinol.* 51, 282–295.

Yabuki, Y., Fukunaga, K., 2019. Clinical Therapeutic Strategy and Neuronal Mechanism Underlying Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Int J Mol Sci.* 24;20(15):3614.

Zorn, J.V., Schür, R.R., Boks, M.P., Kahn, R.S., Joëls, M., Vinkers, C.H., 2017. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinol.* 77, 25–36.

Zwanzger, P., Eser, D., Völkel, N., Baghai, T. C., Möller, H.J., Rupprecht, R., Padberg, F., 2007. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on panic attacks induced by cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4). *Int J Neuropsychopharmacol.* 10(02), 285.

4. Discussion intermédiaire

La stimulation du CPF semble prévenir la libération de cortisol normalement induite par une situation de stress. Plus spécifiquement, c'est lorsqu'on favoriserait l'activité du CPF dorsolatéral gauche, avec une stimulation par rTMS haute fréquence ou par tDCS anodale (cathode en regard du CPF dorsolatéral droit), en amont ou pendant l'exposition au facteur de stress psychogénique qu'on observerait une moins grande libération de cortisol en comparaison à une stimulation sham.

Depuis la publication de cette revue, plusieurs études se sont aussi intéressées à cette problématique. Deux études ont décrit que l'augmentation des scores de perception du stress ou d'anxiété avait été prévenue par la stimulation par tDCS du CPF dorsolatéral, appliquée en même temps que l'application d'un protocole de stress en plaçant l'anode à gauche (Wiegand et al., 2021), ou 10 minutes après l'induction du stress en plaçant l'anode à droite (Wang et al., 2022), mais sans effet sur la libération de cortisol. On peut néanmoins noter que l'exposition au stress n'a pas semblé modifier systématiquement les concentrations de cortisol des groupes actif et sham (Wiegand et al., 2021). Un autre groupe d'auteurs a aussi rapporté un effet protecteur de la stimulation du CPF dorsolatéral gauche avec la tDCS sur des mesures liées au stress (activité cardiaque, stress subjectif, fonctions exécutives), mais seulement lorsqu'elle était délivrée en même temps qu'un entraînement de rétroaction biologique (*biofeedback*) (Schlatter et al., 2021). Enfin, une dernière étude a proposé d'appliquer la stimulation du CPF dorsolatéral gauche avec la rTMS par stimulation thêta-burst intermittente (iTBS, supposée activer la zone cérébrale ciblée) après l'induction du stress (de Witte et al., 2022). Les auteurs ont bien observé une augmentation des concentrations de cortisol suite à l'induction du stress puis une diminution après l'arrêt du stress et l'initiation de la stimulation, mais cette diminution était moins importante pour le groupe ayant reçu une stimulation active en comparaison au groupe ayant reçu une stimulation sham, suggérant un effet aggravant de l'iTBS sur la phase de récupération après le stress.

Ces données suggèrent globalement un effet protecteur de la stimulation vis-à-vis du stress plus systématique lorsque celle-ci est appliquée en regard du CPF dorsolatéral gauche. Ces résultats sont en accord avec la latéralisation des fonctions du CPF, qui a déjà été montré notamment dans le contexte du contrôle de l'axe HHS où une activité plus prononcée dans le

CPF dorsolatéral droit serait au contraire associée à des niveaux plus élevés d'ACTH ou de glucocorticoïdes (Sullivan & Gratton, 2002).

De plus, ces résultats soulignent l'importance du moment auquel la stimulation devrait être délivrée par rapport au stress. Afin de prévenir les effets néfastes du stress sur la libération de cortisol ou sur les fonctions cognitives, la stimulation devrait plutôt être appliquée en amont de l'induction du stress. Bien que certaines études délivrant en parallèle le stress et la stimulation montrent des effets protecteurs, les résultats restent plus hétérogènes au niveau des paramètres qui bénéficient de cet effet (cortisol, fonction cognitive, ressenti subjectif). À l'inverse, utiliser la tDCS ou la rTMS en aval de l'induction d'un stress ne semble pas permettre de moduler favorablement la réponse physiologique des individus. Il est en effet admis que les effets induits par les stimulations cérébrales sont très dépendants de l'activité endogène du cerveau au moment de l'application de la stimulation (Abellaneda-Pérez et al., 2020 ; Li et al., 2019 ; Bestmann et al., 2008) : on parle de dépendance des effets à l'égard de l'état cérébral. Les neurones déjà engagés dans une activité, avec donc un seuil d'excitation plus proche de leur seuil de décharge, seraient plus susceptibles d'être recrutés par la stimulation qu'au repos. La nature exacte de la relation entre la stimulation et l'état endogène d'un système neuronal est néanmoins complexe et dépend de nombreux autres facteurs (Siebner et al., 2009).

Dans un contexte de prévention des risques liés au stress, l'étape suivante serait d'évaluer l'impact de la stimulation du CPF dorsolatéral gauche à long terme. Une étude s'intéressant à l'impact de la stimulation par rTMS sur le stress perçu dans la vie quotidienne chez des jeunes adultes ayant un stress ressenti élevé est actuellement en cours (Wu et al., 2021). Elle prévoit d'inclure 40 participants alloués à un groupe recevant 3 sessions de stimulation par semaine pendant 4 semaines ou à un groupe recevant une stimulation sham. Une stimulation excitatrice sera appliquée en regard du CPF dorsolatéral gauche (iTBS), et inhibitrice à droite (cTBS). Le niveau de stress des individus sera évalué à l'aide d'auto-questionnaires, d'exams de neuroimagerie, ainsi qu'avec le dosage du cortisol sanguin. Des résultats positifs confirmeraient l'avantage de proposer ce type d'intervention à des populations présentant des taux de stress trop élevés, y compris des individus ne présentant encore aucun symptôme en lien avec des troubles psychiatriques. Il conviendrait néanmoins d'évaluer aussi la réaction au stress des participants, afin d'évaluer si leurs mécanismes de contrôle inhibiteur ont été améliorés par l'intervention.

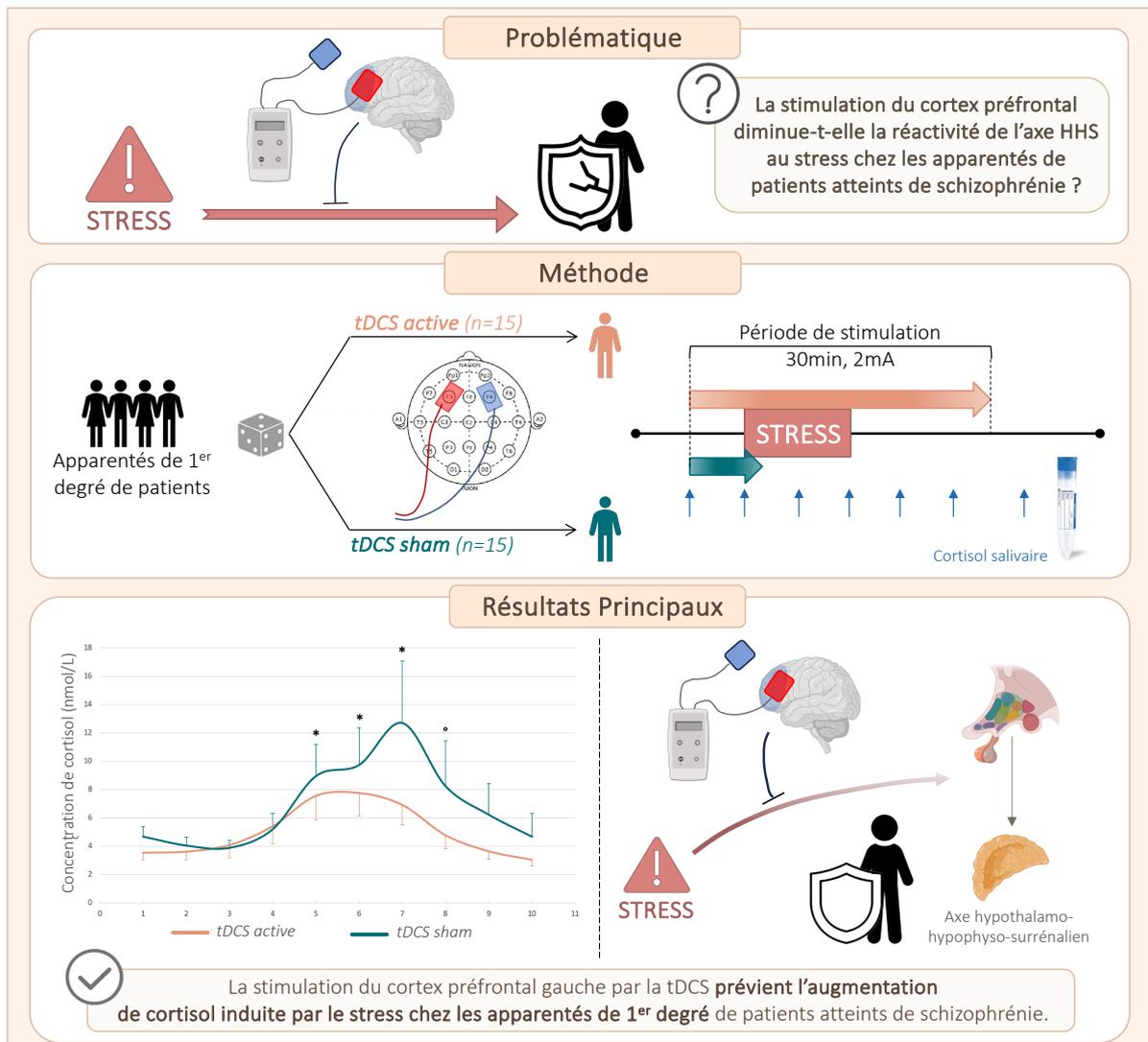
D'autre part, ce sont les incidents stressants du quotidien qui ont largement été associés à différents marqueurs pathologiques (Bhattacharyya et al., 2023 ; Lachowicz et al., 2022 ; Muñoz-Samons et al., 2021), questionnant alors la validité écologique des études menées en laboratoire. Des protocoles évaluant à différents moments de la journée le stress des individus ont été proposés pour mieux refléter la vie quotidienne. La méthode d'échantillonnage des expériences (*Experience Sampling Method, ESM*) s'inscrit dans cette thématique en permettant d'échantillonner aléatoirement dans la journée les ressentis, sentiments, et symptômes des participants dans leur environnement habituel ainsi que le contexte auquel ils sont confrontés à un instant donné (Csikszentmihalyi & Larson, 1987). Les variations des stress ressentis sur le long terme peuvent ainsi être suivies. Cette méthode a été intensément utilisée dans le cadre des pathologies psychiatriques afin de mieux comprendre les mécanismes associés à la survenue et au maintien des symptômes (Myin-Germeys et al., 2009). Il a notamment été mis en évidence que la persistance de symptômes psychotiques subcliniques était associée à une sensibilité accrue au stress du quotidien dans la population générale, reflétée par des niveaux plus élevés d'affects émotionnels négatifs liés au stress (Collip et al., 2013), ou encore que l'impact de facteurs de stress mineurs de la vie quotidienne sur les expériences psychotiques est différent chez les personnes à risque génétique de développer la schizophrénie par rapport à une population contrôle (Schick et al., 2023). Puisqu'un marqueur de la réactivité au stress comme le cortisol peut facilement être accessible grâce à son dosage dans la salive, il pourrait être facilement intégré à un protocole ESM (Jacobs et al., 2005) et permettrait ainsi d'évaluer l'impact de la stimulation du CPF sur la réactivité quotidienne au stress.

A ce jour et à notre connaissance, aucune étude ne vise à étudier ces phénomènes à long terme en utilisant la tDCS comme moyen de prévention. Il s'agit pourtant d'un outil avec des avantages certains quant à son utilisation dans la population générale, de par son innocuité (Antal et al., 2017), mais aussi pour la possibilité de son application à domicile qui faciliterait son implantation dans la vie quotidienne des personnes concernées (Charvet et al., 2023 ; Pilloni et al., 2022 ; Serrano et al., 2022 ; Woodham et al., 2022).

Chapitre 5 : Étudier l'Impact de la Modulation de l'Activité du Cortex Préfrontal dans la Régulation de la Réponse au Stress dans une Population Vulnérable à la Schizophrénie

Étude 2 :
Intérêt de la stimulation transcrânienne à courant continu pour réguler la réactivité au stress chez les apparentés de premier degré de patients atteints de schizophrénie

Auteurs : Ondine Adam, Laure Fivel, Mélanie Perret, Véronique Raverot, Clément Dondé, Louis Simon, Romain Rey, William Vallet, Jérôme Brunelin



1. Introduction

L'exposition répétée à des situations stressantes peut avoir de lourdes conséquences pour notre santé, et particulièrement notre santé mentale. En effet, de nombreuses maladies psychiatriques ont été associées à des stress chroniques, comme la dépression, ou des stress trop intenses, comme les états de stress post-traumatiques. En particulier, des altérations des réseaux cérébraux et des systèmes effecteurs impliqués dans la réponse au stress ont largement été décrites dans la physiopathologie de la schizophrénie et participeraient au développement et l'aggravation des symptômes (Pruessner et al., 2017). Plus précisément, le modèle diathèse neurale-stress de la schizophrénie décrit que c'est l'interaction entre des facteurs de vulnérabilité génétique et des facteurs de stress environnementaux qui sera responsable du déclenchement de processus neurodégénératifs, conduisant à terme à un risque augmenté de développer cette pathologie. Dans ce contexte, les apparentés de patients, qui présentent une vulnérabilité génétique, ont donc un risque plus élevé de schizophrénie que la population générale (McGue & Gottesman, 1991). Des altérations de performance dans différents domaines cognitifs ont été décrites dans cette population, avec des scores intermédiaires entre les patients et des participants contrôles (Velthorst et al., 2021 ; Chu et al., 2019 ; Islam et al., 2018 ; Garg et al., 2013). En outre, des altérations de la régulation de la réponse au stress sont visibles à des stades très précoces de la physiopathologie. Des travaux ont en effet décrit une activation exacerbée de l'axe HHS et une libération excessive de dopamine à la suite de l'exposition à un stress chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie, une fois de plus à un niveau intermédiaire entre la réactivité normale de la population générale et l'hyper-réactivité observées chez les patients (Brunelin et al., 2008, 2010). Récemment, une étude a souligné une altération de la dynamique des réseaux cérébraux durant une situation de stress chez les apparentés de premier degré de patients, qui serait responsable d'une dégradation de la réponse au stress (van Leeuwen et al., 2020). Puisque les mécanismes de réponse au stress et notamment l'activation de l'axe HHS, principal système effecteur de la réponse au stress et responsable de la libération de cortisol, ont été désignés comme ayant un rôle central dans les interactions entre gènes et environnement dans la schizophrénie (Pruessner et al., 2017), il conviendrait d'agir précocement sur ce système chez des personnes vulnérables. Cela pourrait permettre à terme de diminuer leur risque de développer la maladie.

Le CPF dorsolatéral est une structure cérébrale impliquée dans la régulation de la réponse au stress, mais aussi une région sur laquelle le stress a un effet délétère (Arnsten, 2015). Nous avons récemment mis en évidence que sa stimulation pouvait permettre de diminuer la réactivité au stress chez des sujets sains soumis à un stress aigu, par exemple en utilisant un outil de tDCS (Vignaud, Adam, et al., 2023). Appliquer une stimulation excitatrice sur le CPF dorsolatéral gauche préviendrait la libération de cortisol normalement induite par l'exposition à un stress, en renforçant le contrôle qu'a cette région sur la réponse au stress (Ulrich-Lai & Herman, 2009). La tDCS est un outil de neuromodulation non invasif qui délivre à la surface du crâne un léger courant électrique permettant de moduler l'activité des régions cérébrales situées sous les électrodes de stimulation. Appliquée en regard du CPF dorsolatéral, elle peut moduler l'activité cérébrale et la connectivité fonctionnelle (Keeser et al., 2011). Des modifications comportementales ont aussi été mis en évidence, par exemple au niveau de la prise de décision (Fecteau et al., 2007) ou de la mémoire de travail (Wischniewski, Mantell & Opitz, 2021). Son utilisation appliquée de manière répétée a déjà apporté ses preuves dans l'amélioration de nombreux symptômes chez des patients atteints de schizophrénie ou de dépression (Fregni et al., 2021). Il a d'ailleurs été suggéré que cet effet bénéfique pourrait être médié par l'impact de la stimulation du CPF sur l'axe HHS (Brunelin & Fecteau, 2015), puisqu'exerçant un contrôle inhibiteur sur l'axe (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Cette région constitue alors une cible de choix pour essayer de diminuer la réponse au stress chez des personnes présentant un risque génétique à la schizophrénie. Favoriser l'activité de cette structure pourrait permettre de réinjecter un contrôle inhibiteur sur une réponse exacerbée.

Dans ce contexte, nous proposons d'évaluer les effets physiologiques et comportementaux de la stimulation du CPF dorsolatéral à l'aide de la tDCS chez des personnes vulnérables à la schizophrénie, les frères et sœurs de patients, lors d'une confrontation à une situation de stress aigu. Nous émettons l'hypothèse que la stimulation active préviendra les effets neurophysiologiques du stress en comparaison à une stimulation sham, et ce à deux niveaux : i) un premier niveau physiologique en diminuant la libération du cortisol, produit final de l'activation de l'axe HHS, ii) et un deuxième niveau comportemental en empêchant les modifications induites par le stress sur les performances à une tâche évaluant la prise de décision, habituellement altérée lors d'un stress aigu (Kimura et al., 2013).

2. Méthode

2.1. Participants

Dans cet essai contrôlé randomisé en bras parallèles, 30 frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie âgés de 18 à 35 ans ont été aléatoirement réparti pour recevoir soit une stimulation par tDCS active (n = 15) soit une stimulation sham (n = 15). Le calcul du nombre de sujet nécessaire est basé sur les résultats d'une étude similaire portant sur des sujets sains (Brunelin & Fecteau, 2021), qui a décrit une augmentation maximale du cortisol à la suite de l'induction du stress de 35% dans le groupe recevant la tDCS active et de 80% dans le groupe sham par rapport au niveau basal. En supposant retrouver ces valeurs pour nos groupes dans cette étude, nous avons calculé qu'il était nécessaire d'inclure 30 participants, pour une puissance de 80% et un risque alpha de 5% (<http://www.spc.univ-lyon1.fr/mfcalc/>).

Les participants étaient des volontaires sains ayant un apparenté de premier degré avec un diagnostic de schizophrénie. Les critères d'exclusion étaient les suivants : existence actuelle ou passée d'une maladie neurologique ou d'un trouble psychiatrique de l'axe 1 du DSM-5, âge supérieur à 35 ans et être enceinte ou allaitante. Par mesure de sécurité, les contre-indications à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont aussi été utilisées comme critères d'exclusion à l'étude (traumatisme crânien, implant métallique dans la tête, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de perte de connaissance inexplicée).

Les volontaires ont été recruté entre 2019 et 2023 au Centre Hospitalier Le Vinatier (Bron, France), tous ayant donné leur consentement éclairé par écrit avant de prendre part à l'étude. Cette étude est conforme à la Déclaration d'Helsinki relative aux essais avec des participants humains et a été approuvée par un comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Est IV, France, A00850, 10/04/2017). Elle a été préenregistrée sur une base de données publique (<http://clinicaltrials.gov>, NCT03217357, 05/07/2017).

2.2. Stimulation transcrânienne à courant continu

La stimulation par tDCS a été réalisée selon une procédure en double aveugle, avec un contrôle de type sham, à l'aide d'un appareil DC-plus Stimulator (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Allemagne). Des électrodes de 10,89 cm² (3,3 x 3,3 cm) étaient placée en regard du CPF

dorsolatéral, l'anode à gauche et la cathode à droite, correspondant respectivement aux localisations F3 et F4 du système international 10/20 de placement des électrodes EEG. Ce placement est en accord avec les résultats de l'Étude 1 de ce projet de thèse, suggérant que l'application de l'anode de la tDCS au niveau du CPF dorsolatéral gauche était le montage le plus efficace pour moduler la réponse au stress (Vignaud, Adam, et al., 2023). Un gel conducteur était placé sur la surface des électrodes au contact du crâne des participants pour améliorer l'impédance.

La stimulation active correspondait à un courant de 2mA appliqué durant 30 minutes, commençant par une augmentation progressive de l'intensité de courant de 0 à 2mA (*ramp up*) pendant 30 secondes et se terminant par une diminution progressive (*ramp down*) pendant 30 secondes. La stimulation sham consiste en l'application d'un courant à 2mA uniquement pendant la première minute de la période de stimulation (*ramp up/down* de 30 secondes), mimant les effets secondaires associés à la stimulation active sans induire d'effet physiologique. La mise en aveugle était assurée par l'utilisation du mode « étude » de l'appareil de tDCS, permettant d'entrer un code individuel à cinq chiffres correspondant à une stimulation active ou sham. Chaque code était attribué à un participant par un personnel extérieur à l'étude, assurant le maintien de l'aveugle pour le participant et l'expérimentateur. De manière à évaluer cette mise en aveugle, il était demandé à la fin de chaque passation aux participants et à l'expérimentateur d'essayer de deviner si la stimulation appliquée était une stimulation active ou sham.

Afin d'identifier les zones cérébrales dont l'activité avait été modulée par la tDCS, nous avons modélisé le champ de courant généré par la stimulation à l'aide du logiciel SimNIBS (Thielscher, Antunes & Saturnino, 2015). Nous avons utilisé le modèle de tête par défaut du logiciel pour intégrer dans la modélisation les contraintes liées aux propriétés du cuir chevelu et de l'os crânien interférent avec la diffusion du courant puisque nous ne disposons pas directement des données de neuroimagerie de nos participants.

2.3. Protocole d'induction du stress

Nous avons utilisé le Maastricht Acute Stress Test (MAST, Smeets et al., 2012) comme protocole d'induction du stress. Il s'agit d'un protocole combinant l'exposition à des facteurs de stress psychogéniques et physiques. Après une période d'anticipation de cinq minutes

pendant laquelle l'expérimentateur annonce que le stress est imminent et donne les instructions, le participant sera soumis à un stress aigu pendant dix minutes durant lesquelles il alterne entre des phases d'immersion de la main dans de l'eau à 8°C (*Hand Immersion Test*, HIT), un facteur de stress physique, et des phases de calcul mental (entre 45 et 90 secondes), constituant un facteur de stress psychogénique. Durant ces phases de calcul mental, le participant doit effectuer des divisions (par exemple compter à rebours à partir de 2087 par pas de 13) le plus rapidement possible et sans faire d'erreur. A chaque hésitation ou erreur, l'expérimentateur exprime des commentaires négatifs. Le protocole initial du MAST indiquait une immersion de la main dans de l'eau à 2°C. Néanmoins, d'après des données pilotes, nous avons décidé d'augmenter cette température à 8°C afin de limiter la douleur liée à l'immersion tel que cela a été fait dans une de nos précédentes études (Brunelin & Fecteau, 2021).

2.4. Mesures d'intérêt

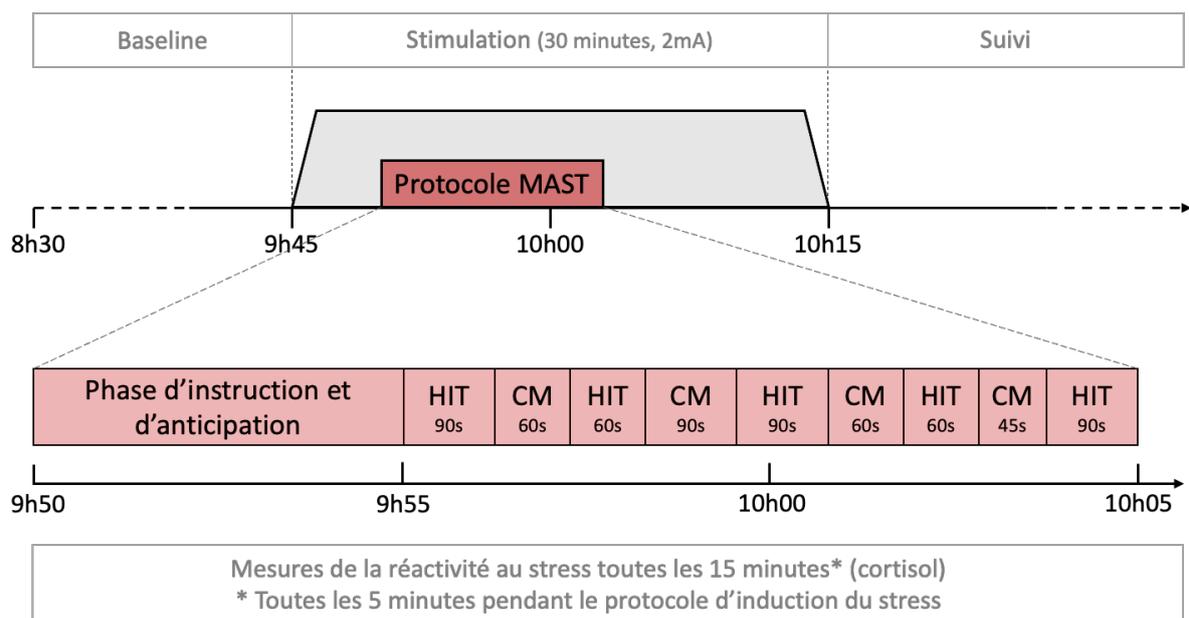
Notre mesure principale de la réponse au stress est le niveau de cortisol, estimé par la concentration de cortisol salivaire. Le cortisol salivaire est un bon marqueur des variations de cortisol directement libéré dans le sang (Hellhammer, Wüst & Kudielka, 2009), et permet de s'affranchir du stress que peut représenter les piqûres liées aux prélèvements sanguins. Au total, 10 prélèvements sanguins ont été réalisés tout au long de la matinée d'expérimentation : une fois en amont de la période de stimulation et de stress, six fois durant cette période et trois fois après. La salive a été collectée avec des Salivettes (Sarstedt, Allemagne). Les Salivettes ont ensuite été centrifugées puis stockées à -20°C en attendant les analyses des concentrations de cortisol. Celles-ci ont été réalisées par chromatographie en phase liquide couplée à la spectroscopie de masse par rapport à des valeurs de référence (Antonelli et al., 2015).

Le stress des participants sera aussi évalué par des mesures comportementales. Les capacités de prise de décision ont été évaluées avant et après la période de stimulation et de stress à l'aide d'une version informatisée du *Delay Discounting Task* (DDT, Kirby, Petry & Bickel, 1999). Durant cette tâche, les participants sont soumis à une série de situations dans lesquelles ils doivent choisir entre une récompense monétaire hypothétique à recevoir immédiatement et une somme plus importante à recevoir après un délai fixe (par exemple, il sera demandé de choisir entre recevoir 15 euros maintenant ou recevoir 23 euros dans 3 semaines). Les performances à cette tâche sont sensibles au contexte dans lequel le participant se trouve et

semblent être altérées lors d'une situation de stress. Notre mesure de ces performances était le changement dans le nombre de choix immédiats entre l'évaluation avant et celle après la période de stress (Δ DDT), exprimé en pourcentage. L'effet du stress sur le comportement a aussi été évalué par la passation d'auto-questionnaires avant et après la période de stimulation et de stress : la *Barratt Impulsiveness Scale 11^{ème} version* (BIS-11, Patton, Stanford & Barratt, 1995), évaluant l'impulsivité, et le *Stait-Trait Anxiety Inventory* (STAI, Spielberger, 2009), correspondant à une mesure subjective de l'anxiété.

Des mesures de l'état dépressif des participants et de leurs traits schizotypiques ont enfin été réalisées avec le *Beck Depression Inventory* (BDI, Beck et al., 1961) et le *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ, Raine, 1991) afin de contrôler ces paramètres qui pourraient influencer les niveaux de cortisol (Chojnowska et al., 2021).

2.5. Procédure expérimentale



HIT: Hand Immersion Test
CM: Calcul Mental

Figure 11. Schéma de la procédure expérimentale. L'induction du stress par le protocole MAST débute 5 minutes après le début de la stimulation. HIT, *Hand Immersion Test* ; CM, *Calcul Mental*.

Toutes les sessions expérimentales se sont déroulées le matin. Afin de limiter les variations inter-individuelles liées au cycle nyctéméral du cortisol, l'induction du stress débutait entre 10h30 et 11h pour tous les participants. Dès leur arrivée au laboratoire et après la signature

du consentement, l'expérimentateur plaçait les électrodes de tDCS puis les participants remplissaient différents auto-questionnaires et le test informatisé du DDT. Un premier prélèvement salivaire était ensuite effectué, constituant l'échantillon basal, suivi du lancement de la stimulation. Après cinq minutes de stimulation, le protocole d'induction du stress débutait. Toutes les cinq minutes durant la période d'application de la tDCS, six prélèvements salivaires étaient effectués. A la fin de la stimulation, trois autres prélèvements étaient réalisés, chacun à quinze minutes d'intervalle, en parallèle de la complétion par les participants des auto-questionnaires et du test informatisé du DDT. La procédure expérimentale est détaillée dans la Figure 11.

Afin d'évaluer la sécurité de l'utilisation de la tDCS dans cette population, les participants rapportaient les effets secondaires auxquels ils avaient été sujets (d'après Antal et al., 2017) et notaient la douleur potentielle liée à l'application du courant sur une échelle visuelle analogue.

2.6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JASP (version 0.16.3, JASP team, 2022). Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$. La normalité des distributions a été testée avec un test Shapiro-Wilk et l'égalité des variances contrôlée avec un test de Levene. Les données socio-démographiques des participants et de sécurité des deux groupes ont été comparées à l'aide de tests du Khi^2 ou de Fisher exact pour les données qualitatives, ou de tests de Student bilatéral ou de Mann-Whitney pour les données quantitatives. Si une entorse à l'hypothèse de variance égale était détectée, une correction de Welch a été appliquée. Les données manquantes de cortisol ont été imputées en utilisant une interpolation par spline ou par les valeurs individuelles basale pour les derniers prélèvements, puisqu'on suppose un retour à la normale après la phase de rétablissement du stress. Les variations des concentrations de cortisol tout au long de l'expérimentation ont été analysées comme variable dépendante dans un modèle linéaire généralisé, en utilisant comme facteurs le groupe (actif ou sham) et le temps (10 prélèvements). Des analyses de contrastes ont par la suite été menées pour les coefficients ressortant significatifs du modèle linéaire généralisé, avec l'application d'une correction pour tests multiples (*false discovery rate*, FDR). De plus, des analyses de sensibilité ont été menées afin d'évaluer l'impact de l'imputation de nos données. Ainsi un nouveau modèle a été conduit avec seulement les données existantes et sans avoir

interpolé nos données manquantes. Les performances du DDT ont été évaluées en utilisant le pourcentage de réponses impulsives, correspondant au choix de la récompense monétaire hypothétique moins élevée à recevoir maintenant. Ces valeurs ont été intégrées comme variables dépendantes dans un modèle linéaire généralisé utilisant aussi comme facteurs le groupe (actif ou sham) et le temps (pré ou post-stimulation). Des corrélations entre l'augmentation maximale de cortisol mesurée par rapport aux niveaux basaux (Δ_{\max}) et les scores aux auto-questionnaires BDI, SPQ, BIS-11 et STAI ont aussi été testées comme analyses exploratoires. Nous avons utilisé le changement de scores induit par le stress ([score post-stress] – [score pré-stress]) comme mesure pour les corrélations pour les questionnaires BIS-11 et STAI. Les données n'ayant pas une distribution normale, des corrélations de Spearman ont été effectuées.

3. Résultats

Les deux groupes de participants étaient comparables pour chacune des variables socio-démographiques, des scores aux auto-questionnaires, des performances au DDT et des concentrations de cortisol basales. Le détail de ces données a été rapporté dans le Tableau 1.

	Groupe Actif		Groupe Sham		<i>p-Value</i>
	moyenne \pm ET	n	moyenne \pm ET	n	
n total		15		15	
Age (années)	23,2 (4,6)		24,7 (3,1)		0,22
Sexe (F/M)		11/4		10/5	1,00
Latéralité (R/L)		12/3		14/1	0,60
Éducation (années)	15,1 (2,9)		14,4 (2,8)		0,53
Fumeurs (O/N)		6/9		3/12	0,43
Exercice physique (heure/semaine)	1,0 (1,1)		1,9 (2,0)		0,19
Prise de toxique récurrente (O/N)		3/12		1/14	0,60
Évènement stressant récent (O/N)		3/12		7/8	0,25
BDI	3,3 (3,6)		2,9 (3,0)		0,97
SPQ	11,8 (10,3)		12,9 (8,7)		0,75
Cortisol basal (nmol/L)	3,5 (2,0)		4,7 (2,5)		0,25
DDT basal (% choix impulsifs)	17,7 (13,9)		20,5 (7,9)		0,43
BIS basal	55,7 (8,8)		55,1 (6,6)		0,84
STAI basal	33,0 (10,3)		31,3 (9,5)		0,64

Tableau 1. Données socio-démographiques et cliniques basales. BDI, Beck Depression Inventory ; BIS, Barratt Impulsiveness Scale ; DDT, Delay Discounting Task ; ET, Ecart-Type ; SPQ, Schizotypal Personality Questionnaire ; STAI, Stait-Trait Anxiety Inventory.

3.1. Modélisation du champ de courant

Le logiciel utilisé SimNIBS nous a permis de prendre en compte différents paramètres impliqués dans la génération du champ de courant induit par la tDCS : la taille et le positionnement des électrodes, leur épaisseur (1,5 mm) ainsi que l'épaisseur du gel appliqué sur celles-ci (1 mm environ), et l'intensité et la direction du courant au niveau de chaque électrode. La modélisation montre que la stimulation induit effectivement un courant allant de l'anode à la cathode et atteignant bien les CPF dorsolatéraux, avec une magnitude du courant électrique plus important à gauche (Figure 12). Le CPF médian semble aussi touché par ce champ de courant.

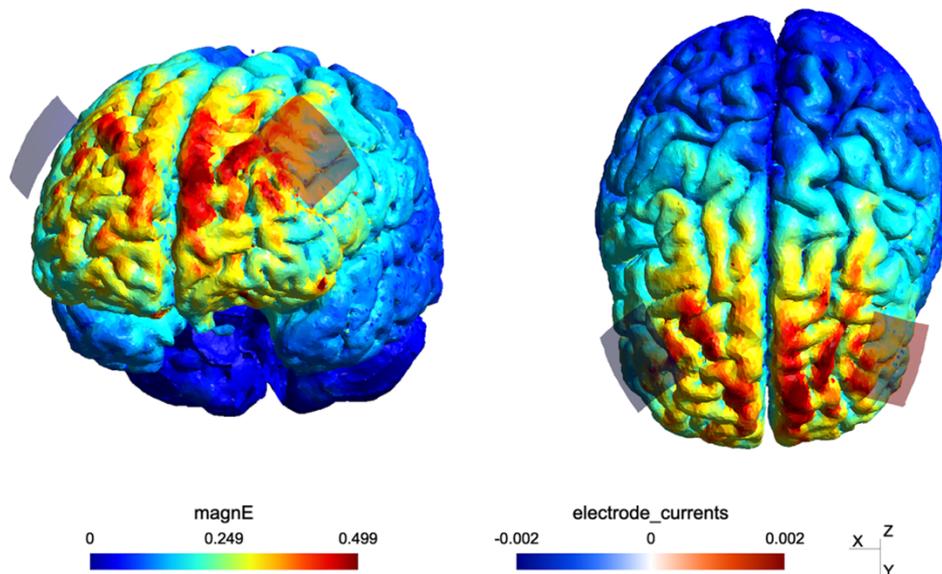


Figure 12. Modélisation du champ de courant induit par la tDCS bifrontale. L'anode est placée en regard du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (F3), la cathode en regard du cortex préfrontal dorsolatéral droit (F4). Simulation réalisée avec SimNIBS (Thielscher, Antunes & Saturnino, 2015).

3.2. Effet de la tDCS sur la libération de cortisol

Les groupes ne présentaient pas de différence significative au niveau basal, en moyenne de 4,69 nmol/L (\pm 2,53) pour le sham et 3,54 nmol/L (\pm 1,99) pour le groupe actif ($W = 78,00$; $p = 0,25$). Cinq participants de chaque groupe n'ont pas fourni assez de salive dans au moins un de leurs prélèvements, empêchant le dosage correct du cortisol. Ainsi, 30 données manquantes soit 10% des prélèvements totaux ont donc nécessité l'imputation de leurs valeurs comme décrit dans la section des analyses statistiques.

Le stress a effectivement induit une libération de cortisol pour tous les participants, quel que soit leur groupe. Les concentrations de cortisol sont significativement associées aux facteurs groupe et temps intégrés dans le modèle linéaire généralisé ($\chi^2 = 41,16$; $p < 0,001$). Parmi tous les prélèvements, seuls le cinquième, sixième et septième sont considérés comme des prédicteurs significatifs du modèle, correspondants aux échantillons salivaires prélevés tout de suite après, 5 et 10 minutes après l'arrêt du protocole MAST ($p < 0,05$). Le huitième prélèvement tend à être un prédicteur significatif ($p = 0,08$). Par la suite, des analyses de contrastes ont permis d'identifier des différences significatives entre les groupes pour ces prélèvements (Tableau 2). Pour ces trois prélèvements, les participants du groupe sham présentaient une libération de cortisol plus élevée que les participants du groupe actif (Figure 13). Dans le groupe sham, l'augmentation maximale des concentrations de cortisol correspondait à 291% du niveau basal, tandis que pour le groupe actif cette augmentation était de 259% en moyenne.

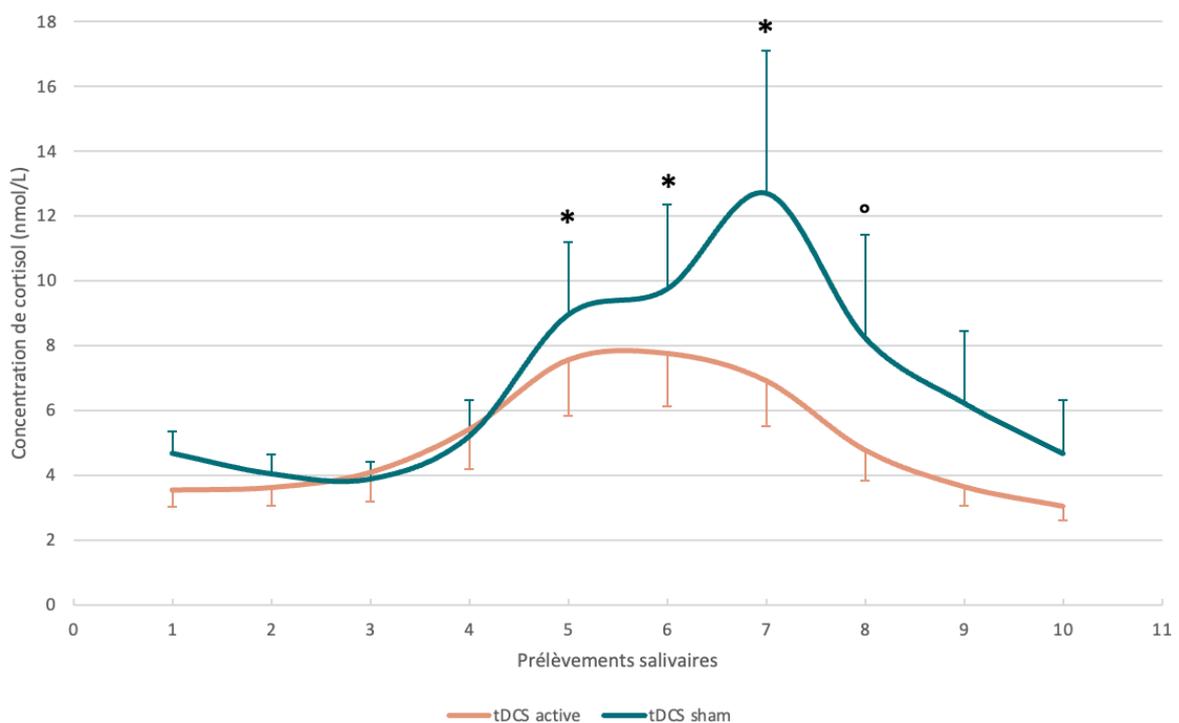


Figure 13. Variations des concentrations de cortisol durant le protocole expérimental. Les analyses de contraste ont mis en évidence des différences significatives entre les groupes pour les prélèvements 6, 7 et 8. Sur ces trois prélèvements, l'augmentation moyenne de cortisol du groupe actif était de 183% du niveau basal tandis qu'elle était de 218% pour le groupe sham. * $p < 0,05$; ° $p < 0,1$

	Estimation (ES)	t	p-Value
Coefficients			
(Intercept)	1,267 (0,181)	6,995	< 0,001
Groupe sham	0,276 (0,109)	2,533	0,012
Prélèvement 2	-0,055 (0,245)	-0,226	0,822
Prélèvement 3	-0,003 (0,245)	-0,012	0,990
Prélèvement 4	0,282 (0,245)	1,150	0,251
Prélèvement 5	0,694 (0,243)	2,857	0,005
Prélèvement 6	0,758 (0,245)	3,092	0,002
Prélèvement 7	0,840 (0,245)	3,428	< 0,001
Prélèvement 8	0,423 (0,243)	1,739	0,083
Prélèvement 9	0,161 (0,245)	0,657	0,512
Prélèvement 10	-0,089 (0,243)	-0,366	0,715
Contrastes			
P5 actif – sham	-2, 262 (0,978)	-2,313	0,022*
P6 actif – sham	-2,410 (1,049)	-2,298	0,022*
P7 actif – sham	-2,617 (1,139)	-2,298	0,022*

Tableau 2. Modèle linéaire généralisé (GLM) des concentrations de cortisol en fonction du groupe et du temps de prélèvement.

ES, Écart-type Standard. *p-value ajustée

L'analyse de sensibilité a souligné la fiabilité de nos résultats. En effet, ceux-ci restaient sensiblement identiques malgré la présence de données manquantes. Les concentrations de cortisol étaient aussi significativement associées aux facteurs groupe et temps ($X^2 = 42,68$; $p < 0,001$). Cette fois-ci, en plus des prélèvements 5, 6 et 7, le prélèvement 8 semblait aussi constituer un prédicteur significatif du modèle (Tableau 3).

Nous avons identifié une corrélation négative significative entre l'augmentation maximale de cortisol et le changement des scores du questionnaires BIS, mesurant l'impulsivité (ρ de Spearman = -0,45 ; $p = 0,02$). Les autres variables investiguées (STAI, BDI et SPQ) n'étaient pas significativement corrélées au Δ max de cortisol ($p > 0,50$).

	Estimation (ES)	t	p-Value
Coefficients			
(Intercept)	1,256 (0,179)	7,008	< 0,001
Groupe sham	0,300 (0,112)	2,669	0,008
Prélèvement 2	-0,068 (0,248)	-0,273	0,785
Prélèvement 3	-0,076 (0,251)	-0,301	0,763
Prélèvement 4	0,281 (0,251)	1,119	0,264
Prélèvement 5	0,676 (0,242)	2,797	0,006
Prélèvement 6	0,742 (0,244)	3,043	0,003
Prélèvement 7	0,925 (0,248)	3,723	< 0,001
Prélèvement 8	0,497 (0,246)	2,020	0,044
Prélèvement 9	0,205 (0,248)	0,825	0,410
Prélèvement 10	-0,087 (0,244)	-0,356	0,722
Contrastes			
P5 actif – sham	-2, 410 (0,994)	-2,424	0,019*
P6 actif – sham	-2,574 (1,070)	-2,406	0,019*
P7 actif – sham	-3,092 (1,306)	-2,368	0,019*
P8 actif – sham	-2,015 (0,844)	-2,388	0,019*

Tableau 3. Analyses de sensibilité : GLM des concentrations de cortisol en fonction du groupe et du temps de prélèvements sans imputation des données manquantes.

ES, Écart-type Standard. *p-value ajustée

3.3. Effets de la tDCS sur la prise de décision

Aucune association entre le pourcentage de choix impulsif et la stimulation ou le stress n'a pu être mis en évidence par le modèle linéaire généralisé ($X^2 = 0,89$; $p = 0,493$). Le groupe actif présentait un pourcentage de choix impulsif de 18,0% ($\pm 14,9$) au niveau basal et de 17,4% ($\pm 13,3$) après l'induction du stress, correspondant à une diminution moyenne de 0,6% ($\pm 9,6$). Quant au groupe sham, on observait un pourcentage de choix impulsif de 21,4% ($\pm 6,9$) au niveau basal puis de 19,6% ($\pm 9,0$), correspondant à une diminution moyenne de 1,8% ($\pm 5,9$). Le stress ne semble pas avoir altéré les performances des participants à la tâche de prise de décision.

3.4. Données qualitatives

Aucune différence dans la fréquence d'apparition des effets secondaires liés à la tDCS entre les groupes n'a été détectée ($p = 0,33$). Les effets secondaires rapportés étaient majoritairement jugés légers à modérés dans les deux groupes. Le groupe actif a plutôt rapporté de la chaleur sous les électrodes, des picotements et des difficultés de concentrations, tandis que le groupe sham a principalement rapporté une fatigue, des difficultés de concentration et des douleurs au cou et à la tête (Tableau 4). La stimulation a été bien tolérée pour tous les participants, avec une douleur légère liée à son application identique dans les deux groupes (cotée à 3 et 3,6 sur une échelle visuelle analogue allant jusqu'à 10 pour les groupes actif et sham, respectivement, $p = 0,69$). Tous les participants ont réalisé l'entièreté du protocole.

	Groupe Actif (n)	Groupe Sham (n)
Fatigue	4	11
Phénomène visuel	0	1
Difficulté de concentration	5	9
Douleurs (tête/cou)	4	5
Sensation de brûlure	3	2
Chaleur	7	5
Cognition altérée	2	2
Picotements	6	4
Changement d'humeur	3	1
Démangeaisons	1	3

Tableau 4. Effets secondaires associés à la tDCS. Au total, 11 participants du groupe actif et 14 participants du groupe sham ont déclaré avoir ressenti des effets secondaires liés à l'application de la stimulation ($p = 0,33$).

Concernant le double-aveugle, ni les participants ($\log OR = -0,54$; $p = 0,71$) ni les expérimentateurs ($\log OR = -1,64$; $p = 0,07$) n'ont pu correctement identifier la condition de stimulation à laquelle avait été soumis le participant.

4. Discussion

Cet essai contrôlé randomisé visait à évaluer l'impact de 30 minutes de stimulation à 2 mA du CPF dorsolatéral dans la régulation de la réponse au stress chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie. A notre connaissance, il s'agit de la première étude proposant ce paradigme dans une population à risque de maladie psychiatrique et présentant une hyperréactivité au stress. Nous avons observé une moindre libération de cortisol induite par l'exposition à un facteur de stress dans le groupe ayant reçu une stimulation active en comparaison au groupe ayant reçu une stimulation sham.

En accord avec une récente revue de la littérature (Vignaud, Adam, et al., 2023, Étude 1), ces résultats suggèrent que la tDCS favorise le contrôle inhibiteur du CPF dorsolatéral sur l'axe HHS, diminuant alors sa réactivité au stress. Des lésions de cette région chez les rongeurs avaient très tôt permis d'identifier le CPF comme central dans les mécanismes de régulation du stress (Diorio et al., 1993). Des connexions indirectes sur le NPV, première structure composant l'axe HHS, ont été identifiées et seraient responsable de l'inhibition de son activité (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Lors d'une situation de stress, on observe une altération de l'activité du CPF notamment illustrée par une diminution des performances sous-tendues par cette région (Shields, Sazma & Yonelinas, 2016 ; Qin et al., 2009). Pendant un stress aigu, l'activité du CPF serait ainsi altérée, la région ne pouvant alors plus immédiatement exercer son contrôle inhibiteur sur les structures effectrices de la réponse au stress. En augmentant son excitabilité à l'aide de la tDCS, son contrôle inhibiteur pourrait être renforcé et exercerait alors son influence dès le début du stress. On observerait donc une moindre libération de cortisol et plus largement une prévention des altérations liées au stress.

Nous avons ici choisi d'utiliser un protocole d'induction du stress combinant des facteurs de stress physiques et psychogéniques. En effet d'après l'Étude 1 de ce manuscrit, la stimulation du CPF dorsolatéral ne semblait pas avoir d'impact sur la régulation de la réponse au stress induite par des facteurs uniquement physiques. Néanmoins, certaines études peinaient à expliciter une libération de cortisol à la suite de l'exposition à un stress uniquement psychogénique. Au contraire, le MAST est un protocole robuste responsable d'une libération de cortisol systématique (Quaedflieg et al., 2015 ; Meyer et al., 2013 ; Smeets et al., 2012), tout en faisant aussi intervenir les mécanismes de contrôle top-down de la réponse au stress.

La combinaison de ces facteurs nous permet aussi de refléter la diversité des stress auxquels peuvent être soumis les individus, qui constituent des facteurs de risques de développer la schizophrénie (Brown, 2011).

Modifier cette réponse au stress chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie est d'un intérêt majeur puisqu'il s'agit d'individus présentant une augmentation du taux moyen de cortisol au quotidien (Habets et al., 2012 ; Collip et al., 2011). De plus, des résultats suggèrent que cette population se caractérise aussi par une libération augmentée de cortisol induite par un stress (Collip et al., 2011 ; Brunelin et al., 2008). Dans un cadre expérimental similaire, notre équipe avait mis en évidence que le protocole MAST induisait une libération de cortisol équivalent à 180% du taux basal chez des individus sans antécédents personnels ou familiaux de maladie psychiatrique (Brunelin & Fecteau, 2021). Nous rapportons ici une libération maximale moyenne de 291% chez les frères et sœurs de patients ayant reçu une stimulation sham, supportant alors l'hypothèse d'une hyperréactivité au stress dans cette population. Dans les groupes actifs de ces deux études, la libération maximale de cortisol induite par le stress était en moyenne de 139% chez les sujets contrôles et de 260% chez les apparentés de patients atteints de schizophrénie (Figure 14). Bien qu'elle ne semble pas permettre de complètement normaliser la réponse au stress dans la population vulnérable, la stimulation du CPF paraît induire une diminution moyenne comparable à la population contrôle. Il n'y ait à notre connaissance pas de données permettant d'évaluer le lien entre les niveaux de cortisol et le risque de développer dans le futur une schizophrénie dans cette population ayant une vulnérabilité génétique. Néanmoins, on retrouve une augmentation systématique des taux de cortisol chez les individus dits à ultra-haut risque (UHR), présentant un risque augmenté d'apparition imminente d'un premier épisode psychotique (Salazar de Pablo et al., 2021). Cette augmentation est observée à la fois pour les niveaux de cortisol basal (Chaumette et al., 2016) et pour les mesures de réactivité de l'axe HHS (Nordholm et al., 2018 ; Chaumette et al., 2016). Normaliser la réponse au stress des populations à risque pourrait permettre d'endiguer les processus dégénératifs responsables de l'apparition de la schizophrénie et de l'aggravation des symptômes (Pruessner et al., 2017). Le modèle diathèse-stress propose ainsi que des stress environnementaux vont altérer l'axe HHS mais aussi des régions cérébrales impliquées dans la régulation de la réponse au stress. L'accumulation de ces altérations jusqu'à un point de rupture serait alors responsable de l'apparition des premiers

symptômes. Agir sur les systèmes impliqués dans la réponse au stress chez les frères et sœurs de patients paraît alors primordial pour endiguer ces mécanismes pathologiques.

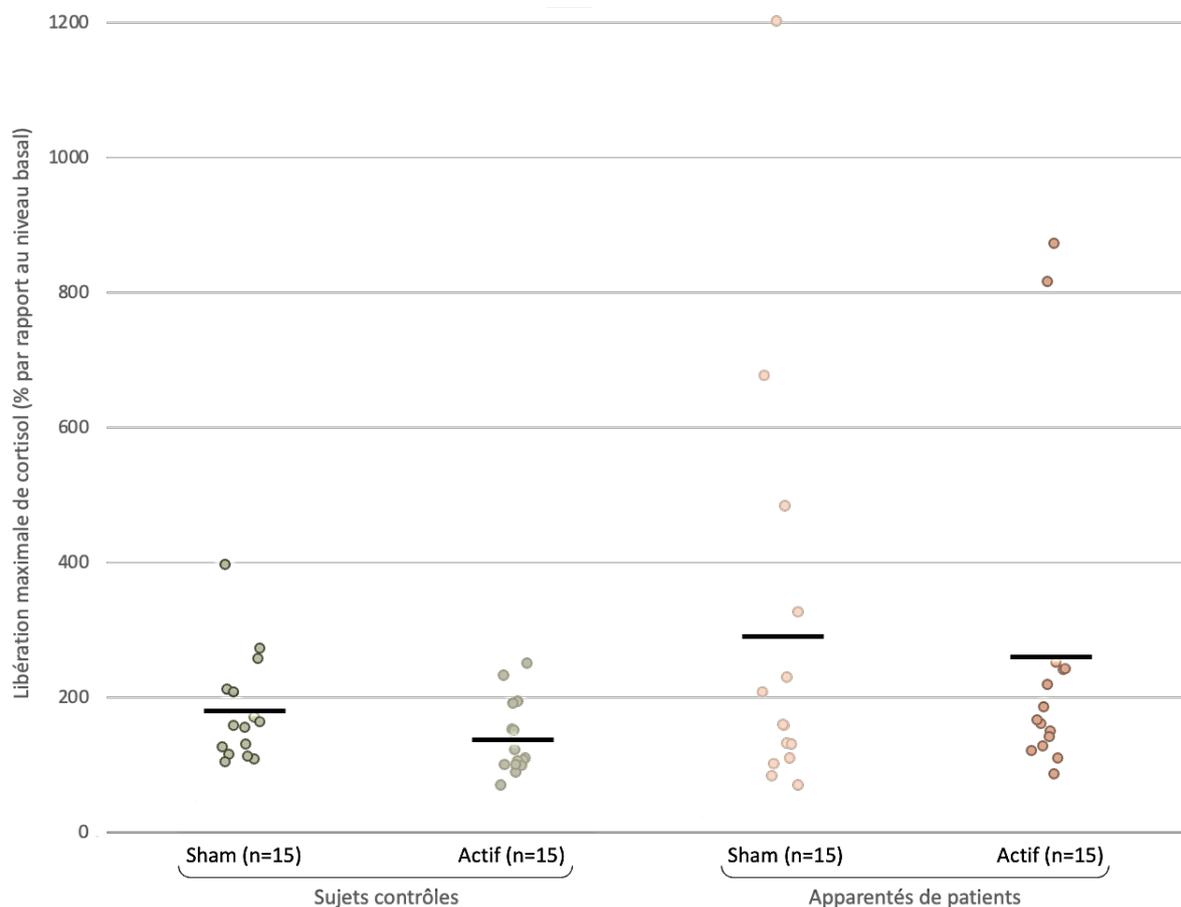


Figure 14. Libération maximale de cortisol induite par un stress chez apparentés de patients atteints de schizophrénie et dans la population générale. Les deux populations ont été soumises au protocole MAST d'induction du stress en combinaison avec une stimulation tDCS active ou sham de 2 mA pendant 30 minutes. Pour les groupes ayant reçu une stimulation sham, la libération maximale de cortisol était en moyenne de 180% par rapport au cortisol basal dans la population contrôle et de 291% chez les frères et sœurs de patients. La stimulation active a permis de diminuer cette libération dans les deux groupes : elle n'était alors plus que de 139% dans la population générale et de 260% chez les apparentés de patients. (Daprès les données de Brunelin & Fecteau, 2021).

Les effets de la tDCS sont dépendants de l'état dans lequel se trouve la région cérébrale ciblée et donc du contexte dans lequel la stimulation a lieu (Li et al., 2018). En effet, différents mécanismes cérébraux comme les oscillations endogènes peuvent interagir avec la stimulation, en coopérant ou en rentrant en compétition avec la tDCS (Liu et al., 2018). Ces interactions sont aussi visibles au niveau comportemental (Vergallito et al., 2023 ; Antal et al., 2007). Dans cette étude, nous avons décidé d'appliquer la tDCS juste avant et pendant

l'induction du stress, en supposant qu'il était nécessaire d'agir avant que les mécanismes de réponse au stress se soient déjà mis en place. Parmi les autres études investiguant l'effet de la tDCS sur la réactivité au stress chez des individus contrôles, quatre d'entre elles ont rapporté un effet protecteur sur la libération de cortisol de la stimulation lorsqu'elle était appliquée avant ou pendant l'induction du stress (Brunelin & Fecteau, 2021 ; Mehrosfar et al., 2020 ; Antal et al., 2014 ; Sarkar, Dowker & Cohen Kadosh, 2014). Trois autres études n'ont pas rapporté d'effet de la tDCS sur l'augmentation des concentrations en cortisol (Wang et al., 2022 ; Carnevali et al., 2020 ; Bogdanov & Schwabe, 2016), dont deux ayant appliqué la stimulation plusieurs minutes après la fin de l'induction du stress. Il a été suggéré que la tDCS module préférentiellement les réseaux cérébraux déjà activés (Bikson & Rahman, 2013). L'hétérogénéité de ces résultats pourraient alors provenir des différences de contexte dans lesquels la stimulation a été réalisée : la tDCS appliquée en regard d'un CPF actif pourrait alors avoir des effets différents que lorsqu'elle est appliquée sur un CPF dont l'activité est déjà altérée, comme lors d'un stress.

Concernant les performances au DDT, ni le protocole de stress ni la stimulation ne semblent avoir eu d'effet. Des altérations à la suite d'un stress des fonctions cognitives associées au CPF et notamment des capacités de prise de décision ont pourtant été décrites dans la littérature (Kimura et al., 2013). La relation entre le stress et ces performances cognitives sont néanmoins complexes et dépendent de l'activité de diverses structures cérébrales et neurotransmetteurs (Arnsten, 2015). Une relation en U-inversé a été décrite entre les capacités cognitives soutenue par le CPF, comme la mémoire de travail ou la flexibilité mentale, et l'activité dopaminergique de cette région (Weber et al., 2022 ; Floresco, 2013). De meilleures performances seraient atteintes à un niveau optimal de dopamine, dépendant donc des concentrations basales du neurotransmetteurs (Cools & D'Esposito, 2011). De plus, dans le cadre de la prise de décision évaluée par le DDT, il a été décrit que la dépréciation temporelle (*temporal discounting*), correspondant à un processus induisant une diminution de l'estimation de la valeur d'une récompense en fonction du délai qui lui est associé, pouvait aussi être modifiée par des variations de l'activité dopaminergique (Ballard et al., 2015 ; Joutsa et al., 2015).

Ainsi, la transmission dopaminergique semble être une composante déterminante du fonctionnement du CPF lors de l'exécution de tâche cognitive. Puisqu'une libération de

dopamine est attendue lorsqu'un individu est soumis à un stress (Baik, 2020 ; Payer et al., 2017 ; Abercrombie et al., 1989), nous avons émis l'hypothèse que les capacités de prise de décision pourraient être altérées par notre protocole. L'absence d'effets liés au stress observée ici pourrait être le reflet d'une altération préalable de la transmission dopaminergique dans la population étudiée. En effet, un dysfonctionnement dopaminergique a largement été décrit chez les patients atteints de schizophrénie (McCutcheon, Abi-Dargham & Howes, 2019 ; Howes et al., 2017 ; Brunelin, Fecteau & Suaud-Chagny, 2013). A ce jour, encore peu d'études se sont intéressées à ce paramètre chez les frères et sœurs de patients, mais leurs résultats vont aussi en ce sens : on retrouve une hyper-réactivité dopaminergique en réponse à un facteur de stress (Brunelin et al., 2010) ainsi qu'une altération de l'activité du striatum pendant le traitement d'une récompense (de Leeuw, Kahn & Vink, 2015). Il est intéressant de souligner que la relation associant l'activité dopaminergique des régions corticales et les performances à différentes tâches cognitives semblent être inversée chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison à des populations contrôles (Mitelman et al., 2021 ; Vyas et al., 2018). Il conviendrait alors d'étudier cette relation chez les frères et sœurs de patients, qui présentent aussi des anomalies de performance dans des tâches de prise de décision (Henquet et al., 2022 ; Wang et al., 2018). En outre, des travaux récents suggèrent la mise en place de mécanismes compensatoires dans les fratries saines de patients psychotiques (Chen et al., 2023), notamment dans le cadre de la réponse au stress (van Leeuwen et al., 2018). Ce phénomène se traduit par l'activation de régions cérébrales supplémentaires par rapport aux sujets contrôles lorsque les individus font face à des stress. Ainsi, bien que le stress et la stimulation ont altéré les performances au DDT chez des sujets contrôles (Brunelin & Fecteau, 2021), un dysfonctionnement du réseau entre le CPF et le système dopaminergique associé à des mécanismes compensatoires pourraient modifier l'impact de ces conditions sur les capacités cognitives des frères et sœurs de patients.

Certaines limites de cette étude doivent néanmoins être soulignées. Premièrement, nous avons seulement inclus des frères et sœurs de patients, nous empêchant d'évaluer la réponse au stress par rapport à des sujets contrôles. Deuxièmement, bien que nos groupes étaient équilibrés, il a été rapporté que le sexe pouvait avoir un effet sur la réponse au stress (Heck & Handa, 2019). Nous n'avons pas mené d'analyse en sous-groupe en raison de notre échantillon restreint, mais l'impact de ces interventions sera à investiguer séparément dans ces

populations. Troisièmement, bien que l'absence d'effet de la tDCS ou du stress observé sur les performances de prise de décision puisse refléter des mécanismes compensatoires, il est possible que l'étude ne soit pas assez puissante pour détecter des différences. En effet, la taille de l'échantillon a été calculé afin de pouvoir détecter des différences au niveau des concentrations de cortisol. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et des études supplémentaires seront nécessaires pour établir l'impact de la stimulation du CPF sur les altérations cognitives liées à son fonctionnement pendant un stress. Quatrièmement, la méthode recommandée pour évaluer l'aveugle dans les études de tDCS et que nous avons utilisé dans ce protocole a récemment été remis en cause. Elle ne permettrait pas de refléter les variations de sensibilité qu'ont pu ressentir les participants au cours de la stimulation et qui semblent être différentes entre les groupes actif et sham, suscitant alors quelques réserves quant à l'utilité et la validité de cette méthode (Turner, Jackson & Learmonth, 2021). Dernièrement, nous n'avons pas pu vérifier quelles étaient véritablement les zones cérébrales impactées par la stimulation. La modélisation réalisée ici semble indiquer que le courant a effectivement atteint le CPF dorsolatéral, mais il sera nécessaire de mettre en place des protocoles combinant la tDCS, l'induction du stress ainsi que des examens de neuroimagerie pour conclure quant à la véritable implication du CPF dorsolatéral dans la régulation de la réponse au stress.

5. Conclusion

Nos résultats montrent une diminution de la libération de cortisol induite par un stress suite à une stimulation par tDCS du CPF dorsolatéral. En accord avec de précédentes études, ils permettent d'établir cette région cérébrale comme impliquée dans la régulation de la réponse au stress. De plus, ces résultats pourraient aussi avoir un impact considérable dans la prise en charge des personnes à risque de développer la schizophrénie. Nous avons seulement observé un effet significatif sur une séance de stimulation, mais au vu des résultats à long terme prometteurs de l'application répétée de la tDCS sur les symptômes de nombreuses maladies (Fregni et al., 2021), il est permis d'envisager que des effets similaires pourront être observés sur la gestion du stress (Wu et al., 2021). En outre, modérer la réactivité au stress grâce à la tDCS pourrait profiter à de nombreuses autres populations vulnérables au stress. Il conviendrait alors d'étudier l'intérêt de cette technique dans la régulation de la réponse au

stress chez des patients dépressifs, avec un trouble de stress post-traumatique ou ayant un trouble lié à l'usage de substance, pour lesquels le stress est une composante majeure de la physiopathologie (Cruz-Pereira et al., 2020 ; Bailey et al., 2013 ; Sinha, 2008).

Chapitre 6 : Caractériser les Altérations Intracellulaires de la Réponse au Stress dans la Schizophrénie

Étude 3 :
 Perturbation transcriptionnelle généralisée de la voie de signalisation du récepteur aux glucocorticoïdes dans la schizophrénie

Problématique

Dans un contexte de dysfonctionnement de la réponse au stress chez les patients atteints de schizophrénie, la réponse intracellulaire au stress est-elle aussi altérée ?

Méthode

Recherche systématique

- ✓ Microarray
- ✓ Schizophrénie
- ✓ n > 10

↓

- Extraction des données
- **Comparaison de l'expression** des 7 gènes dans les populations d'intérêt

Population

Patients atteints de schizophrénie (n=491)

Sujets contrôles (n=410)

Résultats Principaux

Expression altérée de tous les gènes candidats & coexistence de profils « pro- » et « anti-cortisol ».

Régions cérébrales

Tissus périphériques

Perturbation généralisée des mécanismes intracellulaire de la régulation de la réponse au stress chez les patients atteints de schizophrénie.

1. Introduction

La physiopathologie de la schizophrénie est complexe. De nombreuses données recueillies à ce jour permettent néanmoins d'établir le stress comme facteur de risque majeur de cette pathologie (Pruessner et al., 2017). En effet, des altérations structurelles au niveau des structures impliquées dans la réponse au stress ont largement été mise en évidence. On retrouve par exemple une augmentation de la taille de l'hypophyse, structure intermédiaire de l'axe HHS, chez les personnes à risque ou ayant fait un premier épisode psychotique (Saunders, Mondelli & Cullen, 2019 ; Nordholm et al., 2013 ; Takahashi et al., 2013), ainsi que chez les patients atteints de schizophrénie (Takahashi et al., 2018, 2011). Le volume de l'hypophyse a d'ailleurs été associée à la réactivité au stress émotionnel les patients (Habets et al., 2012). Les structures inhibitrices de la réponse au stress comme l'hippocampe ou le CPF (Ulrich-Lai & Herman, 2009) montrent quant à elles une diminution de leur volume (Wang et al., 2023 ; Zheng et al., 2019 ; Ohtani et al., 2014 ; Fornito et al., 2009), qui a aussi été associée à une altération de la réponse au stress (Collip et al., 2013).

Des anomalies des taux de cortisol ont systématiquement été mis en évidence dans les différentes populations constituant le continuum psychotique : les personnes à risque génétique ou clinique présentent une augmentation des concentrations de cortisol (Chaumette et al., 2016 ; Brunelin et al., 2008), tandis que les patients atteints de schizophrénie semblent montrer une activité de l'axe HHS atténuée (Misiak et al., 2021 ; Zorn et al., 2017 ; Berger et al., 2016 ; Ciufolini et al., 2014). Ces perturbations ont aussi été étendues au niveau moléculaire. L'expression du récepteur au cortisol, appelé récepteur aux glucocorticoïdes (GR), est altérée chez les patients atteints de schizophrénie et les personnes à risque, au niveau périphérique (Liu et al., 2020) mais aussi dans de nombreuses structures cérébrales comme l'hippocampe, l'amygdale ou le CPF dorsolatéral (Sinclair et al., 2012, 2011 ; Perlman et al., 2004 ; Webster et al., 2002). En outre, le niveau d'expression du GR a été associé à un risque plus élevé de conversion à la schizophrénie (Iftimovici et al., 2020).

La réponse cellulaire au stress est médiée par le GR dont l'activité repose sur la coordination de protéines cofacteurs, formant ainsi la voie de signalisation du GR (Grad & Picard, 2007). Les étapes successives permettant l'action du cortisol sont aujourd'hui bien décrites et sont résumées dans la Figure 15. Parmi la multitude de protéines qui peuvent intervenir dans cette voie de signalisation, certaines ont été identifiées comme indispensables

à son fonctionnement. Ainsi, les protéines chaperonnes Hsp70, Hsp90, FKBP4, FKBP5, p23 et Bag1 sont nécessaires à la formation du complexe GR-cortisol, à sa translocation nucléaire et à sa fixation sur les régions génétique d'intérêt. Une bonne coordination entre ces protéines est donc primordiale pour l'exécution des actions génomiques du cortisol, par exemple responsables du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS (van der Laan et al., 2008). Le rôle de chacune de ces protéines et les gènes codants correspondants sont décrits dans le Tableau 5.

Gènes	Protéine	Rôle dans la voie de signalisation	Effet général
NR3C1	GR	Lors de la fixation du cortisol, le GR subit un changement de conformation, se transloque dans le noyau et module la transcription de gènes cibles.	Activité pro-cortisol
HSPA1A	Hsp70	Hsp70 est impliquée dans le processus de maturation du GR : elle facilite le repliement du GR dans une conformation de faible affinité pour le cortisol.	Activité pro-cortisol
BAG1	Bag1	Bag1 entrave le processus de repliement : il favorise la dégradation du GR plié à faible affinité. Dans le noyau, Bag1 bloque la transcription dépendant du GR.	Activité anti-cortisol
HSP90AA1	Hsp90	D'une part, Hsp90 est impliquée dans le repliement et la maturation finale du GR. Elle stabilise le complexe GR dans un état de haute affinité pour le cortisol. Hsp90 participe également au recyclage nucléaire et à la rétention du GR. D'autre part, la surexpression de Hsp90 bloque la transcription dépendante du GR.	Ambigu
PTGES3	p23	Avec Hsp90, p23 est essentiel à la stabilisation du complexe GR dans un état de haute affinité.	Activité pro-cortisol
FKBP5	FKBP5	FKBP5 maintient le GR sans ligand dans le cytoplasme.	Activité anti-cortisol
FKBP4	FKBP4	Après la liaison du cortisol au GR, un échange rapide de FKBP5 par FKBP4 est observé. FKBP4 induit la translocation du complexe GR-cortisol vers le noyau.	Activité pro-cortisol

Tableau 5. Rôle des protéines codées par les gènes candidats dans la voie de signalisation du récepteur aux glucocorticoïdes

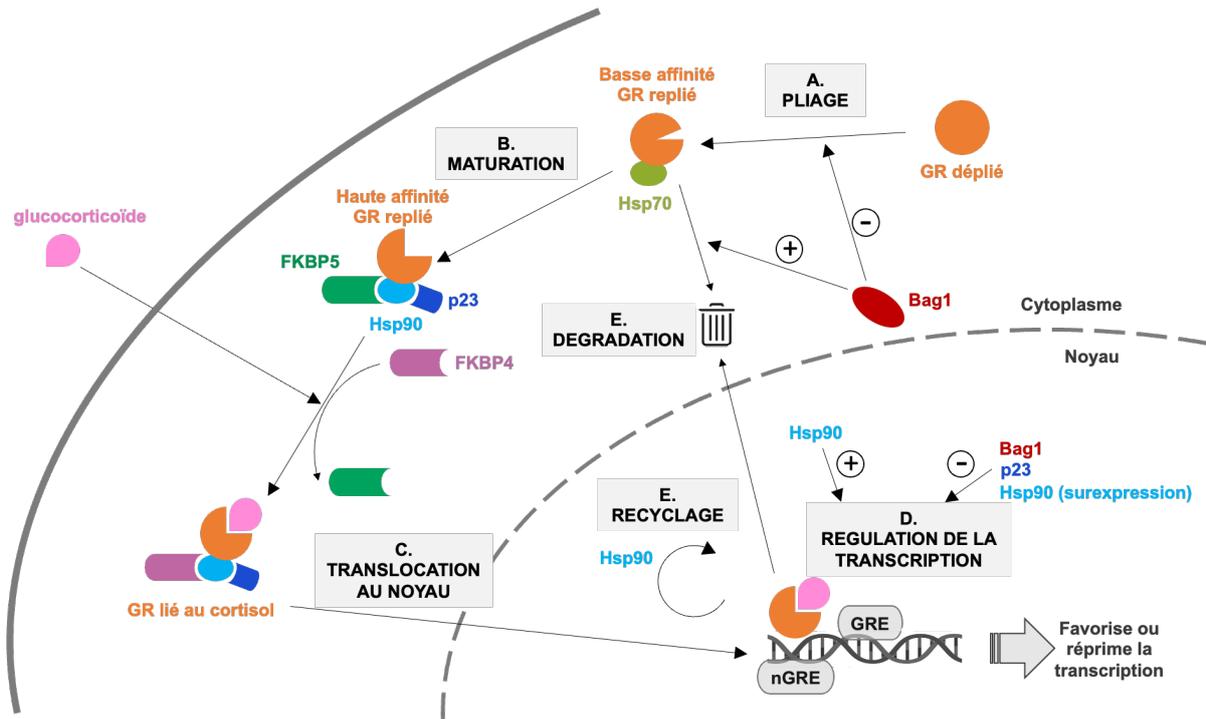


Figure 15. Protéines chaperonnes essentielles impliquées dans la voie de signalisation des récepteurs aux glucocorticoïdes. Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR, codé par *NR3C1*) est un facteur de transcription régulé par un ligand qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Lors de la liaison de glucocorticoïdes (cortisol chez l'humain), il subit un changement de conformation, se transloque dans le noyau et module l'expression de gènes cibles. Le GR est guidé depuis sa synthèse, à travers la transduction du signal et jusqu'à sa dégradation par une variété de protéines chaperonnes. **(A)** Dans un premier temps, le GR déplié subit un processus lui permettant d'adopter une conformation appropriée pour la fixation du glucocorticoïde, avec une basse affinité. Ce « repliement » nécessite la protéine chaperonne Hsp70 (codée par *HSPA1A*). Au cours de cette étape, une autre protéine chaperonne, Bag1 (codée par *BAG1*), entrave le repliement. D'un autre côté, Bag1 favorise la dégradation du GR replié à faible affinité. **(B)** Deuxièmement, la protéine chaperonne Hsp90 (codée par *HSP90AA1*) régule l'étape finale de maturation du GR au cours de laquelle il se replie en un état de haute affinité de liaison pour les glucocorticoïdes. En outre, p23 (codée par *PTGES3*) stabilise les complexes GR-Hsp90. **(C)** Troisièmement, après la liaison du glucocorticoïde, le GR se déplace vers le noyau pour fonctionner comme un facteur de transcription. Cette translocation nucléaire est principalement contrôlée par deux protéines chaperonnes, FKBP4 et FKBP5 (respectivement codées par *FKBP4* et *FKBP5*). Alors que FKBP5 est le cofacteur prédominant du complexe GR-Hsp90 en l'absence de ligand, un remplacement rapide de FKBP4 par FKBP5 est observé après la liaison d'un glucocorticoïde au récepteur. Ce remplacement permet la translocation du complexe vers le noyau. **(D)** Une fois dans le noyau, le GR lie les séquences cibles (élément de réponse aux glucocorticoïdes, GRE, et GRE négatifs, nGRE) ou des facteurs de transcription déjà liés à l'ADN, et active ou réprime ainsi la transcription de gènes cibles. La protéine chaperonne Hsp90 facilite l'activation transcriptionnelle médiée par le GR, tandis que p23, Bag1 et Hsp90 lorsqu'elle est surexprimée bloquent la transcription dépendante de l'action du GR. **(E)** Enfin, après avoir libéré son ligand, le GR peut être recyclé ou dégradé. Hsp90 participe au recyclage et à la rétention du GR dans le noyau, tandis que Bag1 favorise la dégradation du récepteur.

S'ajoutant à l'expression altérées des GR, quelques études suggèrent que ces protéines chaperonnes pourraient être impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie. Certains polymorphismes du gène *FKBP5*, codant pour la protéine FKBP5, ont été associés avec un risque augmenté de schizophrénie (Mihaljevic et al., 2017) et de premier épisode psychotique (Ajnakina et al., 2014). De plus, un polymorphisme situé dans le gène *HSPA1A*, codant pour la protéine Hsp70, a aussi été associée à un risque plus élevé de schizophrénie (Merikangas et al., 2022 ; Kowalczyk et al., 2014). Bien que ces résultats suggèrent une dérégulation globale de la voie de signalisation du GR, très peu d'études se sont à ce jour intéressées à l'expression de ces gènes chez des patients. Des expressions anormales des gènes *FKBP5*, *HSPA1A*, *BAG1* et *PTGES3*, codant respectivement pour les protéines FKBP5, Hsp70, Bag1 et p23, ont été décrites dans le CPF de patients (Sinclair et al., 2013 ; Arion et al., 2007). Au niveau périphérique, une seule étude a investigué l'expression de ces gènes chez des patients atteints de schizophrénie et a rapporté une altération de l'expression de FKBP5, FKBP4 et PTGES3 (Lee et al., 2019).

Au vu des évidences suggérant un rôle central de la réponse au stress dans la physiopathologie de la schizophrénie ainsi que des altérations systématiquement décrites de structures déterminantes dans la régulation de cette réponse, nous avons décidé d'étudier l'expression de gènes impliqués dans la voie de signalisation du GR chez des patients. Identifier les anomalies cérébrales pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant l'altération de la réponse au stress. De plus, les investiguer au niveau périphérique pourrait contribuer à identifier d'éventuels biomarqueurs périphériques de ce trouble. Dans ce but, nous avons systématiquement analysé l'expression des 7 gènes nécessaires au bon fonctionnement de la voie de signalisation du GR (identifiés dans le Tableau 5) chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à des sujets contrôles dans différentes régions cérébrales et tissus périphériques, à partir de données d'expression géniques en libre accès sur la base de données Gene Expression Omnibus (GEO, www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/).

2. Principaux résultats

La recherche systématique sur GEO de données disponibles sur l'expression de gènes chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à un groupe contrôle a permis d'identifier 14 études. Toutes utilisaient des puces à ADN et permettait d'investiguer entre 17 000 et 50 000 gènes différents, comprenant nos gènes d'intérêt. Au total, les données de 491 patients et 464 sujets contrôles ont pu être collectées, dont celles de 307 patients et 304 sujets contrôles provenant de tissus cérébraux.

Dix régions cérébrales ont pu être étudiées, révélant une altération systématique d'au moins un des gènes d'intérêt chez les patients dans l'ensemble de ces régions cérébrales, à l'exception du cortex cingulaire antérieur et du gyrus temporal supérieur. On peut noter que 4 échantillons provenaient du CPF dorsolatéral (BA9 et BA46) et une de l'hippocampe, structures inhibitrices de la réponse au stress et montrant une diminution de leur volume chez les patients, pour lesquels des altérations d'expression de plusieurs gènes de la voie de signalisation du GR ont aussi été identifiées. Ce sont les gènes *NR3C1*, *BAG1* et *FKBP5* qui ont montré des altérations d'expression dans le plus grand nombre de tissus (dans 6, 5 et 7 tissus respectivement). Chacun des gènes d'intérêt ont présenté une expression différentielle entre les patients et les sujets contrôles dans au moins deux des régions explorées. De plus, la direction dans laquelle leur expression était modifiée (sur- ou sous-expression en comparaison à un groupe contrôle) était la même dans tous les tissus, à l'exception de *HSP90AA1* et *HSPA1A* qui montrent à la fois une augmentation et une diminution de leur expression suivant le tissu cérébral étudié.

De la même manière, une altération généralisée de l'expression des gènes d'intérêt a été observée dans 3 des 4 tissus périphériques qui ont été inclus dans l'analyse. Seuls les fibroblastes dérivés de la peau n'ont montré aucune anomalie en comparaison aux sujets contrôles. Dans les cellules mononuclées de sang périphériques (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), le sang total ainsi que les neurones de l'épithélium olfactif, nous avons trouvé une altération de l'expression d'au moins 2 gènes. Afin, à l'exception de *FKBP5*, tous les gènes étudiés ont montré une augmentation ou une diminution de leur expression chez les patients dans au moins un des tissus périphériques investigués.

Nous avons identifié des motifs d'expression que nous avons qualifié de « pro-cortisol », car favorisant l'exécution des étapes clés amenant à la fixation du cortisol sur l'ADN, et « anti-cortisol », puisqu'inhibant certaines de ces étapes ou induisant la dislocation du complexe GR-cortisol. Étonnamment, ces motifs coexistaient dans plusieurs régions cérébrales, notamment dans le CPF dorsolatéral (Figure 16). Au niveau périphérique, cette coexistence de motifs favorisant ou inhibant l'action du cortisol n'a été retrouvée que dans les neurones de l'épithélium olfactif.

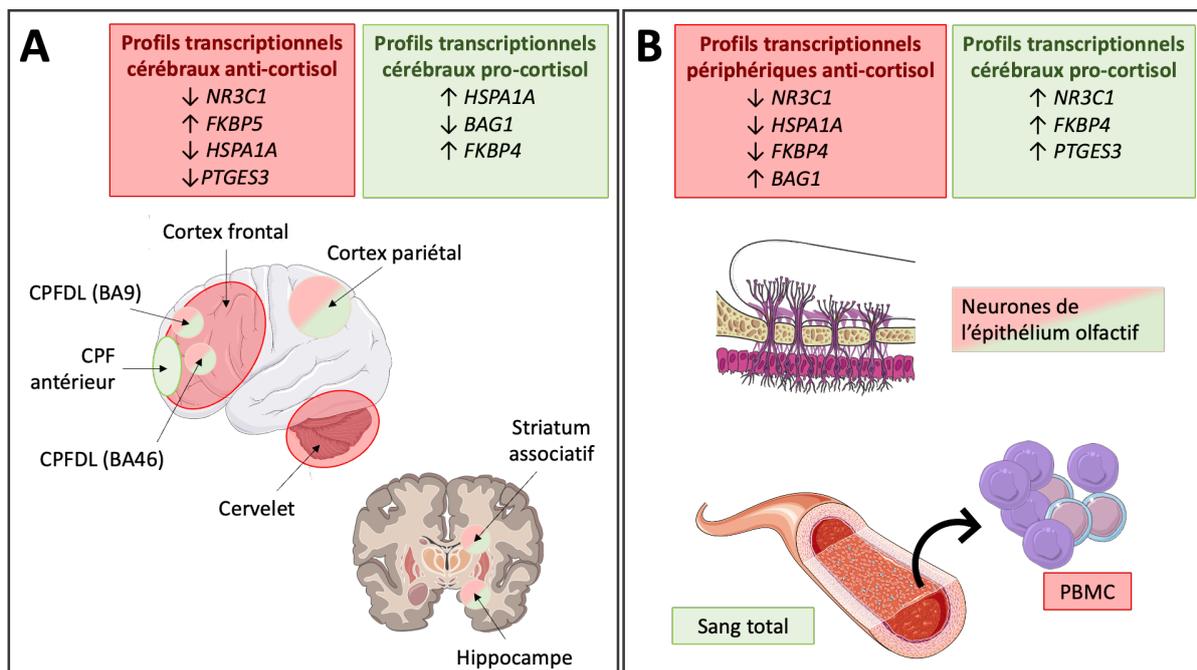


Figure 16. Profils transcriptionnels remarquables dans le cerveau et les tissus périphériques de patients atteints de schizophrénie. (A) Au niveau cérébral, un profil « anti-cortisol » a été observé dans le CPF dorsolatéral (BA9 et BA46), les cortex frontal et pariétal, l'hippocampe, le striatum associatif et le cervelet. A l'inverse, un profil « pro-cortisol » a été identifié dans le CPF antérieur, le CPF dorsolatéral (BA9 et BA46), le cortex pariétal, l'hippocampe et le striatum associatif. Dans l'ensemble, le CPF dorsolatéral (BA9 et BA46), le cortex pariétal, l'hippocampe et le striatum associatif des patients atteints de schizophrénie étaient caractérisés par la coexistence de profils transcriptionnels anti- et pro-cortisol. **(B)** Dans les tissus périphériques, seuls les neurones de l'épithélium olfactif présentaient une coexistence des profils d'expression anti- et pro-cortisol. Les PMBC ont plutôt montrées un profil transcriptionnel anti-cortisol, tandis que le sang total présentait un profil pro-cortisol.

CPF, cortex préfrontal ; CPFDL, cortex préfrontal dorsolatéral ; PMBC, cellules mononuclées de sang périphériques.

3. Article

Article en révision dans *Neurosciences & Biobehavioral Reviews* : « Extensive transcriptional disruption of the glucocorticoid receptor signaling pathway in brain and peripheral tissues of individuals with schizophrenia »

Auteurs : Ondine Adam, Mélanie Perret, Louis-Ferdinand Lespine, El Chérif Ibrahim, Jérôme Brunelin, Romain Rey

RUNNING TITLE

Altered expression of GR pathway in schizophrenia

ABSTRACT

Stress plays an important role in schizophrenia (SZ) pathophysiology. Stress response is mediated by the glucocorticoid receptor (GR) signaling pathway which relies on the coordinated activity of various co-factor chaperones. Some genetic studies suggest a global alteration of the GR signaling pathway in the disorder. We explored the expression of 7 genes encoding the major components of this pathway both at brain and peripheral levels. Using *shinyGEO* application, we analyzed the expression of candidate genes from 14 Gene Expression Omnibus datasets obtained from 491 individuals with SZ and 464 healthy controls, providing data from 10 different brain regions and 4 peripheral tissues. In individuals with SZ, transcriptional alterations of candidate genes were identified in 8 brain regions and 3 peripheral tissues. In the dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann areas 9, 46), parietal cortex, hippocampus, and associative striatum of individuals with SZ, we observed the combination of functionally opposed "pro-" and "anti-cortisol" transcriptional alterations. Such alterations were also identified in neurons of the olfactory epithelium and may represent a candidate peripheral signature for SZ.

3.1. Introduction

Schizophrenia (SZ) is a multifactorial psychiatric disorder with a lifetime morbidity risk of around 1%. Individuals with SZ display psychotic symptoms and cognitive deficits as well as impaired social functioning (1). Many environmental factors have been involved in the development of SZ and among them, stress is thought to play a key role in both the onset and recurrence of psychotic episodes (2). The human biological response to stress involves the activation of several central and peripheral pathways. Among them, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis results in the release of cortisol in the blood, a circulating glucocorticoid able to cross the blood-brain barrier. At the molecular level, stress response is mediated by the glucocorticoid receptor (GR) signaling pathway. GR are expressed in all organs and tissues and are mainly located in the cytoplasm of cells. Upon binding to its ligand glucocorticoid hormone, GR shuttles from the cytoplasm to the nucleus, where it modulates the transcription rates of many glucocorticoid-responsive genes positively or negatively through direct binding to DNA (on glucocorticoid-response elements, GRE) or indirect interaction with other transcription factors (3). Remarkably, GR is also involved in the negative feedback loop of the HPA axis which is essential to restore homeostasis after stress exposure (4).

In individuals with SZ, abnormal activity of the stress system measured by altered glucocorticoid secretion has been systematically reported both under basal conditions and acute stress situations, either in patients with chronic SZ (5–8), first-episode of psychosis (6,9,10), or at-risk individuals (11). This dysregulation has been further extended to the molecular level. Indeed, accumulating evidence points to an altered expression of the GR in individuals with SZ as well as in individuals at risk for psychosis compared to healthy controls, with a decreased mRNA expression observed in numerous brain regions including the hippocampus, the amygdala, and temporal, dorsolateral and orbitofrontal cortices (12–15), and more recently in peripheral blood (16). Moreover, a recent Mendelian randomization study highlighted that the expression level of the gene encoding GR, *NR3C1*, was associated with a higher risk of conversion to psychosis, regardless of environmental confounders (17).

GR-mediated stress response relies on the coordinated activity of numerous co-factor proteins: the so-called GR signaling pathway. The successive steps of GR signaling pathway

involve specific proteins, including Hsp70/Hsp90, FKBP4/FKBP5, p23, and Bag1, acting as co-chaperones for the GR and regulating its activity (Figure 15). Supporting the major role of this pathway in the pathogenesis of SZ, previous studies reported associations between polymorphisms located in genes encoding some of these proteins and SZ. Specifically, single-nucleotide polymorphisms (SNPs) located in *FKBP5*, coding for a major regulator of GR activity, have been associated with an increased risk of SZ (18), first-episode psychosis, and psychotic-like experiences when associated with adverse life events (19,20). Moreover, a SNP located in *HSPA1A*, encoding the co-chaperone Hsp70, has also been associated with an increased risk of SZ (21). In individuals with SZ, such results suggest a global dysregulation of GR signaling pathway and highlight the need for further studies to explore its potential role in the pathophysiology of SZ.

To date, only a few studies have examined the cerebral and peripheral expression of genes encoding co-factors and chaperone proteins involved in GR signaling pathway in SZ. In the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of individuals with SZ as compared to healthy controls (HCs), previous studies have reported abnormal mRNA expression of *FKBP5*, *PTGES3*, and *BAG1* in Brodmann area (BA) 46 and of *HSPA1A* in BA9 (22,23). To assess the clinical and biological significance of these findings, they should be replicated and extended to other brain areas, especially those involved in the pathogenesis of SZ. At the peripheral level, abnormal mRNA expression of *FKBP5*, *FKBP4*, and *PTGES3* has been observed in PBMCs of individuals with SZ compared to HCs (24). Furthermore, in the whole blood, increased *NR3C1* expression has been associated with a higher risk of conversion in at-risk individuals for psychosis (17). Since peripheral tissues are considered as a source of candidate biomarkers, there is a dire need for studies examining transcriptional alterations in readily accessible tissues. Such a dual brain-peripheral tissues approach is of importance to assess the functional genetic changes that underlay the systemic mechanisms of SZ.

In the present paper, using publicly available gene expression datasets, we systematically explored the expression of 7 genes encoding the major components of the GR signaling pathway both at the brain and peripheral levels in individuals with SZ as compared to HCs. Firstly, we compared the expression of the candidate genes between groups in postmortem cerebral samples from 10 available brain regions, with a particular emphasis on the prefrontal

cortex, known to be dysregulated in SZ (25). Secondly, we compared the expression of the candidate genes in 4 peripheral tissues. Thirdly, we attempted to replicate our results in independent validation datasets. Eventually, to assess the biological relevance of the alterations observed in peripheral tissues we compared them to those identified in brain regions.

3.2. Methods

3.2.1. Search and inclusion criteria of primary and validation datasets

To identify datasets providing microarray expression data from individuals with SZ and HCs at the brain and peripheral level, we explored Gene Expression Omnibus (GEO) database (26) until Mai 2023 using the following search terms: ((“schizophrenia”[MeSH Terms] OR schizophrenia[All Fields]) AND “Homo sapiens”[porgn] AND (“gse”[Filter] AND “Expression profiling by array”[Filter])). We only included datasets from original studies (i) obtained from brain or peripheral tissue samples from individuals with SZ and HCs, and (ii) including more than 10 individuals in each group. We did not include datasets investigating only non-coding RNA or using cells that have been genetically reprogrammed. Among the datasets we selected for our analysis, some explored the same brain area. In such a situation, the dataset with the larger sample size was used as a validation dataset to replicate the findings obtained from the corresponding primary dataset.

3.2.2. Candidate gene selection

To limit the number of multiple comparisons (associated with an increase of Type I errors) and the subsequent lack of power associated with false discovery rate (FRD) corrections, we limited the number of candidate genes by applying stringent selection criteria. Among the various genes encoding factors involved in GR signaling pathway, we therefore selected those coding for key components, indispensable to the development of each step of GR signaling pathway (27), and for which preliminary findings suggested a potential alteration in SZ (14,22–24). We therefore established a list of 7 candidate genes (*NR3C1*, *FKBP5*, *FKBP4*, *PTGES3*, *BAG1*,

HSP90AA1, and *HSPA1A*). The role of the components encoded by the candidate genes is detailed in **Tableau 5**.

3.2.3. Ethical statement

The datasets included in the present study were obtained from previous projects, all of which in accordance with ethical standards (28–41).

3.2.4. Data extraction

For each included dataset, the demographic characteristics of the subjects, quality data of the samples, and expression level of each candidate gene were extracted using *shinyGEO* application (42). For validation datasets, we extracted and analyzed the expression level of genes that were reported as significantly differentially expressed in the corresponding primary dataset.

3.2.5. Statistical analyses

Gene expression values were log₂-transformed to stabilize the variance. Statistical analyses were performed using JASP software (0.16.3 version). Normal distribution was tested with Shapiro-Wilk test, and equality of variances was controlled with Levene's test. Demographic characteristics of the subjects and quality data of the samples were compared between groups using χ^2 test or Fisher's exact test (for qualitative data) and 2-tailed Student t-test or 2-tailed Mann-Whitney U-test (for quantitative data). Differential expression between groups was tested with 2-tailed Student t-test for data following normal distribution, or 2-tailed Mann-Whitney U-test in case of deviation from normality. When a violation of equal variance assumption was detected, p-values were calculated with 2-tailed Welch test. Resulting p-values have been adjusted by Benjamini-Hochberg's approach to control the false discovery rate (FDR). Difference in gene expression was considered statistically significant for adjusted p-values < 0.05.

Sensitivity analyses were performed for each dataset that had a significant difference between groups on any of the demographic variables or the quality data. These variables were controlled in an ANCOVA model and FDR correction was applied to the resulting p-values.

3.3. Results

3.3.1. *Included datasets, demographic characteristics, and quality data*

The search in GEO database retrieved 14 datasets including samples from individuals with SZ and HCs (Flow Diagram in **supplementary Figure 1**). All the original studies have used a genome-wide approach. Among them, 12 independent GEO datasets were included as primary datasets (28,30–40), providing data from 10 different brain regions relevant to SZ (the anterior prefrontal cortex (PFC, BA10), DLPFC (BA9 and BA46), frontal cortex, parietal cortex, superior temporal gyrus (STG, BA22), anterior cingulate cortex (ACC), hippocampus, associative striatum and cerebellum), and 4 peripheral tissues (peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), the whole blood, the olfactory epithelium and skin fibroblasts). Noteworthy, postmortem brain and peripheral tissue samples were collected from different subjects. Additionally, 2 independent GEO datasets were included as validation datasets (29,41), both providing expression data from DLPFC (one from BA9, the other from BA46). Regarding peripheral tissues, no validation dataset was found. Altogether the analyzed data were obtained from 491 individuals with SZ and 464 HCs. The included datasets were obtained using 7 different microarray platforms. Characteristics of the included GEO datasets are summarized in **supplementary Table 1**. For each primary and validation dataset, demographic characteristics and quality data of the samples are reported in **supplementary Table 2** for brain tissues and in **supplementary Table 3** for peripheral tissues.

3.3.2. *Differential expression analysis in the brain tissues*

In individuals with SZ compared to HCs, distinct altered expression patterns of the candidate genes were observed in all studied brain regions except for STG (BA22) and ACC. Remarkably, the transcription of each of the candidate genes was altered in at least one of the analyzed regions. Three genes (*NR3C1*, *BAG1*, and *PTGES3*) were significantly underexpressed

in individuals with SZ. *NR3C1* and *BAG1* mRNA expressions were both significantly decreased in DLPFC (BA46 and BA9), the parietal cortex, the hippocampus, and the associative striatum. *NR3C1* was additionally underexpressed in the frontal cortex. *PTGES3* expression was decreased in DLPFC (BA9) and the hippocampus. In contrast, *FKBP5* and *FKBP4* were systematically overexpressed in individuals with SZ, both in the associative striatum. *FKBP5* was additionally overexpressed in DLPFC (BA46) and (BA9), the frontal and parietal cortices, the hippocampus, and the cerebellum. *FKBP4* expression was also increased in the anterior PFC (BA10). The two remaining genes (*HSP90AA1* and *HSPA1A*) showed mixed altered transcription patterns characterized by overexpression and underexpression in different brain regions. While both were overexpressed in the striatum, *HSPA1A* was underexpressed in DLPFC (BA9), and *HSP90AA1* expression was decreased in the cerebellum.

In the validation dataset derived from DLPFC (BA09) samples, we replicated the decreased expression of *BAG1* and *PTGES3* but failed to replicate *FKBP4* overexpression and underexpression of *NR3C1* and *HSPA1A*. In the validation dataset derived from DLPFC (BA46) samples, we replicated *NR3C1* underexpression in individuals with SZ, whereas *BAG1* underexpression and *FKBP5* overexpression were no longer observed. The detailed results are provided in **Table 1**.

Sensitivity analyses did not change the results for investigated brain regions, except for the hippocampus, and the cerebellum for which no differential expression was retrieved (**supplementary Table 4**).

Gene	Anterior PFC (BA10)		DLPFC (BA9)		DLPFC (BA46)		Frontal cortex	Parietal cortex	STG (BA22)	ACC	Hippocampus	Associative striatum	Cerebellum
	Primary dataset ¹	Validation dataset ²	Primary dataset ³	Validation dataset ⁴	Primary dataset ³	Validation dataset ⁴							
NR3C1	NS	DOWN	NS	DOWN	NS	DOWN	DOWN	DOWN	NS	NS	DOWN	DOWN	NS
Fold change	1.07	0.77	0.83	0.87	0.90	0.87	0.94	0.90	1.04	1.00	0.91	0.89	0.97
Adjusted p-value	0.69	0.003	0.54	0.02	0.01	0.02	0.03	<0.001	0.64	0.99	0.05	0.04	0.28
HSPA1A	NS	DOWN	NS	NA	NS	NA	NS	NS	NS	NS	NS	UP	NS
	1.24	0.83	1.07	-	1.42	-	0.97	0.95	1.43	1.00	1.48	1.52	1.13
	0.26	0.01	0.64	-	0.08	-	0.92	0.64	0.09	0.99	0.15	0.04	0.28
BAG1	NS	DOWN	DOWN	NS	DOWN	NS	NE	DOWN	NS	NS	DOWN	DOWN	NS
	0.97	0.81	0.69	0.98	0.86	0.98	-	0.95	0.89	1.00	0.82	0.85	0.99
	0.77	0.003	0.001	0.78	0.03	0.78	-	0.005	0.91	0.99	0.02	0.04	0.72
HSP90AA1	NS	NE	NS	NA	NS	NA	NS	NS	NS	NS	NS	UP	DOWN
	1.00	-	0.80	-	1.04	-	0.99	0.96	1.24	1.00	0.99	1.05	0.94
	0.91	-	0.20	-	0.41	-	0.92	0.11	0.64	0.99	0.24	0.04	0.01
PTGES3	NS	DOWN	DOWN	NA	NS	NA	NS	NS	NS	NS	DOWN	NS	NS
	1.01	0.79	0.68	-	1.00	-	1.00	1.00	0.98	1.00	0.87	0.97	0.98
	0.91	0.004	0.04	-	0.49	-	0.92	0.86	0.64	0.99	0.05	0.32	0.22
FKBP5	NS	UP	NS	NS	UP	NS	UP	UP	NS	NS	UP	UP	UP
	1.16	1.51	1.17	1.12	1.61	1.12	1.20	1.43	1.43	1.00	1.38	1.41	1.32
	0.77	0.01	0.16	0.22	0.007	0.22	0.01	0.001	0.64	0.99	0.02	0.02	0.02
FKBP4	UP	NS	NA	NA	NS	NA	NS	NS	NS	NS	NS	UP	NS
	1.40	0.87	-	-	1.03	-	0.93	0.96	1.78	1.00	0.98	1.17	1.00
	0.05	0.08	-	-	0.41	-	0.06	0.32	0.35	0.99	0.60	0.04	0.90

Table 1. Differentially expressed genes in the postmortem brain samples of individuals with schizophrenia relative to healthy controls.

¹Arion et al. 2015; ²Datta et al. 2020; ³Lanz et al. 2019; ⁴Narayan et al. 2008

ACC, anterior cingulate cortex; BA, Brodmann area; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; NA, not analyzed (only for validation datasets); NE, non-explored by the microarray; NS, non-significant; PFC, prefrontal cortex; STG, superior temporal gyrus.

3.3.3. Differential expression analysis in the peripheral tissues

In individuals with SZ compared to HCs, distinct altered expression patterns of the candidate genes were observed in all the peripheral tissues except for skin fibroblasts. Noteworthy, each candidate gene showed an altered expression in at least one peripheral tissue, with the exception of *FKBP5* for which no transcriptional alteration was detected in any of the analyzed peripheral tissues. Individuals with SZ exhibited a significantly overexpressed set of genes in the whole blood (*NR3C1* and *HSP90AA1*) and neurons of the olfactory epithelium (*BAG1*, *HSP90AA1*, *PTGES3*, and *FKBP4*). Furthermore, individuals with SZ were characterized by a significantly underexpressed set of genes in the PBMCs (*NR3C1*, *HSPA1A*, *HSP90AA1*, and *FKBP4*) and in neurons of the olfactory epithelium (*NR3C1*). The detailed results are provided in **Table 2**.

Gene	PBMCs	Whole blood	Neurons of olfactory epithelium	Skin fibroblasts
<i>NR3C1</i>	DOWN	UP	DOWN	NS
<i>Fold change</i>	0.93	1.09	0.51	1.14
<i>Adjusted p-value</i>	0.01	<0.001	0.007	0.33
<i>HSPA1A</i>	DOWN	NS	NS	NS
	0.73	0.98	1.08	0.96
	0.01	0.18	0.31	0.56
<i>BAG1</i>	NS	NS	UP	NS
	1.02	0.99	1.44	1.13
	0.72	0.10	<0.001	0.33
<i>HSP90AA1</i>	DOWN	UP	UP	NS
	0.95	1.16	1.20	0.96
	0.01	<0.001	0.02	0.56
<i>PTGES3</i>	NS	NS	UP	NS
	0.98	1.12	1.28	0.98
	0.48	0.13	<0.001	0.80
<i>FKBP5</i>	NS	NS	NS	NS
	1.05	1.09	1.48	0.88
	0.47	0.10	0.35	0.46
<i>FKBP4</i>	DOWN	NS	UP	NS
	0.90	0.97	1.28	0.97
	0.01	0.07	0.01	0.56

Table 2. Differentially expressed genes in the peripheral-tissues samples of individuals with schizophrenia relative to healthy controls

NS, non-significant; *PBMCs*, peripheral blood mononuclear cells

Sensitivity analysis was performed for the whole blood sample which exhibited a significant difference between groups on the gender variable (**supplementary Table 4**). The differential expression of transcripts previously observed was confirmed.

3.4. Discussion

In the present study, we included 14 independent GEO datasets providing data from 10 different brain regions and 4 peripheral tissues. Compared to HCs, we observed altered expression patterns of the GR signaling pathway coding genes both in the brain and peripheral tissues of individuals with SZ. All the original studies from which are derived the included datasets used a genome-wide approach and thus analyzed the expression of all genes, including our candidate genes. However, those results were not processed in the original experiments. The present study aimed to re-analyze the original data using a candidate-gene approach. Such an approach allowed us to replicate previous results and extend SZ-associated dysregulation of the GR signaling pathway to other brain regions and peripheral tissues.

3.4.1. *Differential expression in the brain tissues*

Out of the 10 analyzed brain regions, we report distinct altered transcription patterns of the GR signaling pathway coding genes in 8 brain regions (anterior PFC (BA10), DLPFC (BA46 and BA9), frontal cortex, parietal cortex, hippocampus, associative striatum, and cerebellum) of individuals with SZ as compared to HCs. Heterogeneous results have been identified both at the gene-level (each candidate gene was differentially expressed in at least two of the analyzed brain regions) and at the brain region-level (the altered transcription patterns differed from one brain region to another). Remarkably, each candidate gene (except *HSPA1A* and *HSP90AA1*) showed a consistent direction of change in each of the regions where its expression was altered. Such consistency in the direction of the transcriptional alterations should be highlighted. Indeed, a recent systematic review on transcriptional alterations in SZ reported high variability in the direction of the observed effect, with only a few genes being constantly reported as over- or underexpressed across more than two or three studies (43). Interestingly, overexpression of *FKBP5* in the whole brain has been reported in individuals with SZ in a meta-analysis investigating the differential expression of more than eight thousand

genes (44). In this regard, the present results may support the involvement of the GR signaling pathway in the pathophysiology of SZ.

In DLPFC (BA9) and (BA46), our results are consistent with previous studies reporting *FKBP5* overexpression, and underexpression of *BAG1* and *NR3C1* (14,22) in individuals with SZ. Nevertheless, we did not observe the previously reported *PTGES3* overexpression in the middle frontal gyrus (which encompasses Brodmann areas (8, 9, 10, and 46) (22), but rather an underexpression in DLPFC (BA9). The discrepancy may be accounted for by the heterogeneity of the prefrontal sub-regions explored. Remarkably, in the present study, DLPFC (BA46) and (BA9) sub-regions were characterized by similar altered transcriptional patterns whereas the anterior PFC (BA10) exhibited only a *FKBP4* overexpression. In PFC of individuals with SZ, future transcriptional studies of the GR signaling pathway coding genes should therefore be realized at the sub-regional level.

Regarding other brain regions, the *NR3C1* underexpression observed in the hippocampus and the frontal cortex replicates previous findings in these latter regions (12). Moreover, the present study further extends such dysregulation to the parietal cortex and associative striatum. However, we failed to replicate the previously reported *NR3C1* underexpression in the temporal cortex of individuals with SZ (12). The discrepant results may be explained by the heterogeneity of the analyzed sub-regions: our samples were derived from STG (BA22) while Webster's ones (12) were collected in the inferior temporal gyrus (BA20). As suggested above, it is likely that transcriptional alterations differ according to the considered brain sub-region. Methodological differences may also be involved since our study relied on microarrays while the other one used *in situ* hybridization. Noteworthy, we observed that *FKBP5* was overexpressed in 7 different brain regions and *BAG1* underexpressed in 5 different ones, in individuals with SZ. To our knowledge, this is the first time such altered expression patterns are reported in brain regions other than the DLPFC. Altogether, our results suggest a widespread transcriptional disruption of the GR signaling pathway encoding genes in the brain tissues of individuals with SZ.

3.4.2. Remarkable transcription profiles in the brain tissues

At the brain level, while the altered expression patterns were distinct between the explored regions, two remarkable transcription profiles were identified in individuals with SZ (**Figure 16**). The first one was identified in DLPFC (BA46) and (BA9), frontal and parietal cortices, hippocampus, associative striatum, and cerebellum, where at least one of the following transcriptional alterations was observed: *FKBP5* overexpression, *NR3C1*, *HSPA1A* or *PTGES3* underexpression. The functions of the proteins encoded by these genes are described in **Tableau 5** and **Figure 15**. To summarize, *NR3C1*, *HSPA1A*, and *PTGES3* exert a pro-cortisol effect, whereas *FKBP5* exerts an anti-cortisol one. Thus, in the concerned brain regions, the presence of *NR3C1*, *HSPA1A*, and *PTGES3* underexpression, and *FKBP5* overexpression, either isolated or in association, suggests that “anti-cortisol” transcriptional alterations are operative in individuals with SZ. In light of the available literature, 3 alternative hypotheses, although not mutually exclusive, can be drawn regarding the “anti-cortisol” expression profile observed. (i) As a first hypothesis, this profile may be considered as a regulatory attempt to the impaired cortisol secretion observed in individuals with SZ (6,8). Indeed, *FKBP5* is a key element involved in the homeostatic regulation of the stress response in healthy subjects (45,46). (ii) Alternatively, the identified expression profile may reflect the exposure to early life traumatic events which are more prevalent in individuals with SZ compared to HCs (47). Noteworthy, *FKBP5* is at the core of a mechanistic model linking exposure to early life adversity and increased risk of psychosis (for a review, see (48)). Especially, exposure to adverse life events during childhood has been linked to increased stress-dependent expression of *FKBP5*, followed by a long-term dysregulation of the stress hormone system and a global effect on the brain areas associated with stress regulation (49). Similarly, abnormal *PTGES3* expression has been observed in the brain of adult rats submitted to early stress (50). In this regard, altered expression of *FKBP5* and *PTGES3* in the brain of individuals with SZ may reflect early exposure to traumatic events. Unfortunately, we could not explore this issue since no information about early-life trauma was provided in the included GEO datasets. (iii) Eventually, the observed transcriptional profile could be the functional reflection of an increased genetic risk for SZ. Consistently, sequence variation within *NR3C1* modulates GR expression in the DLPFC of individuals with SZ (51), which has been associated with risk of conversion to psychosis (17). To date, while various polymorphisms of *FKBP5* and *HSPA1A* have been associated with SZ risk

(18,21), further research is needed to determine their functional impact on *FKBP5* and *HSPA1A* brain expression.

A second remarkable expression profile was identified in 6 brain regions of individuals with SZ (namely, the anterior PFC (BA10), DLPFC (BA46) and (BA9), parietal cortex, hippocampus, and associative striatum) where at least one of the following transcriptional alterations was observed: *BAG1* underexpression, *FKBP4* or *HSPA1A* overexpression. Since *BAG1* exerts an anti-cortisol effect, while *FKBP4* and *HSPA1A* exert a pro-cortisol one (**Table 1** and **Figure 1**), the presence of at least one of the aforementioned transcriptional alterations suggests that “pro-cortisol” transcriptional alterations are operative in those 6 regions in individuals with SZ. To date, only two studies investigated the expression of these latter genes in the brain of individuals with SZ compared to HCs. In individuals with SZ, one study reported *BAG1* underexpression in the PFC (middle frontal gyrus) (22), and the other one, using a genome-wide expression design, reported *HSPA1A* overexpression in the DLPFC (BA9) (23).

Altogether, in the present study, DLPFC (BA46) and (BA9), parietal cortex, hippocampus, and associative striatum of individuals with SZ were characterized by the co-existence of an “anti-cortisol” transcriptional profile together with a “pro-cortisol” one. In the associative striatum of individuals with SZ, in addition to the combination of “anti-” and “pro-cortisol” expression profiles, we identified a *HSP90AA1* overexpression. Moreover, in the cerebellum we observed an “anti-cortisol” expression profile together with a *HSP90AA1* underexpression. The biological significance of *HSP90AA1* transcriptional alteration, whatever its direction, remains ambiguous (see **Tableau 5** and **Figure 15**). More studies are needed to determine which of these effects prevails when *HSP90AA1* expression is altered.

One may note that the identified transcriptional alterations were of modest effect size, the fold change ranging from 0.5 for the largest underexpression to 1.8 for the largest overexpression. Indeed, the large majority of differentially expressed genes in individuals with SZ exhibit a fold change lower than 2 in DLPFC, hippocampus, and associative striatum samples (30). Despite modest effect sizes, such small changes have been associated with altered levels of encoded proteins in patients (41,52,53) and cognitive deficits (33,54). Transcriptional alterations herein observed may thus have functional consequences.

Overall, it is the first time that such altered, functionally opposed transcriptional profiles are reported in various brain regions of individuals with SZ. The co-existence of “pro-“ and “anti-cortisol” expression profiles within brain tissues relevant to SZ further support an extensive disruption of the GR signaling pathway in its physiopathology, which may participate to the impaired stress response observed in individuals with SZ (55–57). Such aberrant transcriptional profiles may reflect high-level transcriptional regulatory mechanisms impairments (58). More studies are needed to replicate these findings and investigate this latter hypothesis.

3.4.3. Differential expression in peripheral tissues

In PBMCs, the whole blood and neurons of the olfactory epithelium derived from individuals with SZ, we identified distinct altered transcriptional patterns of the candidate genes. In contrast, no changes were observed in skin fibroblasts. Although the latter tissue is considered as a potential surrogate system for the study of SZ pathogenesis (59), our results suggest that it may not be affected by transcriptional alterations of the GR signaling pathway coding genes.

In neurons of the olfactory epithelium from individuals with SZ, we observed the co-existence of “pro-cortisol” (*FKBP4* and *PTGES3* overexpression) and “anti-cortisol” (*NR3C1* underexpression and *BAG1* overexpression) expression profiles (**Figure 2**). This is the first time that altered transcription of the GR signaling pathway genes is reported in the neurons of olfactory epithelium from individuals with SZ. PBMCs and whole blood of individuals with SZ were characterized by distinct altered expression patterns of the candidate genes. PBMCs exhibited an “anti-cortisol” expression profile (*NR3C1*, *HSPA1A*, and *FKBP4* underexpression), whereas whole blood displayed a “pro-cortisol” one (*NR3C1* overexpression) (**Figure 2**). Additionally, *HSP90AA1* expression was altered in both tissues, albeit in opposite directions. Although PBMCs and whole blood overlap in the presence of lymphocytes and monocytes, other cell types with diverse RNA content separate these two blood compartments. Thus, as already highlighted, distinct specific expression patterns were observed (60). Moreover, PBMC and whole blood samples used in the present study were derived from different individuals. In PBMCs of individuals with SZ, while *NR3C1* underexpression was consistent with previous results (16), it is the first time that transcriptional alterations of the GR chaperones encoding

genes are reported. In the whole blood, our results are consistent with the previous report that increased *NR3C1* expression was associated with a higher risk of conversion to psychosis in the whole blood of at-risk subjects for SZ (17). However, in contrast to Lee and colleagues, the present study did not find an altered expression of *PTGES3*, *FKBP5*, and *FKBP4* in the whole blood of individuals with SZ (24). The discrepancy may be explained by methodological heterogeneity: while our transcriptional data were obtained through microarrays, Lee and colleagues used the quantitative real-time PCR technique. It is therefore possible that probes used in the two studies explored distinct alternative transcripts of the candidate genes.

In PBMCs, whole blood, and neurons of the olfactory epithelium derived from individuals with SZ, the complexity of the identified altered transcriptional patterns does not allow for a clear hypothesis on the overall functional impact on the GR signaling pathway. Nevertheless, our peripheral results are consistent with the model of SZ as a whole-body disorder in which alterations can be observed not only at the cerebral level but also in peripheral tissues (61).

3.4.4. Brain versus peripheral tissues results comparison

In individuals with SZ, the transcriptional alterations observed in peripheral tissues only partially reflected those identified in the brain regions: differences were observed at the pattern level (no peripheral tissue strictly exhibited one of the altered transcription patterns observed in the explored brain regions) and at the gene-level (some genes differentially expressed in both brain and peripheral tissues showed opposite directions of change between the two levels). With the exception of *FKBP5*, the expression of all the candidate genes was altered both at the brain level (in at least two regions) and the peripheral level (in at least one tissue). Strikingly, no alteration of *FKBP5* peripheral expression was observed although this gene was overexpressed in 7 out of the 10 explored brain regions, suggesting that *FKBP5* transcriptional alteration may be restricted to the brain level. Various factors may explain brain and peripheral discrepancies in differentially expressed genes. Firstly, in the present research, brain and peripheral samples were not derived from the same subjects. Secondly, since gene expression is not expected to be identical across all the different brain regions (58,62,63), brain and peripheral gene expression correlation may thus differ depending on the brain region. Finally, SZ pathogenesis is not restricted to brain tissue as it is now considered as a "whole-body" disorder (61). Hence, peripheral transcriptional alterations may reflect a distinct

molecular response of the peripheral tissue specific to SZ pathophysiology or secondary to the SZ process. In this regard, brain-peripheral discrepancies do not preclude the possibility that the identified peripheral transcriptional alterations could be used as clinical biomarkers of SZ.

In neurons of the olfactory epithelium, the direction of change for differentially expressed genes only partially paralleled that observed in the brain regions. Nevertheless, similar to the brain tissues, we observed the co-existence of "pro-cortisol" (*FKBP4* and *PTGES3* overexpression) together with "anti-cortisol" (*NR3C1* underexpression, *BAG1* overexpression) transcriptional alterations. These results suggest that the association of "pro-" and "anti-cortisol" expression alterations may be considered as a peripheral signature of SZ. This is in line with growing evidence that complex transcriptomic signatures are more promising candidate biomarkers than individual gene expression (64). Our findings further support the growing interest in the olfactory epithelium as a promising source to study the neural profiles of SZ (65). In this tissue, more studies are needed to replicate our findings and assess the value of the combined association of "pro-" and "anti-cortisol" expression alterations as a candidate peripheral signature for SZ. In contrast, in PBMCs and the whole blood of individuals with SZ, the combination of transcriptional "pro-" and "anti-cortisol" alterations was not observed although altered expression of the candidate genes was identified. Overall, regarding SZ-associated transcriptional alterations of the GR signaling pathway, comparison of our brain-peripheral results suggests that the olfactory epithelium may constitute a promising surrogate of the brain tissue, potentially because mature neurons can be obtained from the olfactory epithelium without the need for genetic reprogramming and related confounds (65).

3.5. Limits

Interpretation of the present results might be affected by limiting factors. Firstly, brain and peripheral tissues were obtained from 14 different modest-sized samples. Unsurprisingly, brain tissues were obtained from older subjects (**supplementary Table 2**) whereas peripheral samples were collected from younger individuals (**supplementary Table 3**). Besides, PBMC data were obtained from males only and the whole blood dataset included more males in the SZ group than in the HC one. Although these variables may influence gene expression (66),

previous studies reported no significant effect of sex (in whole blood) or both age and sex (in DLPFC) on GR signaling pathway coding genes in individuals with SZ as compared to HCs (14,24). Additionally, sensitivity analyses confirmed most of our results, except for the hippocampus and the cerebellum for which further research is needed to confirm our results.

Secondly, factors inherent to post-mortem brain studies and beyond the investigator's control might have influenced our results: (i) the brain pH of anterior PFC, parietal cortex, and STG were different between groups, and (ii) the post-mortem interval was significantly different between groups in STG and the cerebellum. While the majority of our results have been identified in datasets that matched for these factors, they could have an influence on certain tissues, notably STG in which we did not find any difference between groups in the expression of genes of interest. Another limitation is the lack of information regarding potential confounding factors such as drug consumption, tobacco smoking, or alcohol abuse history. Brain tissue collections associated with high-quality phenotype data are warranted to allow replication of the present results. Additionally, variations in the white matter/grey matter ratio may lead to differences in the quantities of extracted transcripts. This limitation cannot be captured in the datasets included here which assess bulk cellular population, and single-cell RNA-sequencing studies are needed to characterize specific cell groups.

Thirdly, all the datasets included in the present study were acquired through microarray technology. Our results are thus subject to the methodological limitations that lie within the use of microarrays: (i) background hybridization limits gene expression measurement, especially for low abundance transcripts, (ii) probe performance may have led to specificity issues (through cross-hybridization and non-specific hybridization), (iii) only genes for which probes are designed can be explored.

Finally, we investigated the differential expression of only 7 genes involved in the GR signaling pathway. SZ pathophysiology involves numerous genes and should not be reduced to the alteration of the stress response. Nevertheless, the stress system plays a major role in the development of the disease (2). Here we decided to restrict our investigation to genes that are necessary for the GR signaling pathway functioning and not include genes that could eventually modulate its activity.

3.6. Conclusion

Using 14 independent gene expression datasets, we provide evidence for an extensive transcriptional disruption of the GR signaling pathway coding genes both in the brain and peripheral tissues of individuals with SZ. In DLPFC, frontal and parietal cortices, hippocampus, associative striatum, and cerebellum, we observed an altered transcriptional profile suggesting that "anti-cortisol" transcriptional alterations are present in individuals with SZ. Additionally, in DLPFC, parietal cortex, hippocampus, and associative striatum, these transcriptional abnormalities were combined with "pro-cortisol" transcriptional alterations. Such abnormal transcription profiles may be involved in the physiopathology of SZ. Moreover, we identified distinct altered transcriptional patterns of the candidate genes in PBMCs, whole blood, and neurons of the olfactory epithelium derived from individuals with SZ, supporting the model of SZ as a whole-body disorder. Similar to brain results, neurons of the olfactory epithelium exhibited a combination of "pro-" and "anti-cortisol" transcriptional alterations. These combined transcriptional alterations may represent a candidate peripheral signature for SZ disorders.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Jasmine Dumas and Garrett Dancik from the Department of Computer Science at Eastern Connecticut State University for the development of *shinyGEO* application and for their help in using the application.

CONFLICT OF INTEREST

None.

3.7. References

1. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022;399(10323):473-86.
2. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;73:191-218.
3. Nicolaides NC, Chrousos G, Kino T. Glucocorticoid Receptor. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.
4. Joëls M. Corticosteroids and the brain. *Journal of Endocrinology*. 2018;238(3):R121-30.

5. Zorn JV, Schür RR, Boks MP, Kahn RS, Joëls M, Vinkers CH. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:25-36.
6. Berger M, Kraeuter AK, Romanik D, Malouf P, Amminger GP, Sarnyai Z. Cortisol awakening response in patients with psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;68:157-66.
7. Ciufolini S, Dazzan P, Kempton MJ, Pariante C, Mondelli V. HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression: Evidence from a meta-analysis of existing studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;47:359-68.
8. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:187-206.
9. Misiak B, Pruessner M, Samochowiec J, Wiśniewski M, Reginia A, Stańczykiewicz B. A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2021;62:100930.
10. Hubbard DB, Miller BJ. Meta-analysis of blood cortisol levels in individuals with first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;104:269-75.
11. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP, et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:262-70.
12. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):985-94.
13. Perlman WR, Webster MJ, Kleinman JE, Weickert CS. Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biological Psychiatry*. 2004;56(11):844-52.
14. Sinclair D, Tsai SY, Woon HG, Weickert CS. Abnormal Glucocorticoid Receptor mRNA and Protein Isoform Expression in the Prefrontal Cortex in Psychiatric Illness. *Neuropsychopharmacol*. 2011;36(13):2698-709.
15. Sinclair D, Webster MJ, Fullerton JM, Weickert CS. Glucocorticoid receptor mRNA and protein isoform alterations in the orbitofrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2012;12:84.
16. Liu Y, Tang Y, Li C, Tao H, Yang X, Zhang X, et al. Altered Expression of Glucocorticoid Receptor and Neuron-Specific Enolase mRNA in Peripheral Blood in First-Episode Schizophrenia and Chronic Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:760.
17. Iftimovici A, Kebir O, He Q, Jay TM, ICAAR Study Group, Rouleau GA, et al. Stress, Cortisol and NR3C1 in At-Risk Individuals for Psychosis: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:9.
18. Mihaljevic M, Zeljic K, Soldatovic I, Andric S, Mirjanic T, Richards A, et al. The emerging role of the FKBP5 gene polymorphisms in vulnerability–stress model of schizophrenia: further evidence from a Serbian population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017;267(6):527-39.
19. Stramecki F, Frydecka D, Gawęda Ł, Prochwicz K, Kłosowska J, Samochowiec J, et al. The Impact of the FKBP5 Gene Polymorphisms on the Relationship between Traumatic Life Events and Psychotic-Like Experiences in Non-Clinical Adults. *Brain Sciences*. 2021;11(5):561.
20. Ajnakina O, Borges S, Di Forti M, Patel Y, Xu X, Green P, et al. Role of Environmental Confounding in the Association between FKBP5 and First-Episode Psychosis. *Front Psychiatry* 2014;5.
21. Kowalczyk M, Owczarek A, Suchanek R, Paul-Samojedny M, Fila-Danilow A, Borkowska P, et al. Heat shock protein 70 gene polymorphisms are associated with paranoid schizophrenia in the Polish population. *Cell Stress Chaperones*. 2014;19(2):205-15.
22. Sinclair D, Fillman SG, Webster MJ, Weickert CS. Dysregulation of glucocorticoid receptor co-factors FKBP5, BAG1 and PTGES3 in prefrontal cortex in psychotic illness. *Sci Rep*. 2013;3(1):3539.
23. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular Evidence for Increased Expression of Genes Related to Immune and Chaperone Function in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2007;62(7):711-21.

24. Lee CH, Sinclair D, O'Donnell M, Galletly C, Liu D, Weickert CS, et al. Transcriptional changes in the stress pathway are related to symptoms in schizophrenia and to mood in schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*. 2019;213:87-95.
25. Cole MW, Anticevic A, Repovs G, Barch D. Variable Global Dysconnectivity and Individual Differences in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2011;70(1):43-50.
26. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue):D991-5.
27. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007;275(1-2):2-12.
28. Wu X, Shukla R, Alganem K, Zhang X, Eby HM, Devine EA, et al. Transcriptional profile of pyramidal neurons in chronic schizophrenia reveals lamina-specific dysfunction of neuronal immunity. *Mol Psychiatry*. 2021;26(12):7699-708.
29. Datta D, Enwright JF, Arion D, Paspalas CD, Morozov YM, Lewis DA, et al. Mapping Phosphodiesterase 4D (PDE4D) in Macaque Dorsolateral Prefrontal Cortex: Postsynaptic Compartmentalization in Layer III Pyramidal Cell Circuits. *Front Neuroanat*. 2020;14:578483.
30. Lanz TA, Reinhart V, Sheehan MJ, Rizzo SJS, Bove SE, James LC, et al. Postmortem transcriptional profiling reveals widespread increase in inflammation in schizophrenia: a comparison of prefrontal cortex, striatum, and hippocampus among matched tetrads of controls with subjects diagnosed with schizophrenia, bipolar or major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2019;9:151.
31. Chen C, Meng Q, Xia Y, Ding C, Wang L, Dai R, et al. POU3F2 is a regulator of a gene coexpression network in brain tissue from patients with neuropsychiatric disorders. *Sci Transl Med*. 2018;10(472):eaat8178.
32. Chen C, Cheng L, Grennan K, Pibiri F, Zhang C, Badner JA, et al. Two Gene Co-expression Modules Differentiate Psychotics and Controls. *Mol Psychiatry*. 2013;18(12):1308-14.
33. Horiuchi Y, Kondo MA, Okada K, Takayanagi Y, Tanaka T, Ho T, et al. Molecular signatures associated with cognitive deficits in schizophrenia: a study of biopsied olfactory neural epithelium. *Transl Psychiatry*. 2016;6(10):e915.
34. Arion D, Corradi JP, Tang S, Datta D, Boothe F, He A, et al. Distinctive transcriptome alterations of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1397-405.
35. Cattane N, Minelli A, Milanesi E, Maj C, Bignotti S, Bortolomasi M, et al. Altered Gene Expression in Schizophrenia: Findings from Transcriptional Signatures in Fibroblasts and Blood. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116686.
36. de Baumont A, Maschietto M, Lima L, Carraro DM, Olivieri EH, Fiorini A, et al. Innate immune response is differentially dysregulated between bipolar disease and schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015;161(2):215-21.
37. van Eijk KR, de Jong S, Strengman E, Buizer-Voskamp JE, Kahn RS, Boks MP, et al. Identification of schizophrenia-associated loci by combining DNA methylation and gene expression data from whole blood. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1106-10.
38. van Beveren NJM, Buitendijk GHS, Swagemakers S, Krab LC, Röder C, de Haan L, et al. Marked Reduction of AKT1 Expression and Dereglulation of AKT1-Associated Pathways in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Schizophrenia Patients. *PLoS One*. 2012;7(2):e32618.
39. Barnes MR, Huxley-Jones J, Maycox PR, Lennon M, Thornber A, Kelly F, et al. Transcription and pathway analysis of the superior temporal cortex and anterior prefrontal cortex in schizophrenia. *J Neurosci Res*. 2011;89(8):1218-27.
40. Maycox PR, Kelly F, Taylor A, Bates S, Reid J, Logendra R, et al. Analysis of gene expression in two large schizophrenia cohorts identifies multiple changes associated with nerve terminal function. *Mol Psychiatry*. 2009;14(12):1083-94.
41. Narayan S, Tang B, Head SR, Gilmartin TJ, Sutcliffe JG, Dean B, et al. Molecular Profiles of Schizophrenia in the CNS at Different Stages of Illness. *Brain Res*. 2008;1239:235-48.
42. Dumas J, Gargano MA, Dancik GM. shinyGEO: a web-based application for analyzing gene expression omnibus datasets. *Bioinformatics*. 2016;32(23):3679-81.

43. Merikangas AK, Shelly M, Knighton A, Kotler N, Tanenbaum N, Almasy L. What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1373-83.
44. Bergon A, Belzeaux R, Comte M, Pelletier F, Hervé M, Gardiner EJ, et al. CX3CR1 is dysregulated in blood and brain from schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 2015;168(1):434-43.
45. Yurtsever T, Streit F, Foo JC, Trifonova S, Kumsta R, Muller CP, et al. Temporal dynamics of cortisol-associated changes in mRNA expression of glucocorticoid responsive genes FKBP5, GILZ, SDPR, PER1, PER2 and PER3 in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:63-7.
46. Scharf SH, Liebl C, Binder EB, Schmidt MV, Müller MB. Expression and Regulation of the Fkbp5 Gene in the Adult Mouse Brain. Mueller F, éditeur. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16883.
47. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM, Laurens KR, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43(2):225-38.
48. Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB. Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model. *Biological Psychiatry*. 2018;83(10):821-30.
49. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. 2013;16(1):33-41.
50. Tran CH, Shannon Weickert C, Weickert TW, Sinclair D. Early Life Stress Alters Expression of Glucocorticoid Stress Response Genes and Trophic Factor Transcripts in the Rodent Basal Ganglia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5333.
51. Sinclair D, Fullerton JM, Webster MJ, Shannon Weickert C. Glucocorticoid Receptor 1B and 1C mRNA Transcript Alterations in Schizophrenia and Bipolar Disorder, and Their Possible Regulation by GR Gene Variants. *PLoS One*. 2012;7(3):e31720.
52. Pandey G, Rizavi HS, Zhang H, Ren X. Abnormal gene and protein expression of inflammatory cytokines in the postmortem brain of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 2018, 192:247-254.
53. Gibbons AS, Hoyer D, Dean B. SMAD4 protein is decreased in the dorsolateral prefrontal and interior cingulate cortices in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(1):70-77.
54. Cai HQ, Weickert TW, Catts VS, Balzan R, Galletly C, Liu D, O'Donnell M, Weickert CS. Altered levels of immune cell adhesion molecules are associated with memory impairment in schizophrenia and healthy controls. *Brain Behavior and Immunity*. 2020;89:200-208.
55. Goldwasser EL, Chiappelli J, Kvarita MD, Du X, Millman ZB, Adhikari BM, et al. White matter in prolonged glucocorticoid response to psychological stress in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2312.
56. Glassman M, Wehring HJ, Pocivavsek A, Sullivan KM, Rowland LM, McMahon RP, et al. Peripheral Cortisol and Inflammatory Response to a Psychosocial Stressor in People with Schizophrenia. *J Neuropsychiatry (Foster City)*. 2018;2(2):4.
57. Brunelin J, d'Amato T, van Os J, Cochet A, Suaud-Chagny MF, Saoud M. Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary–adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophrenia Research*. 2008;100(1):206-11.
58. Rey R, Suaud-Chagny MF, Dorey JM, Teyssier JR, d'Amato T. Widespread transcriptional disruption of the microRNA biogenesis machinery in brain and peripheral tissues of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):376.
59. Kálmán S, Garbett KA, Janka Z, Mirnics K. Human Dermal Fibroblasts in Psychiatry Research. *Neuroscience*. 2016;320:105-21.
60. Gautam A, Donohue D, Hoke A, Miller SA, Srinivasan S, Sowe B, et al. Investigating gene expression profiles of whole blood and peripheral blood mononuclear cells using multiple collection and processing methods. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225137.
61. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Mol Psychiatry*. 2019;24(6):776-94.

62. Gogos A, Sun J, Udawela M, Gibbons A, van den Buuse M, Scarr E, et al. Cortical expression of the RAPGEF1 gene in schizophrenia: investigating regional differences and suicide. *Psychiatry Research*. 2021;298:113818.
63. Rey R, Suaud-Chagny MF, Bohec AL, Dorey JM, d'Amato T, Tamouza R, et al. Overexpression of complement component C4 in the dorsolateral prefrontal cortex, parietal cortex, superior temporal gyrus and associative striatum of patients with schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;90:216-25.
64. Hess JL, Tylee DS, Barve R, de Jong S, Ophoff RA, Kumarasinghe N, et al. Transcriptomic abnormalities in peripheral blood in bipolar disorder, and discrimination of the major psychoses. *Schizophr Res*. 2020;217:124-35.
65. Lavoie J, Sawa A, Ishizuka K. Application of olfactory tissue and its neural progenitors to schizophrenia and psychiatric research. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(3):176-83.
66. Melé M, Ferreira PG, Reverter F, DeLuca DS, Monlong J, Sammeth M, et al. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science (New York, NY)*. 2015;348(6235):660.

4. Discussion intermédiaire

Une perturbation considérable et étendue de la transcription des gènes impliqués dans la voie de signalisation des GR a été identifiée chez des patients atteints de schizophrénie, aussi bien au niveau cérébral que périphérique. Ces résultats sont en accord avec les quelques données déjà disponibles suggérant une altération de cette voie de signalisation dans la schizophrénie (Lee et al., 2019 ; Sinclair et al., 2013 ; Arion et al., 2007), et nous permettent d'étendre ces perturbations à de nombreuses autres régions cérébrales et périphériques.

Curieusement, nous avons rapporté la coexistence dans plusieurs de ces régions de motifs d'expression opposés, à la fois de signaux pro-cortisol et d'autres anti-cortisol. Ces résultats soulignent encore l'importante dérégulation de la réponse au stress dans la physiopathologie de la schizophrénie, cette fois-ci au niveau de la voie de signalisation du GR. Ces signaux contradictoires pourraient participer à la perturbation de cette réponse décrite chez les patients (Glassman et al., 2018 ; Brunelin et al., 2008). Il a d'ailleurs été proposé que l'expression de *FKBP5* puisse médier le lien entre les facteurs environnementaux et génétiques participant à l'augmentation du risque de développer la schizophrénie (Daskalakis & Binder, 2015), plusieurs de ses polymorphismes ayant été mis en cause dans l'augmentation de la sévérité des expériences psychotiques en lien avec une exposition à des traumatismes pendant l'enfance (Stramecki et al., 2021). Il s'agit en effet d'un élément central dans la régulation homéostatique de la réponse au stress, permettant une boucle de rétroaction négative ultra-courte (Yurtsever et al., 2019 ; Scharf et al., 2011). Puisque nous avons observé une altération de l'expression de *FKBP5* couplée à des altérations dans l'expression d'autres gènes de la voie de signalisation, l'ensemble des perturbations décrites pourraient rendre la voie de signalisation dysfonctionnelle, et ainsi participer à la dégradation des mécanismes de contrôle de la réponse au stress (Pruessner et al., 2017).

Des nombreuses altérations dans l'expression des gènes étudiés ont été retrouvées dans les régions frontales, notamment au niveau du CPF dorsolatéral. La coexistence de signaux pro- et anti-cortisol semble présente dans cette région ainsi qu'au niveau de l'hippocampe, qui sont des régions déterminantes de la régulation de la réponse au stress (Ulrich-Lai & Herman, 2009). On peut alors supposer qu'un dysfonctionnement de la voie de signalisation du GR dans ces régions entrainera une dégradation de leur capacité à réguler le stress et donc, à plus

grande échelle, une dérégulation généralisée de l'activité des systèmes effecteurs de stress. Il s'agit de structures systématiquement soulignées comme présentant des altérations dans les études de neuroimagerie portant sur le continuum psychotique (Haijma et al., 2013 ; Fusar-Poli et al., 2011). Il reste alors à établir le lien entre les altérations anatomiques dans ces régions cérébrales et les altérations de la réponse au stress dans le cadre de la physiopathologie de la schizophrénie. Les résultats de notre analyse suggèrent que la dérégulation de la réponse au stress pourrait s'étendre jusqu'aux structures cérébrales impliquées dans ces mécanismes de régulation, illustrée par des altérations importantes de la voie de signalisation intracellulaire du GR.

Certains polymorphismes des gènes codant pour les protéines impliquées dans cette voie de signalisation du GR ont été associés à un risque augmenté de développer la schizophrénie (Iftimovici et al., 2020 ; Mihaljevic et al., 2017 ; Ajnakina et al., 2014), suggérant que ces gènes puissent médier l'impact du stress sur la physiopathologie de la schizophrénie. Il paraît alors primordial d'étudier aussi ces altérations dans les autres populations constituant le continuum psychotique. Cela pourrait par exemple mettre en évidence des altérations dans cette voie de signalisation très précoces, constituant donc des facteurs de vulnérabilité, ou au contraire souligner leur apparition tardive, caractérisant alors les conséquences de l'apparition de la maladie. La coexistence de signaux pro- et anti-cortisol au niveau des structures inhibitrices de la réponse au stress a aussi été observée dans les neurones de l'épithélium olfactif, qui pourrait alors représenter un marqueur périphérique des altérations centrales décrites ici, facilitant les études chez un grand nombre de participants et diverses populations.

Partie III
Discussion Générale

Synthèse des Résultats

Les systèmes de réponse au stress et particulièrement l'axe HHS jouent un rôle clé dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. On retrouve dans le continuum psychotique une sécrétion de cortisol anormale, s'aggravant avec l'entrée dans la schizophrénie. La libération de cortisol lors de protocole d'induction du stress présente aussi des dérégulations, suggérant une altération des mécanismes de contrôle de la réponse au stress. Lors d'une réponse adaptée, un contrôle inhibiteur sur la réponse au stress est exercé par le CPF sur l'axe HHS. Néanmoins, le CPF montre des altérations structurelles et fonctionnelles chez les patients atteints de schizophrénie et les personnes à risque de développer la maladie. Cette région pourrait alors rencontrer des difficultés à exercer son contrôle inhibiteur sur l'axe HHS, ce qui participerait à la dérégulation de la réponse au stress observée dans le continuum psychotique. Dans ce contexte, ce travail de thèse vise à caractériser le rôle de cette région dans la régulation de la réponse au stress à différents stades de la physiopathologie de la schizophrénie.

Nous avons tout d'abord mis en évidence, grâce à une revue exhaustive de la littérature, que l'activation du CPF lors d'une situation de stress, par le moyen d'outil de stimulation non-invasif, permettait de prévenir des effets du stress sur la libération de cortisol (Étude 1). En effet, une stimulation à visée excitatrice (tDCS anodale, rTMS haute fréquence) appliquée en regard du CPF dorsolatéral gauche réduisait la sécrétion de cortisol normalement induite par un stress dans la population générale. Nous soulignons néanmoins que la temporalité entre la stimulation du CPF et l'induction du stress joue un grand rôle dans les effets observés, et conseillons d'appliquer la stimulation en amont ou pendant le stress. Ces résultats permettent d'établir le rôle causal du CPF dans la régulation de la réponse au stress chez l'humain et mettent en lumière l'intérêt des outils de neurostimulation pour réguler cette réponse dans des populations cliniques.

Dans une étude expérimentale originale, nous avons ensuite investigué les effets d'une telle intervention chez des individus vulnérables à la schizophrénie et qui présentent déjà des altérations de la réponse au stress : les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie

(Étude 2). Les résultats obtenus montrent que la stimulation par tDCS anodale du CPF dorsolatéral gauche couplée à une stimulation cathodale du CPF dorsolatéral droit prévient des effets du stress aussi dans cette population à risque, en limitant la libération de cortisol induite par un protocole de stress combinant stress physique et stress psychosocial. Ainsi, il apparaît que les mécanismes de régulation impliquant cette région cérébrale sont bien fonctionnels chez les apparentés de patients, suggérant la possible utilité de cette intervention pour contrecarrer les processus d'altération des structures centrales et périphériques impliquées dans la réponse au stress qui participent à l'apparition des premiers symptômes et à la progression de la schizophrénie.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux mécanismes de régulation intracellulaire de l'action du cortisol chez des patients atteints de schizophrénie, en étudiant l'expression des gènes impliqués dans la voie de signalisation du GR, avec un intérêt particulier pour le CPF. Une altération généralisée de cette voie de signalisation a été observée dans plusieurs régions cérébrales. Nous avons notamment décrit la coexistence de profils transcriptionnels aux actions contraires (profils pro- et anti-cortisol) dans certaines de ces régions, et particulièrement au niveau du CPF dorsolatéral. Ces résultats illustrent la profonde altération du système de réponse au stress, qui était jusqu'alors principalement limitée à la description de sécrétion altérée des hormones de l'axe HHS, avec des anomalies détectées au sein de structures inhibitrices clés de cette réponse. La coexistence de profils transcriptionnels contraires a aussi été observée dans les neurones de l'épithélium olfactif, qui pourraient alors représenter un éventuel marqueur périphérique de la schizophrénie.

Ce travail de thèse a permis de caractériser le fonctionnement du cortex préfrontal dans la régulation de la réponse au stress dans différentes populations du continuum psychotique et à travers différentes approches. Aux premiers stades du continuum, le CPF promeut des mécanismes de résilience au stress, mais une fois la schizophrénie installée, de plus profondes altérations sont observées. Nos résultats soulignent aussi l'intérêt de la tDCS comme outil de prévention pour diminuer les effets néfastes du stress chez des individus vulnérables, en atténuant le cercle vicieux stress-vulnérabilité décrit dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Pour conclure, nous discuterons de la place du CPF dans la réponse au stress aux différentes étapes du continuum psychotique, puis nous mettrons en perspectives nos résultats avec les limites actuelles de la recherche sur le stress. Nous finirons par discuter de l'intérêt de la tDCS dans la prévention de la schizophrénie et des difficultés à surmonter pour sa mise en place dans la pratique courante.

Chapitre 7 : Le Cortex Préfrontal comme Garant de la Capacité à Répondre au Stress

Le CPF est une région cérébrale d'une importance cruciale dans diverses fonctions cognitives de haut-niveau, comme les processus décisionnels, les interactions sociales ou la régulation émotionnelle. De nombreuses pathologies psychiatriques ont été associées à des altérations du fonctionnement de cette région. C'est particulièrement le cas dans la schizophrénie, pour laquelle il a été proposé que l'axe HHS en interaction avec des altérations cérébrales au niveau de l'hippocampe et du CPF médie la relation entre l'exposition à des facteurs de stress et l'émergence des symptômes (Pruessner et al., 2017). En effet, le CPF semble particulièrement susceptible aux effets néfastes du stress (Radley et al., 2015). Il paraît alors crucial de bien caractériser le rôle de cette région afin de comprendre au mieux la physiopathologie de la schizophrénie et d'envisager une prise en charge adaptée aux patients.

1. Aux stades précoces du continuum psychotique

En accord avec les données disponibles chez le rongeur, de récentes études utilisant des techniques de stimulation cérébrale non-invasive ont permis d'étendre les rôles du CPF à la régulation de la réponse au stress (Vignaud, Adam, et al., 2023). Dans la population générale, il est donc possible de promouvoir les mécanismes de contrôle inhibiteur sur la réponse au stress. En outre, nous avons décrit qu'un tel mécanisme était encore possible chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie.

L'impact du stress sur les personnes dépendra de leurs niveaux de vulnérabilité et de résistance à ces stress. Un grand nombre de personnes feront face dans leur vie à des événements traumatiques ou du stress chronique. Néanmoins, seule une minorité va développer des troubles associés, en fonction de leur vulnérabilité individuelle. Identifier de potentiels facteurs de résistance suscite un intérêt certain puisqu'ils pourraient constituer de nouvelles cibles pour le développement de thérapies novatrices et ainsi réduire l'incidence des maladies mentales. En effet, il a par exemple été montré que le niveau de résistance des individus modérait l'impact du stress sur les symptômes anxieux et dépressifs, et que cette

résistance était favorisée par des stratégies d'adaptation s'appuyant sur les émotions positives (Gloria & Steinhardt, 2016).

Améliorer les fonctions sous-tendues par le CPF pourrait constituer une stratégie de promotion des facteurs de résistance au stress, puisqu'il s'agit d'une région impliquée dans la régulation de la réponse. En ce sens, des capacités exécutives élevées, permises par un fonctionnement optimal du CPF mais altérées lors d'un stress ou de pathologies psychiatriques (Diamond, 2013), semblent protéger des symptômes dépressifs dans des populations à risque (Davidovich et al., 2016). La stimulation du CPF pendant l'induction du stress pourrait constituer un entraînement permettant de favoriser l'activité de cette région lors de l'exposition future à d'autres situations stressantes, et donc à augmenter les mécanismes de contrôle inhibiteur de la réponse au stress. De cette manière, le cercle vicieux entre les facteurs de vulnérabilité, les altérations neurophysiologiques et l'apparition de la maladie décrit dans le modèle diathèse neurale-stress de la schizophrénie pourrait être endigué. Intervenir le plus tôt possible est donc primordial, en raison du caractère précoce des altérations caractérisées chez les personnes à risque (Hemager et al., 2023) mais aussi de l'impact rapide de l'exposition à un stress sur l'anatomie du CPF. Des études montrent en effet que quelques expositions à un facteur de stress physique ou psychogénique suffisent pour induire des changements de l'architecture dendritique du CPF (Izquierdo, Wellman & Holmes, 2006 ; Brown, Henning & Wellman, 2005). Les altérations des dendrites au niveau du CPF sont caractéristiques du stress chronique, avec en parallèle l'augmentation des connexions dendritiques dans l'amygdale, suggérant ainsi que la dégradation du rétrocontrôle négatif est associée à un renforcement des mécanismes favorisant la réponse au stress (Arnsten, 2015 ; Vyas et al., 2002). L'accélération de ces mécanismes dégénératifs semble d'ailleurs présente dans les populations à risque : on retrouve une association entre l'altération de la réponse de l'axe HHS et la diminution des volumes de matière grise du CPF dans la population générale, mais celle-ci est particulièrement marquée chez les personnes à risque de développer la schizophrénie, d'autant plus si celles-ci déclareront plus tard une schizophrénie (Valli et al., 2016).

Il est néanmoins probable que des mécanismes compensatoires soient déjà en place chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie. Cela a par exemple été mis en évidence dans les processus associés au langage (Chen et al., 2023), mais aussi dans la réponse au stress, durant laquelle des déconnexions supplémentaires ont été observées dans cette

population en comparaison à des sujets contrôles (van Leeuwen et al., 2020). De futures études devront s'efforcer de caractériser les mécanismes impliqués dans la réponse au stress chez les personnes à risque de développer la schizophrénie, ce qui permettra de mieux comprendre les processus physiopathologiques en cours et donc de correctement les prendre en charge.

2. Dans la schizophrénie

Lorsqu'on s'intéresse à l'activité de l'axe HHS chez des patients atteints de schizophrénie, on ne retrouve plus les mêmes altérations que celles observées à des stades précoces du continuum psychotique. Le modèle diathèse neurale-stress s'est d'ailleurs efforcé de souligner l'importance du stade de la maladie dans les altérations observées entre les personnes à risque, les patients présentant un premier épisode ou ceux atteints de schizophrénie, vis-à-vis des marqueurs de l'activité de l'axe HHS mais aussi des modifications cérébrales (Pruessner et al., 2017). Les différences dans l'activité de l'axe HHS pourraient refléter l'effet cumulatif du stress qui, à des stades précoces, n'a pas encore affecté les réponses physiologiques au stress mais lorsque la psychose a débuté entraîne des réponses inappropriées, mal adaptées (Labad, 2019). Dans la population générale, l'activité de l'axe des personnes modérément stressées a été rapportée comme plus élevée que des individus contrôles (Weber, Angerer & Apolinário-Hagen, 2022 ; Chida & Steptoe, 2009), tandis que les personnes dans des états de stress chronique montrent une activité diminuée (Powell et al., 2013 ; Chida & Steptoe, 2009). De la même manière, alors qu'on observe plutôt une hyperactivité de l'axe HHS chez les personnes à risque de développer la schizophrénie, celle-ci semble au contraire émoussée chez les patients atteints de schizophrénie (Nordholm et al., 2018 ; Zorn et al., 2017 ; Berger et al., 2016). Il se pourrait alors que les personnes à risque de développer la schizophrénie accumulent les effets néfastes du stress, jusqu'à arriver dans une phase de résistance et d'épuisement, où les premiers symptômes francs se manifesteront. D'ailleurs, l'âge auquel la maladie se déclare, c'est-à-dire à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, correspond à la fin de la maturation de l'axe HHS (Sheng et al., 2021), durant lequel les individus présentent une plus grande sensibilité au stress (Roberts & Lopez-Duran, 2019 ; Holtzman et al., 2013).

Les altérations qui ont été caractérisées dans le CPF, et notamment le CPF dorsolatéral, pourraient participer à l'établissement de ces réponses inadaptées observées chez les patients. Des données chez les rongeurs montrent une association entre des niveaux élevés de glucocorticoïdes et une diminution des épines dendritiques spécifiquement au niveau de du CPF et de l'hippocampe (McEwen, 2012 ; Arnsten, 2009). De plus, une corrélation inverse a été décrite entre le volume hippocampique et le niveau de cortisol chez les patients ayant fait un premier épisode psychotique (Mondelli et al., 2010) mais aussi chez les individus à risque clinique (Ristanovic et al., 2023) et génétique (Collip et al., 2013). L'exposition à des événements traumatiques a aussi été associée à une diminution du volume du CPF (Ansell et al., 2012 ; Carrion et al., 2010). En outre, des niveaux élevés de cortisol basal semblent être associés à une altération de la connectivité entre le CPF et l'amygdale (Veer et al., 2012), tous deux impliqués dans le réseau limbique régulant la réponse au stress psychogénique. Pour la première fois, nous avons aussi rapporté une dérégulation généralisée de la régulation transcriptionnelle de la réponse au stress au niveau central et périphérique (Étude 3), particulièrement marquée au niveau du CPF puisque nous avons détecté la présence de profils transcriptionnels contraires coexistant dans cette région.

Il conviendra néanmoins d'évaluer la part de ces altérations étant effectivement liées à des mécanismes physiopathologiques, mais aussi de déterminer l'impact des traitements antipsychotiques sur ces paramètres chez les patients atteints de schizophrénie. En effet, une revue récente de la littérature a souligné les résultats hétérogènes des études investiguant l'effet de l'administration d'antipsychotiques sur les niveaux de cortisol chez des sujets sains et des populations cliniques (Romanova, Hlavacova & Jezova, 2022). Chez des sujets sains, certaines études ont mis en évidence une diminution des taux de cortisol à la suite d'une prise unique tandis que d'autres n'ont pas reproduit ces résultats, l'hétérogénéité de ces résultats pouvant résulter de différences dans la méthode de prélèvement du cortisol ou le type d'antipsychotique utilisé. Chez les patients atteints de schizophrénie, un traitement à long terme semble plutôt être associé à une diminution des taux sanguins de cortisol (Romanova, Hlavacova & Jezova, 2022). De plus, il a été suggéré qu'un traitement par antipsychotique pouvait aussi être associé à des variations de l'activité du CPF, mais la présence et la direction de l'effet observé seraient dépendantes du type d'antipsychotique utilisé et de la fonction cognitive évaluée (Liemburg et al., 2012). Afin de s'abolir des effets des traitements médicamenteux et donc d'isoler les phénomènes physiopathologiques liés à la réponse au

stress dans la schizophrénie, des études s'intéressant à ces mécanismes chez des patients ayant récemment déclaré un premier épisode ou des patients n'ayant encore jamais reçu de traitements seraient nécessaires, bien que difficiles à mettre en place.

Collectivement, ces résultats suggèrent que lorsqu'un individu est exposé à un stress répété ou chronique trop intense, il est sujet à des altérations de l'intégrité du CPF qui entraîneront à leur tour un dysfonctionnement de la réponse au stress, puisqu'il ne pourra plus correctement exercer son contrôle inhibiteur sur l'axe HHS. Chez les individus vulnérables, comme les apparentés de patients atteints de schizophrénie, ces altérations induites par le stress rentreront en interaction avec des prédispositions et aggravants les altérations déjà décrites. Leur réactivité au stress est exagérée, laissant supposer que des processus pathologiques sont déjà en route. Néanmoins, promouvoir des mécanismes de résistance au stress semble encore possible, par exemple en stimulant l'activité de région cérébrale régulatrice de l'axe HHS, renforçant ainsi ses projections inhibitrices. On pourrait alors espérer normaliser leur réponse au stress et ainsi endiguer le cercle vicieux de la progression des altérations décrit dans le modèle diathèse neurale-stress de la schizophrénie (Figure 17). Chez les patients atteints de schizophrénie, la réponse au stress s'effondre et de nouvelles altérations anatomiques, fonctionnelles et transcriptionnelles sont décrites dans l'ensemble de l'organisme. On peut supposer qu'au-delà d'un certain niveau d'altérations, ni l'axe HHS ni le CPF ne pourront engendrer une réponse au stress adaptée, concordant avec l'expression du premier épisode psychotique.

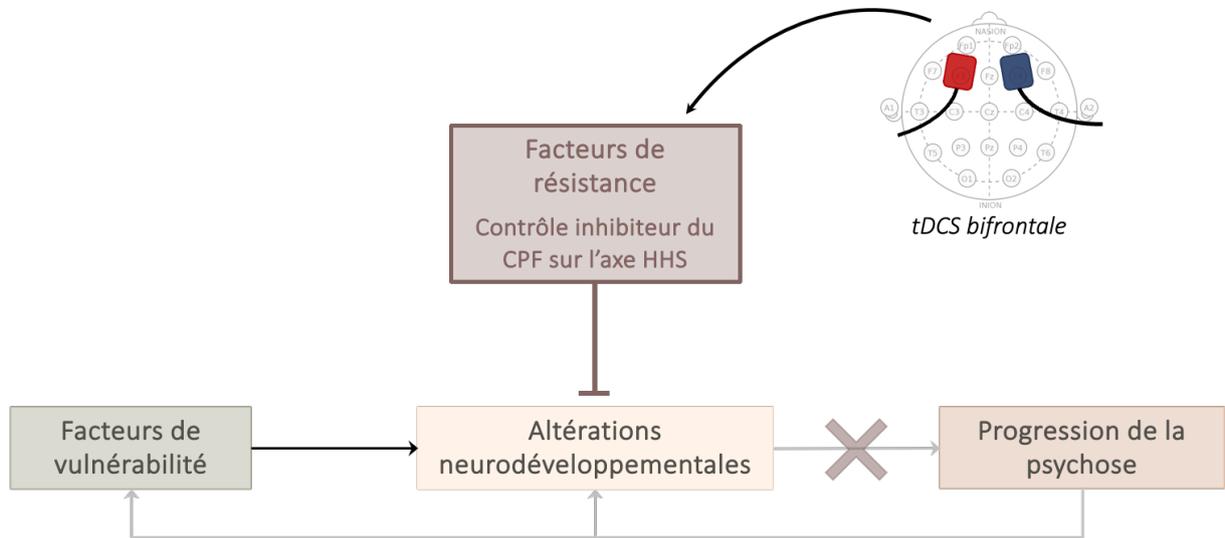


Figure 17. Action de la stimulation du CPF sur le cercle vicieux modèle diathèse neurale – stress de la schizophrénie. La tDCS favorise des mécanismes de résistance au stress en augmentant le contrôle inhibiteur du CPF sur l'axe HHS. Ces mécanismes pourraient permettre d'endiguer les altérations neurodéveloppementales observées dans la schizophrénie et liée en grande partie à une vulnérabilité accrue au stress.

CPF, cortex préfrontal ; HHS, hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; tDCS, stimulation transcrânienne à courant continu.

Chapitre 8 : Complexité et Incertitudes de la Recherche sur le Stress

Les systèmes impliqués dans la réponse au stress sont au centre de la physiopathologie de la schizophrénie. Néanmoins, la recherche sur le stress comprend de nombreuses difficultés qui tendent à troubler les interprétations des résultats et qu'il faudra surpasser pour clairement caractériser les paramètres qui nous intéressent.

1. Modèles d'étude

Tout d'abord, nous sommes confrontés à des limites méthodologiques liées à notre modèle de recherche : l'humain. Il est très difficile d'investiguer de manière causale le rôle de différentes régions cérébrales dans ces mécanismes. Ainsi, la grande majorité des résultats qu'a produit la recherche sur les systèmes de stress proviennent de modèles animaux, limitant considérablement le transfert de ces connaissances vers l'humain. En effet, établir un lien entre des comportements animaux et des symptômes humains reste difficile et il n'existe qu'un faible degré de comparabilité des structures cérébrales entre ces espèces, et particulièrement au niveau du CPF (Laubach et al., 2018). Bien que ces recherches pionnières chez l'animal aient permis d'établir les bases neurophysiologiques de la réponse au stress, beaucoup de travail est encore nécessaire pour comprendre toutes les subtilités de la régulation de la réponse chez l'humain.

De plus, nous avons pu déterminer que stimuler l'activité du CPF permettait de promouvoir des mécanismes de résistance au stress. L'étude de ces mécanismes de résilience est récente dans l'histoire de la recherche sur le stress, à l'inverse de la vulnérabilité et des effets néfastes d'une exposition prolongée au stress (Spencer-Segal & Akil, 2019). Des phénotypes de type résistant ou des facteurs environnementaux favorisant le développement de la résilience ont pu être mis en évidence (Nolvi et al., 2023 ; Parker & Maestripieri, 2011), mais sans réellement identifier de nouvelles stratégies à mettre en place pour la promotion de cette résistance dans des populations vulnérables, tel que nous avons pu le faire dans ce travail de thèse (Études 1 et 2). Chez l'humain, quelques études révèlent un effet protecteur de l'administration aiguë de glucocorticoïdes pour des symptômes anxieux ou de stress post-traumatiques (Spencer-Segal et al., 2017 ; Amos, Stein & Ipser, 2014 ; Bienvenu et al., 2013), bien que les mécanismes sous-

tendant cet effet restent à ce jour mal compris. Nous suggérons ici que favoriser l'activité d'une région cérébrale permettant l'évaluation de la situation et le contrôle de l'activité des systèmes effecteurs du stress serait un moyen de promouvoir la résistance au stress. Les données chez le rongeur suggèrent aussi l'implication du CPF dans les mécanismes de résistance (Pfau & Russo, 2014), notamment médiée par la mise en place d'adaptation dans la transmission dopaminergique (Shinohara & Furuyashiki, 2022), mais se heurtent encore aux difficultés de comparaison entre le CPF du rongeur et celui de l'humain (Schaeffer et al., 2020). Finalement, il convient de distinguer les mécanismes qui relèvent de la résistance des processus induisant une vulnérabilité au stress, et probablement donc à la schizophrénie, afin de mieux caractériser les substrats sur lesquels intervenir (Bhatnagar, 2021).

2. Diversité des facteurs de stress

Une seconde limite émane de ce que nous utilisons comme facteurs de stress pour nos études. Afin de capturer les différences individuelles ou de groupe dans la réponse au stress, il est primordial d'utiliser des protocoles de stress standardisés qui peuvent être facilement reproductibles entre les travaux de recherche. Bien qu'il en existe une variété, chez l'humain seulement un nombre limité est systématiquement utilisé. Nous avons choisi d'utiliser un protocole combinant un stress physique et un stress psychogénique. Néanmoins, la plupart des études ne se restreignent qu'à un type de stress. Certaines études ont choisi d'utiliser des facteurs physiques pour étudier ces mécanismes, à travers l'injection de métabolites (Berretz et al., 2023 ; Grillon et al., 2011 ; Brunelin et al., 2008 ; Marcelis et al., 2006 ; Elman et al., 1998) ou la confrontation à une douleur physique (Goldfarb et al., 2017 ; Errico et al., 1993). A l'inverse, on trouve actuellement de nombreux travaux évaluant les impacts de facteurs de stress psychogéniques largement rencontrés dans nos sociétés modernes (Roque et al., 2020 ; Zänkert, Kudielka & Wüst, 2020 ; Stephens et al., 2016 ; Nater et al., 2006 ; Kudielka et al., 2004). La plupart de ces protocoles expérimentaux impliquent des exercices cognitifs accompagnés d'une évaluation ou d'un rejet social, comme c'est le cas pour le *Trier Social Stress Test* (TSST) ou le *Montreal Imaging Stress Task* (MIST) (Allen et al., 2016 ; Dedovic et al., 2005). Cependant, choisir d'exposer les participants à un seul type de facteur implique de ne pas retranscrire la variabilité des stress à laquelle les individus sont naturellement exposés, comprenant effectivement de nombreuses facteurs de stress psychologiques mais aussi des

facteurs physiques comme la consommation de toxique comme le cannabis ou l'exposition à des infections. D'ailleurs, tout ces facteurs psychologiques ou physiques sont reconnus comme augmentant le risque de développer la schizophrénie. De plus, nous savons que l'exposition à un facteur de stress physique n'induit pas les mêmes mécanismes neurobiologiques de réponse qu'un facteur de stress purement psychogénique (Kogler et al., 2015). En outre, les expériences de stress psychosocial sont subjectives, et un événement jugé stressant par un individu peut tout à fait ne pas paraître saillant pour quelqu'un d'autre. Les études rétrospectives évaluant l'impact de stress passés sur la physiologie et la symptomatologie permettent ainsi d'illustrer la diversité des effets du stress sur l'humain, mais n'autorisent pas à établir des relations de causalités entre ces différents paramètres et sont dépendantes de biais liés à la subjectivité des questionnaires auto-déclarés (Frissa et al., 2016). De plus, dès le début de la recherche sur le stress, Selye avait déjà différencié le stress ayant un impact négatif sur l'organisme du stress « positifs », ou eustress, qui aurait plutôt des résultats bénéfiques pour l'individu (Selye, 1975). Cette distinction ajoute à la complexité de la compréhension de son impact sur la physiologie et la santé.

3. Variabilité biologique inter-individuelle

Enfin, nous l'avons vu, les processus physiopathologiques de la schizophrénie prennent place très tôt dans le neurodéveloppement, nécessitant une prise en charge précoce des personnes à risque. La déclaration du premier épisode psychotique se fait aussi relativement tôt, au début de l'âge adulte. Afin de mieux appréhender les mécanismes d'intérêt, il convient donc d'étudier la réponse au stress dans une population jeune, alors que la plupart des études menées chez les patients atteints de schizophrénie sont souvent des populations plus âgées. Bien qu'il soit admis que l'âge soit aussi un facteur essentiel dans la réponse au stress, son impact sur la libération de cortisol n'est pas encore bien caractérisé et semble hétérogène en fonction du type de stress induit (Kudielka, Hellhammer & Wüst, 2009). Aussi, le vieillissement pourrait influencer la manière dont les altérations observées chez les patients atteints de schizophrénie évoluent (Cetin-Karayumak et al., 2020). Dans ce travail de thèse, nous avons caractérisé le rôle du CPF dans la réponse au stress chez des personnes à risque de développer la schizophrénie ayant de 18 à 35 ans. Il est ainsi probable que son influence soit différente si

elle était investiguée à une autre période de la vie, empêchant la généralisation de nos résultats à d'autres populations plus âgées.

Au paramètre de l'âge s'ajoute celui du sexe : lors de l'induction d'un stress, il apparaît que la libération du cortisol soit plus élevée chez les hommes, mais seulement pour des sujets âgés (Kudielka et al., 2004). En effet, les hormones sexuelles et l'axe hypothalamo-hypophysogonadique entrent en interaction avec l'axe HHS (Toufexis et al., 2014). Il a aussi été mis en évidence que les mécanismes de résilience ou de vulnérabilité au stress diffèrent selon le sexe des individus (Hodes & Epperson, 2019), pouvant alors jouer un rôle clé dans l'interaction gènes-environnement qui régit l'apparition de la schizophrénie. Par exemple, le volume de matière grise du CPF ventrolatéral gauche est positivement corrélé à la résistance psychologique chez les hommes, mais négativement corrélé à cette résistance chez les femmes (Pan et al., 2023). Un rôle protecteur des œstrogènes a d'ailleurs été suggéré pour expliquer les différences de physiopathologie décrites entre les hommes et les femmes (Brand, de Boer & Sommer, 2021). Seulement, c'est presque la totalité des études chez l'animal qui ont été menées chez des rongeurs mâles (Lyons et al., 2023), limitant l'investigation des effets du sexe sur ces mécanismes. Récemment, une étude chez le rat a néanmoins mis en évidence que l'exposition à un stress prolongé impactait différemment l'activité cérébrale entre les sexes, mais aussi en fonction de la période d'exposition au stress (Zhu & Grace, 2023). Les rats mâles présentaient des altérations fonctionnelles suite à l'exposition à un stress pré-pubertaire tandis que les femelles étaient plus sensibles durant la période post-pubertaire. Néanmoins, tous déclenchaient une hyperactivation des neurones dopaminergiques de l'ATV, rappelant l'activité dopaminergique exagérée observée dans la schizophrénie (Howes & Nour, 2016).

Chapitre 9 : La Stimulation transcrânienne à Courant Continu comme Outil de Prévention

Établir le rôle causal du CPF dans la promotion des mécanismes de résistance au stress présente un réel intérêt clinique, que nous avons pu mettre en évidence chez les frères et sœurs de patients atteints de schizophrénie (Étude 2). Nous proposons alors d'envisager la tDCS comme potentiel outil de prévention à proposer aux populations vulnérables.

1. L'importance des interventions préventives dans la schizophrénie

La schizophrénie est une pathologie au pronostic fréquemment difficile qui, malgré sa relativement faible prévalence, représente l'une des conditions les plus invalidantes parmi les troubles mentaux (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). On observe avec l'augmentation de la population, une augmentation parallèle du nombre de cas déclarés. Malgré une recherche intense dans le développement de la prise en charge des patients, l'espérance de vie en bonne santé des patients ne semble pas s'améliorer depuis près de 30 ans (Li et al., 2023). De plus, on estime entre 22 et 34% le nombre de patients résistants aux traitements par antipsychotiques (Mørup, Kymes & Åström, 2020 ; Lally et al., 2016), pour lesquels il n'existe que peu d'alternatives thérapeutiques. Le plus souvent il est proposé aux patients d'introduire un traitement par clozapine, mais là encore le taux de réponse des patients n'est que d'environ 40% (Siskind, Siskind & Kisely, 2017). Les outils de stimulation non-invasifs semblent représenter une alternative prometteuse mais qui nécessite encore l'identification de paramètres d'applications optimaux pour maximiser leurs bénéfices (Brunelin, Adam & Mondino, 2022, voir *Annexes* ; Kahn et al., 2015).

Les interventions précoces représentent un avantage considérable pour modifier la trajectoire physiopathologique chez les personnes à risque clinique (Fusar-Poli, McGorry & Kane, 2017). Bien que les considérations éthiques limitent l'établissement d'études contrôlées correctement réalisées (Bosnjak Kuharic et al., 2019), certains résultats nous permettent de poursuivre cet objectif. Les thérapies cognitives semblent par exemple être favorables à une meilleure évolution de la maladie (Stafford et al., 2013) et de nouveaux types d'interventions sont en cours d'évaluation (Hamilton et al., 2023). Néanmoins, il serait préférable d'intervenir

le plus tôt possible afin d'endiguer les processus neurodégénératifs avant l'apparition des premiers signes cliniques. Dans ce contexte, les personnes à risque génétique sont une population facile à identifier et à approcher puisqu'ils peuvent par exemple prendre part au parcours hospitalier du patient, ou avoir accès à des programmes destinés aux aidants de personnes vivant avec une maladie mentale. On observe d'ailleurs la création croissante d'associations à destination des aidants et des proches de patients. Avec un risque de développer la schizophrénie augmenté de 2 à plus de 40 fois par rapport à la population générale (McGue & Gottesman, 1991), les apparentés de patients sont donc une population à privilégier pour une prévention sélective. En effet, l'apparition de la schizophrénie pourrait être prévenue en réduisant les facteurs de risque ou en renforçant les facteurs de résistance (Singh, Kumar & Gupta, 2022), par exemple en promouvant une réponse au stress plus adaptée. Ce type d'intervention pourrait aussi être appliqué à d'autres stades du continuum, non plus dans l'objectif de prévenir l'apparition des premiers symptômes, mais plutôt afin de ralentir la progression de la maladie ou de diminuer la sévérité des symptômes.

Par ailleurs, il apparaît qu'en comparaison aux maladies somatiques, les pathologies psychiatriques manquent de biomarqueurs fiables prédicteurs du développement du trouble. La déclaration de symptômes atténués entraîne l'identification d'individus à risque clinique, mais seulement une partie d'entre eux montreront une persistance de ces prodromes et l'arrivée dans la schizophrénie. Récemment, des efforts ont été entrepris pour essayer de caractériser des prédicteurs de la conversion à la psychose chez les personnes à risque clinique, par exemple à l'aide d'outils calculateur de risque (Koutsouleris et al., 2021 ; Fusar-Poli et al., 2019 ; Cannon et al., 2016). Néanmoins, l'identification des personnes à risque clinique semble à ce jour encore difficile (Fusar-Poli et al., 2017), et il paraît crucial de réussir à correctement discriminer quels individus ont effectivement besoin de prise en charge (McGorry & Nelson, 2020). Dans un effort d'identification de nouveaux biomarqueurs, nous proposons d'investiguer l'intérêt d'un profil d'expression particulier que nous avons détecté dans les neurones de l'épithélium olfactif, potentiel marqueur de la dérégulation de la voie de signalisation intracellulaire du GR dans la schizophrénie (Étude 3). De futures études devront comparer ce profil entre les patients, les individus à risque et la population générale, et s'intéresser à ses variations sur la longue durée. Cette altération transcriptionnelle pourrait

ainsi refléter un processus associé à la déclaration de la maladie ou bien prétendre à être envisagé comme un biomarqueur du risque psychotique.

L'omniprésence du stress liée à notre mode de vie contemporain ainsi que la mauvaise adaptation de notre organisme à l'influence de ce stress chronique laissent penser que l'incidence des maladies mentales continuera d'augmenter. En plus des impacts déjà décrits de la schizophrénie sur la vie des patients, leur fonctionnement social et professionnel, l'augmentation observée des maladies mentales aura un coût économique certain pour la société (Kadokia et al., 2022). Ces impacts pour les patients et la société pourraient ainsi être allégées grâce à la mise en place d'interventions précoces (Allen et al., 2014 ; Phillips et al., 2009 ; Valmaggia et al., 2009).

2. La stimulation non-invasive, un outil prometteur

Dans cette recherche de nouvelles interventions précoces, nous proposons donc d'envisager la tDCS afin de prévenir les effets néfastes du stress impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie, chez les apparentés de patients. Cet outil permet de faciliter l'activité du CPF, primordial dans la régulation de la réponse au stress. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cet impact, grâce aux effets locaux mais aussi à plus longue distance que peut induire la tDCS.

En premier lieu, la stimulation du CPF entraînerait un renforcement de ses capacités : on évoque même une neuro-amélioration (*neuroenhancement*) liée à l'utilisation des NIBS (Antal et al., 2022). Bien que des résultats négatifs aient parfois été observés (Horvath, Forte & Carter, 2015), la littérature récente souligne un effet pro-cognitif de la tDCS dans la population générale. Une session de tDCS en regard du CPF permettrait par exemple d'améliorer ses performances de mémoire de travail (Wischnewski, Mantell & Opitz, 2021 ; Brunoni & Vanderhassekt, 2014) ou du fonctionnement exécutif (Imburgio & Orr, 2018 ; Dedoncker et al., 2016), mais aussi du contrôle inhibiteur (Schroeder et al., 2020). Ces résultats sont d'autant plus pertinents pour ce travail de thèse que les apparentés de patients atteints de schizophrénie présentent des altérations cognitives, intermédiaires entre les performances des patients et de populations contrôles (Xu & Xian, 2023 ; Velthorst et al., 2021 ; Chu et al., 2019 ; Wang et al., 2018 ; Garg et al., 2013). Ainsi, l'application répétée de la tDCS pourrait

entraîner le CPF à exercer un contrôle inhibiteur plus efficace lors d'une future exposition à un facteur de stress. Cela constituerait alors un facteur de résistance au stress, et peut-être même à la schizophrénie chez les individus vulnérables.

Favoriser l'activité du CPF par la tDCS pourrait également améliorer les capacités métacognitives des individus, leur permettant d'adopter de meilleure stratégie de réponse face au stress. La métacognition fait référence aux capacités cognitives et aux connaissances permettant la conscience et le contrôle de sa propre condition (Baker, 2010) et semble être sous-tendue par diverses parties du CPF (Vaccaro & Fleming, 2018 ; Molenberghs et al., 2016 ; Fleming & Dolan, 2012). Cette fonction permet par exemple de contrôler ses propres pensées et émotions et constitue donc une capacité essentielle pour faire face à une situation stressante (Iacolino et al., 2023 ; Jamieson et al., 2018). Des croyances métacognitives négatives, supposées mener à la sélection de stratégies inadaptées à une situation donnée, joueraient d'ailleurs un rôle dans le développement de symptômes anxieux (Ramos-Cejudo & Salguero, 2017) et s'avère plus importantes chez les patients atteints de schizophrénie (Sellers et al., 2017). Ces croyances ont aussi été associées à une altération du fonctionnement social, des symptômes affectifs et psychotiques ainsi qu'à des niveaux de stress perçus plus élevés chez les personnes à risque clinique de schizophrénie (Bright et al., 2018 ; Morrison et al., 2015, 2006). Récemment, des travaux préliminaires ont montré que proposer des outils pour améliorer ces performances métacognitives pouvait être associées à une meilleure gestion du stress (Amo, Prentice & Lieder, 2023 ; De Dominicis, Troen & Callesen, 2021). La stimulation du CPF par la tDCS semble elle aussi améliorer la métacognition et notamment les capacités d'insight, correspondant alors à la capacité à évaluer et corriger l'interprétation d'une situation ou croyance, chez les patients atteints de schizophrénie (Adam et al., 2022, voir *Annexes* ; Kao et al., 2020 ; Chang et al., 2019 ; 2018). Ainsi, l'effet préventif d'une stimulation du CPF sur l'impact physiologique du stress pourrait aussi être médié par une amélioration des capacités métacognitives des participants, leur permettant d'adopter des stratégies de gestion du stress positives.

En plus d'une modification locale de l'activité cérébrale du CPF, l'effet de la stimulation sur la réactivité au stress pourrait impliquer des effets à distance de la région ciblée. En effet, il a été rapporté que des régions corticales fonctionnellement connectées au CPF pouvaient voir leur activité modulée par l'application de la tDCS (Park et al., 2013 ; Keeser et al., 2011). La stimulation du CPF induit aussi une modification de la transmission glutamatergique et

dopaminergique dans le striatum (Fonteneau et al., 2018 ; Hone-Blanchet, Edden & Fecteau, 2016). L'activité dopaminergique joue un rôle central dans la réponse au stress (Lataster et al., 2011 ; Brischoux et al., 2009 ; Pruessner, 2004), notamment en perturbant directement l'activité du CPF (Floresco, 2013), et est perturbée chez les individus à risque de schizophrénie (Brunelin et al., 2010). Lors d'une situation de stress, la stimulation du CPF pourrait permettre de réguler la transmission dopaminergique, par exemple en diminuant la libération de dopamine dans le CPF, limitant ainsi l'altération de son fonctionnement. La région corticale pourrait alors mieux exercer son contrôle inhibiteur sur l'axe HHS, prévenant la libération du cortisol induite par le stress.

L'effet de la tDCS sur la réactivité au stress est certainement médié par différents mécanismes encore non identifiés, mais qui pourrait donc correspondre à une amélioration des fonctions sous-tendues par le CPF ou encore à la limitation des effets néfastes de la dopamine sur l'activité de cette région. N'étant pas mutuellement exclusifs, ces différents processus permettraient de renforcer le contrôle inhibiteur du CPF sur l'axe HHS.

Finalement, l'intérêt de la tDCS comme outil promouvant la résistance au stress repose aussi sur les bénéfices à long terme espérés, puisqu'ils sont régulièrement rapportés en clinique. Bien que les effets de la tDCS soient restreints dans le temps lors d'une session unique, l'application répétée de la tDCS permet leur maintien sur plusieurs mois dans des nombreuses conditions (Šimko, Kent & Rektorova, 2022 ; Huo et al., 2021 ; Razza et al., 2021 ; Song et al., 2022). En effet, la stimulation induit des changements à long terme faisant intervenir l'activité des récepteurs NMDA (Nitsche, Fricke, et al., 2003 ; Liebetanz et al., 2002), permettant l'initiation de la plasticité cérébrale. On pourrait même espérer potentialiser l'effet de la tDCS en appliquant la stimulation de manière répétée (Song et al., 2019). Actuellement, une étude ayant pour but de caractériser l'impact de 4 semaines de stimulation du CPF par rTMS sur la perception du stress d'étudiants se déclarant stressés est en cours (Wu et al., 2021). La prochaine étape pourrait donc être de proposer l'utilisation de la tDCS de manière répétée chez des personnes à risque de développer la schizophrénie et d'évaluer l'impact de cette intervention sur leur réactivité au stress. Par la suite, il pourrait être envisagé d'apprécier son impact sur les risques de transition vers un premier épisode psychotique.

3. Vers une intervention transdiagnostique

Comme nous l'avons vu, les potentiels bénéfiques d'un traitement par tDCS pour réguler la réactivité au stress chez les personnes à risque de développer la schizophrénie sont prometteurs. Des interventions précoces sont d'ailleurs facilitées par la reconnaissance en clinique d'états mentaux à risque de psychose (*at-risk mental states*), pour lesquels les patients présentent des symptômes psychotiques atténués associés à une détresse psychologique, des troubles du fonctionnement et plus largement à une diminution de la qualité de vie.

Récemment, une partie de la communauté scientifique plaide pour une modification de la définition de cet état à risque (McGorry et al., 2018). Cette demande s'appuie notamment sur la littérature soulignant que des épisodes psychotiques francs peuvent émerger d'états ou de syndromes ne faisant pas partie du spectre des états mentaux à risque de psychose. En effet, des patients exprimant des syndromes à risque de dépression, de trouble bipolaire ou de trouble obsessionnel-compulsif présenteraient en moyenne une incidence de transition vers un épisode psychotique près de 4 fois plus élevé que la population générale (Lee et al., 2018). Il existerait ainsi une multitude de microphénotypes qui pourraient correspondre à un syndrome précédant la transition vers un épisode psychotique (Figure 18). Se restreindre à la définition traditionnelle de l'état mental à risque représenterait alors un frein à la prévention de la transition vers un premier épisode psychotique (McGorry et al., 2018). Il conviendrait donc d'étendre notre définition des populations considérées à risque, pour lesquelles le bénéfice de la stimulation du CPF pour réguler la réponse au stress devra être évalué.

En plus de cette nécessité de revisiter la définition d'état mental à risque, les effets anti-stress et pro-cognitif de la tDCS que nous avons précédemment décrits pourraient profiter à une population plus large que ces patients. D'une part, l'apparition et la persistance de divers troubles mentaux seraient influencées par les interactions précoces de symptômes hétérogènes (Isvoranu et al., 2016; van Borkulo et al., 2015; Borsboom & Cramer, 2013). Améliorer certains d'entre eux grâce à la tDCS pourraient donc profiter plus généralement à l'évolution clinique de nombreux patients. En outre, l'altération des systèmes de réponse au stress joue un rôle clé dans de nombreuses pathologies psychiatriques. Cela a par exemple été mis en évidence pour les troubles mentaux les plus fréquents (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022) : le trouble anxieux et la dépression (Otte et al., 2016; Faravelli et al.,

2012). Ainsi, trouver un moyen de réguler précocement cette réponse au stress altérée pourraient aussi être bénéfique pour d'autres pathologies en dehors du continuum psychotique.

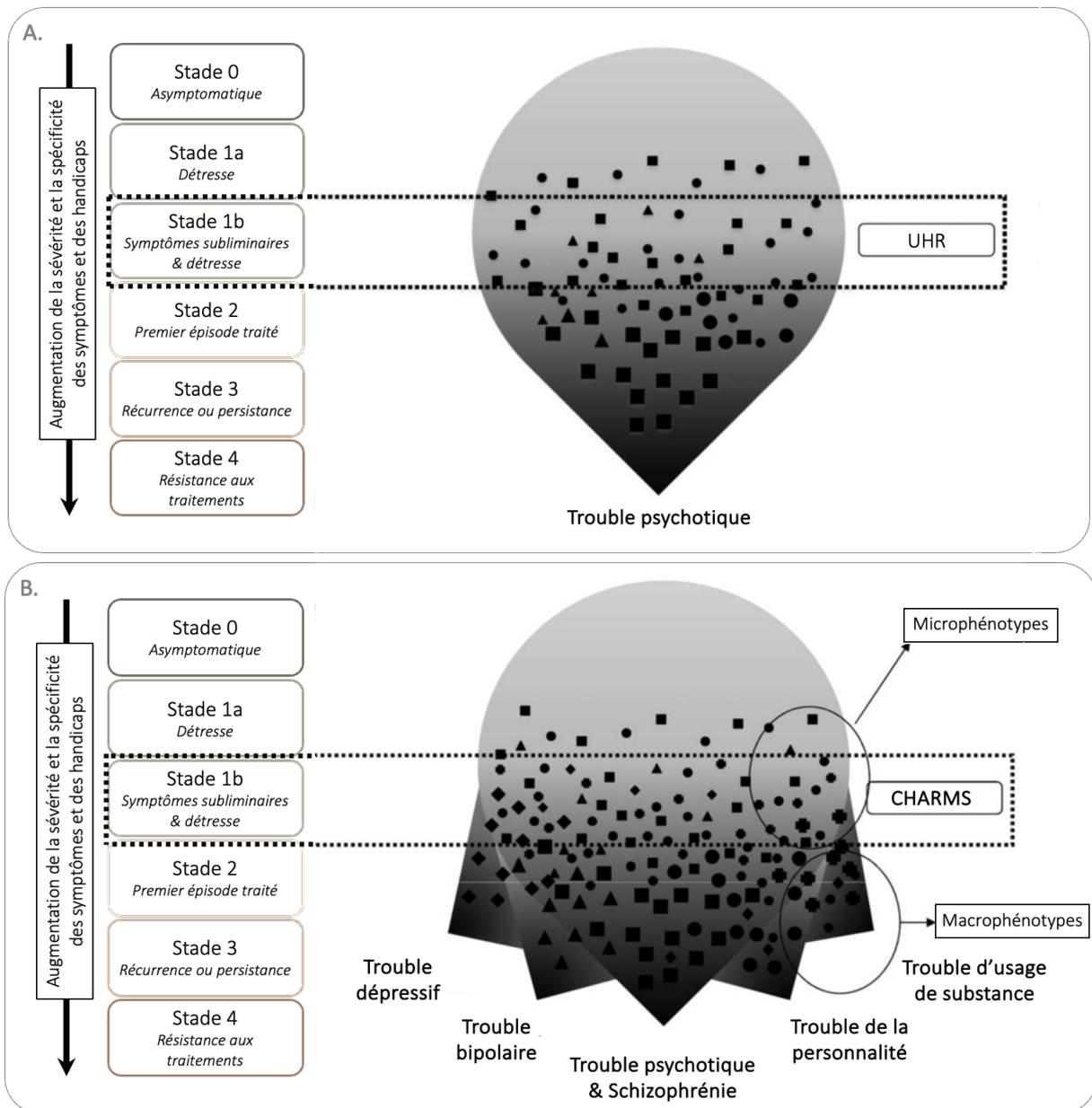


Figure 18. Transition vers la psychiatrie transdiagnostique. (A) Paradigme traditionnel de l'état à ultra-haut risque (UHR) dans un contexte de stratification clinique. **(B)** Nouveau paradigme de l'état mental à haut risque clinique (*clinical high at risk mental state*, CHARMS) dans un contexte de stratification clinique. Chaque motif représente un type de symptômes. D'après McGorry et al. (2018).

Chapitre 10 : Variabilité de la Réponse à la tDCS

L'intérêt de la tDCS pour moduler l'activité cérébrale et améliorer les fonctions cérébrales, comme par exemple la régulation de la réponse au stress par le CPF, a donc été dépeins tout au long de ce travail de thèse. Cependant, des résultats contradictoires et une certaine hétérogénéité dans les effets observés sont régulièrement apportés, soulignant une grande variabilité dans la réponse des participants (Vergallito et al., 2022). Ainsi, de nombreuses questions méthodologiques restent encore à considérer afin d'optimiser les bénéfices de la tDCS chez l'humain.

1. Dépendance à l'égard de l'activité cérébrale initiale

La stimulation agissant sur l'excitabilité corticale, ses effets sont liés à l'état dans lequel se trouve le cerveau au moment de la stimulation. On parle de dépendance vis-à-vis de de l'état cérébral (*brain-state dependency*). La tDCS ne permet pas d'induire directement le déclenchement d'un potentiel d'action par les neurones ciblés mais fait plutôt varier leur potentiel membranaire. Il a donc été suggéré que la polarisation du potentiel membranaire dans lequel se trouve le neurone au moment de la stimulation modifiera l'impact de la stimulation sur son excitabilité : il sera d'autant plus fréquent pour un neurone d'atteindre son seuil de déclenchement du potentiel d'action si l'application de la tDCS se fait sur un potentiel membranaire déjà proche de ce seuil. L'état d'excitabilité d'un neurone ou d'un réseau est fonction du contexte environnemental, par exemple si le sujet est en train de réaliser une tâche cognitive ou non, mais aussi des oscillations endogènes et des projections d'autres réseaux cérébraux qu'il reçoit (Zagha & McCormick, 2014 ; Lee & Dan, 2012 ; Buzsáki & Draguhn, 2004). Des études de neuroimagerie confortent ce postulat, rapportant des activations cérébrales différentes en fonction de l'état cognitif et de la condition de stimulation dans lesquels se trouve les participants (Pupíková et al., 2022 ; Abellaneda-Pérez et al., 2020 ; Dubreuil-Vall et al., 2019 ; Li et al., 2019, 2018). Ces différences au niveau cérébral se traduisent aussi par des effets périphériques et comportementaux différents (Bortoletto et al., 2015 ; Dockery et al., 2009). Elles pourraient d'ailleurs expliquer dans une certaine mesure la variabilité inter-essais chez un même sujet parfois décrite dans la littérature.

Dans ce contexte, il a été proposé que l'application de la tDCS en amont de l'exécution d'une tâche cognitive pouvait contribuer à l'initiation d'un effet d'amorçage, impactant directement les performances ou l'efficacité clinique de la stimulation. La variation du niveau d'excitabilité préalable induit par un premier stimulus modifierait le seuil d'excitation des neurones et donc leur prédisposition à l'excitation : s'appuyer sur cette propriété pour modifier l'activité cérébrale par la tDCS pourrait alors être bénéfique (Hurley & Machado, 2017).

Le moment auquel la tDCS est appliqué est donc crucial et pourrait expliquer l'hétérogénéité des effets décrits dans la littérature. Depuis peu, l'utilisation de boucle de rétroaction en circuit fermé a été étudiée afin d'adapter en temps réel les paramètres de stimulation à l'activité de la zone cérébrale ciblée par la neurostimulation (Bergmann, 2018). Bien que sa mise en place s'ajoute à la complexité déjà existante de certains protocoles, cette technique pourrait permettre une meilleure compréhension de l'état cérébral concerné et donc améliorer la précision de la tDCS.

2. Importance des paramètres d'application

En plus du contexte dans lequel sera délivré la tDCS, plusieurs paramètres d'application influenceront les effets de la stimulation.

Le placement des électrodes est d'une importance toute particulière dans la construction des protocoles. Dans la majorité des études, les électrodes seront placées suivant des systèmes standardisés, en fonction de repères anatomiques. Néanmoins, suivant la technique utilisée, les champs de courant induit dans le cerveau peuvent varier légèrement (Seibt et al., 2015). De plus, la variabilité des mesures et le placement manuel des électrodes limitent la reproductibilité entre les individus et les études, un déplacement de quelques centimètres pouvant aussi être responsable de fluctuations du champ de courant (Woods et al., 2015). Récemment, des chercheurs ont entrepris d'identifier les régions à la surface du crâne qu'il conviendrait de cibler pour atteindre spécifiquement des aires cérébrales d'intérêt pour traiter les symptômes de la schizophrénie, à partir d'enregistrements individuels d'IRM fonctionnel de repos de patients (Ning et al., 2021). Ces résultats suggèrent par exemple qu'afin d'améliorer les symptômes négatifs des patients, il faut effectivement cibler le CPF dorsolatéral

gauche mais en plaçant l'électrode de stimulation légèrement en position postérieure par rapport à F3 (placement 10-20 à l'EEG) plutôt qu'exactement sur F3 comme il est plus généralement fait. D'autres modèles proposent d'utiliser des images neuroanatomiques individuelles pour aider au placement des électrodes, montrant une meilleure localisation du champ de courant en comparaison à une technique standardisée (Parazzini et al., 2017).

En outre, l'anatomie des individus influence les effets physiologiques de la tDCS. Des variations importantes du volume crânien, de l'épaisseur de l'os ou de la quantité de graisse sous-cutanée peuvent être responsable de modifications du champ de courant induit (Opitz et al., 2015 ; Seibt et al., 2015 ; Truong et al., 2013). Différents paramètres de l'anatomie cérébrale vont aussi altérer la conduction du courant dans le cerveau, comme l'orientation des neurones, la structure de la matière blanche ou encore la quantité de liquide céphalo-rachidien (Kurtin et al., 2021 ; Li, Uehara & Hanakawa, 2015). En effet, chaque compartiment traversé par le courant, de la surface du crâne jusqu'à la région cible, est défini par une conductivité spécifique qui altèrera le champ de courant (Colella et al., 2021 ; Schmidt et al., 2015 ; Wagner et al., 2014). Les mesures *in vivo* de conductivité de ces différents compartiments ont permis d'établir des modèles computationnels visant à proposer des simulations des champs de courant induits par la tDCS (Guidetti et al., 2022 ; Huang et al., 2017). Ils permettent notamment d'identifier les régions cérébrales qui ont été atteintes en fonction d'un protocole de stimulation spécifique. Récemment, une étude s'est intéressée à l'estimation individuelle de conductivité de chaque compartiment traversé par le champ de courant à l'aide d'IRM par tenseur de conductivité (*conductivity tensor imaging, CTI*), révélant la supériorité de ce modèle individuel en comparaison à un modèle utilisant des valeurs standardisées provenant de la littérature (Katoch et al., 2023). Les auteurs appellent à l'utilisation de valeurs spécifiques à chaque participant pour déterminer les paramètres d'applications de la tDCS. Dans ce contexte, il existe un logiciel en libre accès permettant d'implémenter des données anatomiques individuelles de neuroimagerie et de préciser les paramètres de montage pour estimer le champ de courant induit par la tDCS (SimNIBS, Thielscher, Antunes & Saturnino, 2015). L'utilisation plus systématique de ce type de modélisation renforcerait notre compréhension des mécanismes neurophysiologiques associés à la stimulation cérébrale.

Les effets de la tDCS semblent aussi être dépendant de l'intensité et de la durée de la stimulation appliquée. En effet, il semblerait qu'une intensité de stimulation minimale soit nécessaire pour expliciter des effets physiologiques et comportementaux (Batsikadze et al., 2013 ; Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Néanmoins, la relation liant l'intensité appliquée avec le courant induit ne paraît pas tout à fait linéaire (Esmailpour et al., 2018). D'autre part, l'application d'un courant d'une même intensité sur une plus longue période permettrait de prolonger les effets de la stimulation (Nitsche & Paulus, 2000, 2001). A l'inverse, des effets contraires sur l'excitabilité corticale dépendant de la durée de la stimulation ont été être décrit (Monte-Silva et al., 2013, 2010). A ce jour, la plupart des protocoles de tDCS utilisent des intensités de stimulation entre 1 et 2 mA et une durée de stimulation de 20 ou 30 minutes. Il est encore difficile d'identifier quel protocole serait le plus performant afin d'induire les effets physiologiques recherchés : les études comparant ces différentes conditions sur l'excitabilité corticale rapportent des résultats hétérogènes. Certains observent une augmentation de l'excitabilité lors d'une stimulation à 2 mA mais aucun effet à 1 mA (Ammann, Lindquist & Celnik, 2017) tandis que d'autres rapportent des résultats inverses (Vignaud et al., 2018). La recherche des paramètres optimaux d'intensité et de durée stimulation pour optimiser les effets bénéfiques de la tDCS est donc toujours un sujet d'actualité (Smucny, 2021).

Enfin, pour espérer induire un effet persistant de la tDCS sur la réactivité au stress, plusieurs sessions de tDCS seront nécessaires. Néanmoins, aucun consensus n'est encore établi quant au nombre optimal de séances. Chez les patients atteints de schizophrénie, il semblerait qu'au moins 10 séances soient nécessaires pour observer un effet sur les symptômes, habituellement délivré une à deux fois par jour (Jiang et al., 2022 ; Cheng et al., 2020 ; Kim et al., 2019). La fréquence des séances de nécessaires pour le maintien de cet effet est encore sujet à débat, de même que l'intervalle à respecter entre deux séances. Nous l'avons vu, les effets de la stimulation de l'activité cérébrale dépend de l'activité endogène du cerveau. Des effets durables ont été décrit quelques heures après l'application de la stimulation (Monte-Silva et al., 2013, 2010 ; Nitsche et al., 2003 ; Nitsche & Paulus, 2001). Dans ce contexte, faut-il attendre que les effets aigus de la première séance de stimulation se dissipent avant d'appliquer la seconde séance ? L'investigation nouvelle de protocoles accélérés dans le domaine des neurostimulations non-invasives, proposant jusqu'à 5 à 10 séances par jour, soulignent leur efficacité et leur intérêt clinique (Cole et al., 2022 ; Mondino,

Poulet & Brunelin, 2021). La diminution de la durée d'intervalle entre les séances pourrait ainsi contribuer à potentialiser les effets de la stimulation.

D'autre part, le choix des paramètres des stimulations sham sont aussi d'une importance cruciale pour la comparaison à un groupe actif et donc à l'interprétation des résultats. Dans la plupart des protocoles sham, un courant est délivré seulement durant une très courte période (de quelques secondes à 2 minutes) au début de la période de stimulation normalement prévue, afin de mimer les sensations induites par une stimulation active. Certains appliquent pour la totalité de la période de stimulation un courant très faible de l'ordre de quelques microampères, mais qui entraîne alors des variations dans la charge totale de courant injecté. D'autre part, bien qu'ils ne semblent pas modifier l'excitabilité corticale (Dissanayaka et al., 2017 ; Nitsche et al., 2008), il a été montré que même les protocoles sham ne délivrant qu'une dose minimale de courant durant seulement quelques secondes pouvaient induire des effets neuronaux sans pour autant modifier le comportement (Nikolin et al., 2018). De plus, plusieurs protocoles sham utilisant une méthode d'augmentation puis de diminution progressive du courant sur une courte période (*fade-in fade-out*) ne semblent pas systématiquement permettre une mise en aveugle correcte des participants (Greinacher et al., 2019 ; Turi et al., 2019 ; Nikolin et al., 2018 ; O'Connell et al., 2012) et des expérimentateurs (Ezquerro et al., 2017). En outre, les instructions données aux participants recevant une stimulation sham influenceraient l'apparition d'effets placebo ou nocebo (Turi et al., 2018).

L'hétérogénéité des résultats d'études étudiant des phénomènes similaires pourraient donc en partie résulter des différences des protocoles sham ou encore de potentiel effet placebo responsable de modifications comportementales dans la condition contrôle (Fonteneau et al., 2019). Ainsi, une meilleure compréhension de l'impact physiologique des stimulations sham est nécessaire.

Ainsi, il reste encore de nombreuses interrogations quant aux choix des paramètres d'applications de la tDCS. Les efforts qui sont mis en place pour mieux les caractériser pourront nous permettre d'optimiser l'efficacité de ces protocoles et peut-être de proposer une neurostimulation personnalisée, adaptée aux caractéristiques de chaque individu.

3. Variabilité inter-individuelle

Enfin, de nombreux paramètres biologiques sont à considérer dans la construction de protocole et l'interprétation des résultats d'étude ayant recourt à la tDCS.

Dans un premier temps, il convient de connaître l'influence de l'âge et du sexe sur la réponse à la tDCS.

En effet, les champs de courant induits par une session de tDCS d'une même intensité seraient plus importants chez les enfants que chez des adultes (Hunold et al., 2021 ; Kessler et al., 2013). Les effets de l'âge sur la tDCS semble être médiés par l'évolution physiologique de la morphologie avec le vieillissement, se traduisant par exemple par un affinement de l'épaisseur corticale ou un épaissement de l'os crânien (Delye et al., 2015 ; Schnack et al., 2015). Des modifications de la connectivité fonctionnelle peuvent aussi apparaître avec l'âge (Edde et al., 2021). L'impact de la tDCS sur le cerveau étant dépendant de ces paramètres morphologiques et fonctionnels, il est alors attendu qu'il soit différent chez des enfants, des jeunes adultes ou des personnes plus âgées.

De plus, le sexe des individus est aussi responsable d'une certaine variabilité dans la réponse à la tDCS. Par exemple, la réduction de l'excitabilité corticale induite par la tDCS cathodale est prolongée chez les femmes par rapport aux hommes (Kuo, Nitsche & Paulus, 2006). En outre, il a été décrit que l'excitabilité corticale varie en fonction du cycle menstruel (Inghilleri et al., 2004 ; Smith et al., 1999). Enfin, il existerait une interaction entre le sexe et l'âge. Récemment, une étude a rapporté que le champ de courant induit par une stimulation par tDCS ciblant le cortex pariétal était plus important chez les hommes pour une tranche d'âge entre 18 et 40 ans, tandis que pour des individus de plus de 60 ans, ce sont les femmes qui présentaient un champ de courant plus important (Bhattacharjee et al., 2022). Ces différences seraient médiées par le volume de matière grise et de liquide céphalo-rachidien, ainsi que par les asymétries structurelles entre les hémisphères cérébraux pour les participants âgés.

Par ailleurs, certains polymorphismes jouent un rôle dans la manière de répondre à la tDCS. A ce jour, deux principaux gènes concentrent l'intérêt des chercheurs : le gène *BDNF* codant pour la neurotrophine BDNF et le gène *COMT* codant pour l'enzyme catéchol-*O*-méthyltransférase (COMT) (Wiegand, Nieratschker & Plewnia, 2016).

Le BDNF est une protéine impliquée dans des processus de plasticité neuronale, comme la croissance neuronale, l'excitabilité corticale, ou encore les mécanismes de potentialisation et de dépression à long-terme (Sasi et al., 2017 ; Lu, 2003 ; Mowla et al., 1999), desquels les effets de la tDCS dépendent (Stagg & Nitsche, 2011). En ce sens, des études ont rapporté un impact de la tDCS (Adam et al., 2021, voir *Annexes* ; Brunoni et al., 2018) et de la rTMS (Gaede et al., 2014 ; Schaller et al., 2014 ; Angelucci et al., 2004) sur les taux circulants de BDNF. Dans la population générale, on distingue les individus portant un polymorphisme nucléotidique du *BDNF*, porteurs d'un allèle Met (méthionine, Val66Met ou Met66Met), des individus ne portant pas ce polymorphisme (Val66Val). Ce polymorphisme pourrait interférer avec la sécrétion de BDNF (Chen et al., 2004 ; Egan et al., 2003) et ainsi impacter les capacités neuroplastiques des individus porteurs. Les études de neurostimulation ayant comparées ces deux populations supportent ce propos : le polymorphisme Val66Met semble interagir avec les effets de la tDCS sur des paramètres neurophysiologiques et comportementaux (McClintock et al., 2020 ; Puri et al., 2015 ; Strube et al., 2015). Les auteurs relèvent notamment une excitabilité corticale induite par la tDCS augmentée chez les porteurs de l'allèle Met. Enfin, les niveaux de BDNF endogènes pourraient influencer l'activité dopaminergique (Bosse et al., 2012) et ainsi moduler les effets de la tDCS bifrontale sur celle-ci (Fonteneau et al., 2018).

La transmission dopaminergique est aussi régulée par la COMT, responsable de la dégradation des catécholamines, notamment dans le CPF (Käenmäki et al., 2010). Le polymorphisme fonctionnel Val158Met affecte l'activité de COMT (Tunbridge et al., 2019) et entrerait en interaction avec la tDCS dans la modulation de certaines capacités cognitives. Chez des participants sains, la stimulation cathodale sur le CPF gauche a altéré les capacités d'inhibition de la réponse à une tâche de *Go-No Go* mais seulement chez les individus porteurs d'une allèle Val (Nieratschker et al., 2015). Étonnement, une stimulation anodale pendant cette même tâche n'interfererait pas avec les capacités d'inhibition de la réponse mais entraînerait une altération des capacités de set-shifting seulement pour les individus homozygotes Met158Met et non pas pour les porteurs d'une allèle Val (Plewnia et al., 2013). A l'inverse, une autre étude n'a pas observée d'interaction entre le polymorphisme *COMT* et les changements induits par la tDCS sur les performances de mémoire de travail dans une population âgée (Stephens & Berryhill, 2016). Au vu des résultats rapportés, la direction de l'interaction entre les effets de la tDCS et l'activité dopaminergique n'est pas encore

caractérisée. Puisque que la relation entre les concentrations de dopamine et les performances cognitives semblent suivre une relation en U-inversé (Cools & D'Esposito, 2011), il a été proposé qu'une relation similaire existerait entre l'activité dopaminergique et les changements induits par la tDCS (Wiegand, Nieratschker & Plewnia, 2016). Ainsi, les effets de la tDCS sur les fonctions cognitives pourraient être différentes en fonction de l'activité dopaminergique préfrontale de chaque participant, en partie régulée par COMT (Figure 19).

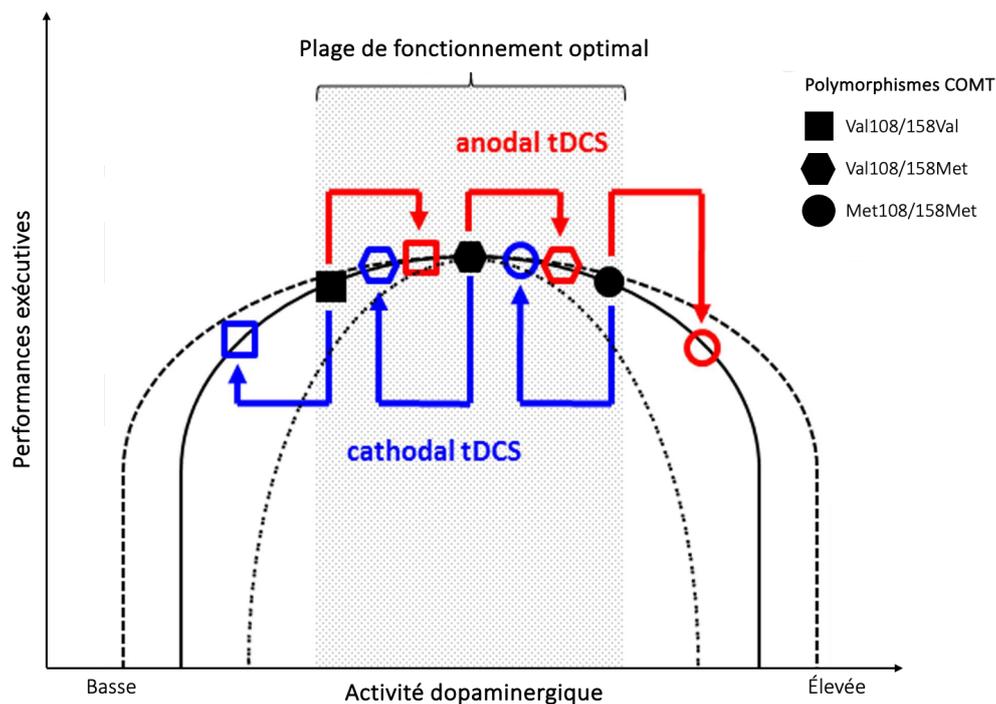


Figure 19. Relation complexe entre les polymorphismes de COMT et les effets cognitifs de la tDCS. En s'appuyant sur l'hypothèse d'une relation en forme de U-inversé entre l'activité dopaminergique et les performances exécutives, l'impact de la stimulation sur ces dernières semble dépendre du polymorphisme de COMT que porte l'individu évalué. Une stimulation par tDCS anodale du CPF permettrait d'améliorer les capacités cognitives chez les individus avec une activité dopaminergique basale plutôt basse, comme chez les porteurs du polymorphisme Val108/158Met. A l'inverse, la même stimulation chez des individus ayant au départ une activité dopaminergique élevée, par exemple chez les porteurs Met108/158Met, dégraderait leurs capacités exécutives puisqu'ils seraient plutôt situés sur la partie descendante de la courbe. D'après Wiegand, Nieratschker & Plewnia (2016).

Ainsi, ces polymorphismes semblent jouer un rôle important dans la médiation des effets de la tDCS chez l'humain, et pourraient même interagir entre eux dans la modification de l'excitabilité corticale induite par les neurostimulations (Witte et al., 2012). En outre, la méthylation des régions promotrices du gène *COMT* a été associée à l'exposition à des facteurs de stress (Wiegand et al., 2021 ; Ursini et al., 2011), suggérant une altération de la transcription

de *COMT* par le stress. Nous avons déjà décrit l'importance de l'activité dopaminergique au niveau du CPF dans la réponse au stress. Les concentrations dopaminergiques pourraient ainsi être centrales pour les effets de la tDCS appliquée en regard du CPF dans la régulation de la réponse au stress. Dans notre étude 2, nous avons effectué un prélèvement sanguin afin d'investiguer l'impact des polymorphismes de *BDNF* et *COMT* sur la réponse à la tDCS. Nous n'avons pas encore analysé ces échantillons, mais ils permettront de réaliser des analyses en sous-groupe en fonction des polymorphismes et donc d'affiner nos connaissances sur leur impact sur réponse à la stimulation.

Pour conclure, il existe une certaine variabilité inter- et intra-individuelle qui limite la généralisation des résultats prometteurs de la tDCS sur le fonctionnement cérébral et comportemental. Néanmoins, ces limites sont applicables à toutes les disciplines scientifiques s'intéressant à l'humain. Identifier les causes de cette variabilité permettra d'améliorer la prédiction de la réponse et ainsi augmenter les bénéfices de l'application clinique de la tDCS (Ziemann & Siebner, 2015). Des efforts doivent donc être entrepris pour identifier des biomarqueurs de la réponse à la stimulation, qui permettra de distinguer différents sous-groupes d'individus et de proposer l'intervention la plus adaptée à chacun (Ridding & Ziemann, 2010).

Perspectives

Dopamine et résistance au stress – *Étude ISIDORE*

Le CPF constitue donc une structure centrale dans la régulation de la réponse au stress dans le continuum psychotique. Néanmoins un certain nombre d'interrogations subsistent, notamment vis-à-vis du rôle central de la dopamine dans la réponse au stress, mais aussi dans la réponse à la tDCS.

La libération de dopamine induite par le stress a été décrite au niveau de régions sous-corticales et corticales, comme le CPF (Nagano-Saito et al., 2013 ; Lataster et al., 2011 ; Ungless et al., 2010 ; Brischoux et al., 2009 ; Pruessner et al., 2004). Il a été suggéré que la modification de la transmission dopaminergique pourrait réduire la vulnérabilité au stress (Faye et al., 2018). En ayant à l'esprit que la tDCS induit une libération de dopamine sous-corticale (Fonteneau et al., 2018), il est probable que les effets de la stimulation sur la libération de cortisol décrites dans les Études 1 et 2 mettent en jeu l'activité de cette catécholamine. Une perspective intéressante serait alors de caractériser l'impact de la stimulation du CPF dans la régulation de la réponse dopaminergique au stress.

Dans la continuité de ce projet de thèse, nous avons donc mis en place un essai contrôlé randomisé ayant pour but principal d'étudier l'impact de la stimulation par tDCS du CPF dans la réponse dopaminergique au stress aigu chez des sujets sains. Pour cela, nous comparerons un groupe de participants sains recevant une session de stimulation par tDCS (30 minutes, 1 mA) au niveau du CPF dorsolatéral (anode à gauche, cathode à droite) à un groupe recevant une stimulation sham. La stimulation aura directement lieu dans le scanner de neuroimagerie, permettant ainsi l'évaluation de l'impact neurophysiologique de la tDCS avant, pendant et après l'application de la stimulation (Figure 20). De la même manière que dans notre Étude 2, l'induction du stress de fera en parallèle de la stimulation, en suivant le protocole MAST (Smeets et al., 2012). Nous utiliserons un scanner couplant la TEP et l'IRM, afin d'étudier les modifications neurochimiques et neurofonctionnelles liées à l'intervention.

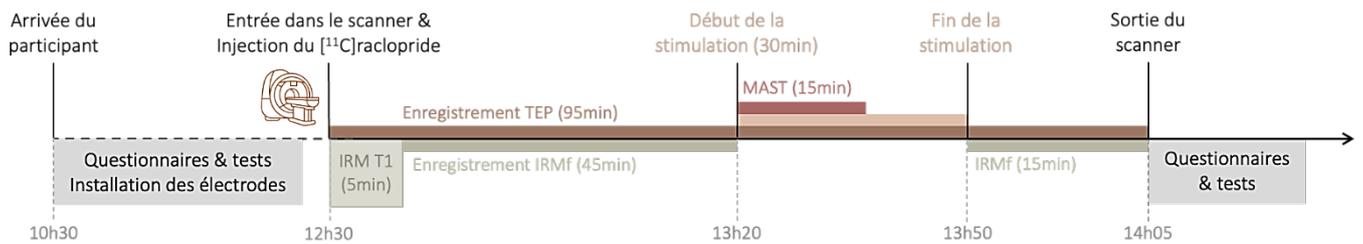


Figure 20. Déroulement de l'étude ISIDORE.

IRM, imagerie par résonance magnétique ; IRMf, IRM fonctionnelle ; MAST, Maastricht Acute Stress Test ; TEP, tomographie par émission de positrons.

Afin de répondre à nos objectifs, plusieurs mesures complémentaires seront effectuées. Tout d'abord, nous suivront la libération de dopamine sous-corticale grâce à la mesure du rapport de liaison (*binding ratio*, BR) du radiotracteur $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ aux récepteurs dopaminergiques D2. Le $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ est un analogue de la dopamine qui ira se fixer sur les récepteurs D2 libres, présents en forte densité dans le striatum. Le BR sera mesuré en continu durant 95 minutes, comprenant donc la période de stimulation et d'induction du stress. Nous nous attendons à observer une libération de dopamine endogène lors de l'induction du stress et de la stimulation, entraînant une diminution du BR.

Nous étudierons ensuite les variations de connectivité fonctionnelle en effectuant deux enregistrements continus de l'activité des réseaux cérébraux au repos (réseaux de saillance et réseau de contrôle exécutif), entrecoupés d'une pause de 15min pendant l'induction du stress. Une perturbation de ces réseaux dans un contexte de stress a en effet été mis en évidence (van Leeuwen et al., 2020 ; Hermans et al., 2014). Nous nous intéresserons aussi à la connectivité fonctionnelle à partir des régions cérébrales stimulées, afin d'évaluer les modifications induites par la tDCS.

En outre, afin d'examiner la réponse de l'axe HHS au stress nous suivrons la cinétique des concentrations d'ACTH et de cortisol dans le sang tout au long de l'enregistrement IRM-TEP. Au total, nous prévoyons d'effectuer 8 prélèvements sanguins afin de comparer les variations de concentration de ces hormones dans les deux groupes. Un prélèvement sanguin supplémentaire nous permettra d'effectuer des analyses exploratoires en sous-groupes selon les polymorphismes de *BDNF* ou *COMT*.

Finalement, les effets cognitifs du stress et de la tDCS seront estimés par la passation d'une tâche informatisée avant et après le scanner, évaluant la prise de décision (DDT).

Le couplage de la neuroimagerie et de la neurostimulation pourra conduire à un niveau de preuve élevé de la relation entre la réponse périphérique au stress (ACTH et cortisol sanguins) et les processus neuronaux étudiés (Figure 21) (Polanía, Nitsche & Ruff, 2018).

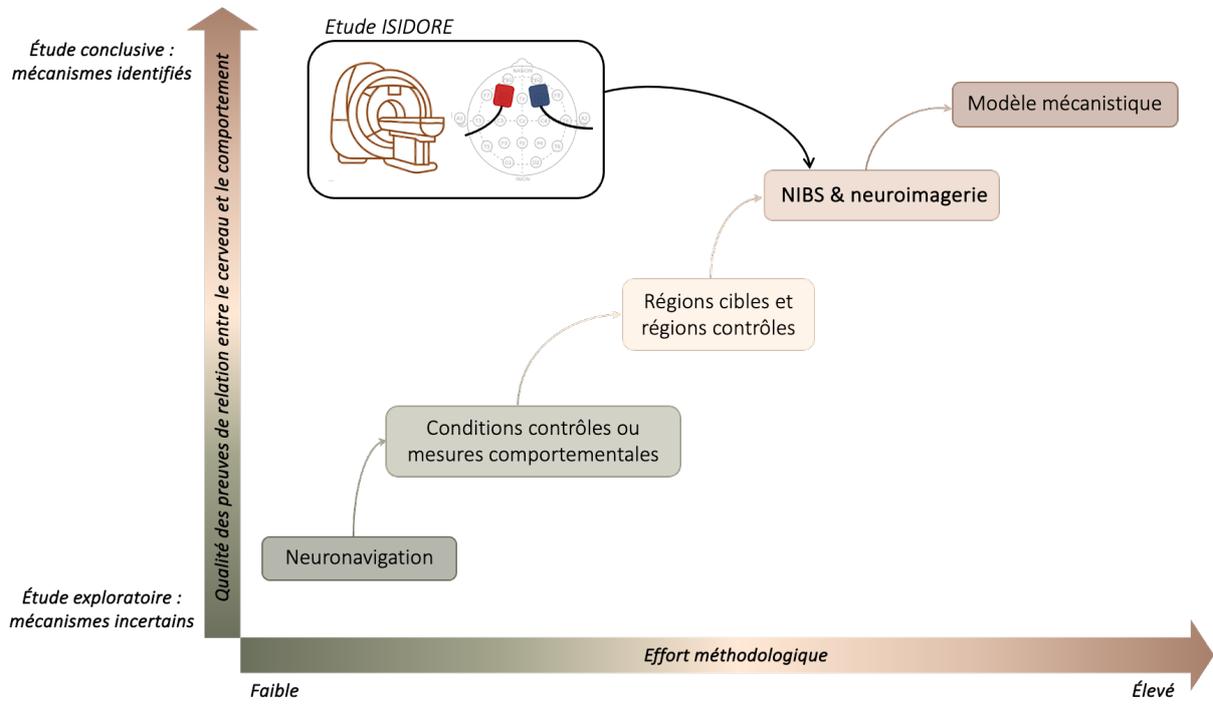


Figure 21. Efforts méthodologiques et caractère concluant des études de stimulation cérébrale sur les relations cerveau-comportement. La combinaison de procédures méthodologiques spécifiques permet d'établir des résultats au niveau de preuve élevé, mécaniquement informés de la relation entre un processus neuronal et un comportement déterminé. Plus le nombre de procédures sont incluses dans une étude et plus les données probantes en résultant seront concluantes. L'étude ISIDORE se place à un niveau d'effort méthodologique élevé mais, en cas de résultats positifs, permettra d'apporter des preuves d'un impact causal de l'activation du CPF par la tDCS sur les mécanismes de régulation de la réponse au stress. Adapté de Polanía, Nitsche & Ruff (2018).

CPF, cortex préfrontal ; tDCS, stimulation transcrânienne à courant continu.

En outre, nous avons décrit dans l'Etude 3 l'existence d'une signature transcriptionnelle particulière chez les patients atteints de schizophrénie, que nous avons aussi pu observer au niveau périphérique. Devant l'hétérogénéité des premiers symptômes psychotiques, il est parfois difficile d'identifier vers quelle pathologie ceux-ci convergent (Ortiz-Orendain, et al., 2023 ; Peralta et al., 2013). Il existe donc un intérêt certain d'identifier des biomarqueurs, et de déterminer s'il s'agit de phénomènes cliniques précoces, et donc observables dans les populations à risque, ou de marques de la progression de la maladie, pour aller vers la médecine personnalisée (McGorry, 2013). Nous proposons d'investiguer la présence de la

signature transcriptionnelle que nous avons identifié de manière plus systématique dans le continuum psychotique, afin de conclure quant à sa possible qualité de biomarqueur de la schizophrénie. Dans ce contexte, nous avons donc intégré dans ce nouveau projet deux autres échantillons sanguins qui nous permettront d'explorer l'expression des gènes impliqués dans la voie de signalisation du GR chez des sujets sains. Le premier prélèvement sera réalisé en amont de la stimulation et de l'induction du stress, en dehors du scanner, et constituera une mesure basale de l'activité de cette voie qui pourra être utilisée dans cette optique d'identification de biomarqueur. Le second prélèvement, réalisé après l'induction du stress, nous permettra quant à lui d'étudier les modifications induites par le stress sur la transcription de ces gènes d'intérêt ainsi que l'impact de la tDCS sur celles-ci.

Cette étude est financée et a reçu les autorisations d'un comité d'éthique. Les premières passations ont débuté cet été. Nous prévoyons d'inclure au total 30 participants.

Annexes
Autres Travaux

Articles

Adam O, Psomiades M, Rey R, Mandairon N, Suaud-Chagny MF, Mondino M, Brunelin J (2021) Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation Decreases Serum Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia. *Brain Sciences* 11, 662.

Adam O, Blay M, Brunoni AR, Chang HA, Gomes JS, Javitt DC, Jung DU, Kantrowitz JT, Koops S, Lindenmayer JP, Palm U, Smith RC, Sommer IE, Valiengo LDCL, Weickert TW, Brunelin J, Mondino M. (2022) Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Insight in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.*, 48(6):1284-1294.

Brunelin J, Adam O, Favre E, Prange S, Zante E, Demily C (2022) Noninvasive electrical stimulation for psychiatric care in Down syndrome. *Brain Stimulation*, 15, 678-679.

Revues

Vignaud P¹, Adam O¹, Palm U, Baeken C, Prieto N, Poulet E, Brunelin J. (2023) Can a single session of noninvasive brain stimulation applied over the prefrontal cortex prevent stress-induced cortisol release? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 121:110667.

Brunelin J, Adam O, Mondino M (2022) Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 35(4), 338-344.

Blay M, Adam O, Bation R, Galvao F, Brunelin J, Mondino M (2022) Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 40.

Chapitres de livres

Adam O, Mondino M, Brunelin J. (2021) Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Hallucinations in Patients with Schizophrenia. Brunoni AR, Nitsche MA, Loo CK. *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: Clinical Principles and Management*. Springer.

1. Article – Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation Decreases Serum Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia



Article

Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation Decreases Serum Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia

Ondine Adam ^{1,2,†}, Marion Psomiades ^{2,†}, Romain Rey ^{1,2}, Nathalie Madaïron ^{1,3}, Marie-Francoise Suaud-Chagny ², Marine Mondino ^{1,2} and Jerome Brunelin ^{1,2,*}

- ¹ Centre Hospitalier Le Vinatier, F-69500 Bron, France; ondine.adam@ch-le-vinatier.fr (O.A.); romain.rey@ch-le-vinatier.fr (R.R.); nathalie.madaïron@cnrs.fr (N.M.); marine.mondino@ch-le-vinatier.fr (M.M.)
 - ² INSERM U1028, CNRS UMR5292, PSYR2 Team, Lyon Neuroscience Research Center, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean Monnet, F-69500 Bron, France; marion.psomiades@ch-le-vinatier.fr (M.P.); marie-francoise.suaud-chagny@ch-le-vinatier.fr (M.-F.S.-C.)
 - ³ INSERM U1028, CNRS UMR5292, NEUROPOP Team, Lyon Neuroscience Research Center, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean Monnet, F-69500 Bron, France
- * Correspondence: jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr
† Share first authorship.



Citation: Adam, O.; Psomiades, M.; Rey, R.; Madaïron, N.; Suaud-Chagny, M.-F.; Mondino, M.; Brunelin, J. Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation Decreases Serum Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 662. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050662>

Academic Editor: Juha Veijola

Received: 8 April 2021

Accepted: 15 May 2021

Published: 19 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Although transcranial direct current stimulation (tDCS) shows promise as a treatment for auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia, mechanisms through which tDCS may induce beneficial effects remain unclear. Evidence points to the involvement of neuronal plasticity mechanisms that are underpinned, amongst others, by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in its two main forms: pro and mature peptides. Here, we aimed to investigate whether tDCS modulates neural plasticity by measuring the acute effects of tDCS on peripheral mature BDNF levels in patients with schizophrenia. Blood samples were collected in 24 patients with schizophrenia before and after they received a single session of either active (20 min, 2 mA, $n = 13$) or sham ($n = 11$) frontotemporal tDCS with the anode over the left prefrontal cortex and the cathode over the left temporoparietal junction. We compared the tDCS-induced changes in serum mature BDNF (mBDNF) levels adjusted for baseline values between the two groups. The results showed that active tDCS was associated with a significantly larger decrease in mBDNF levels (mean $-20\% \pm$ standard deviation 14) than sham tDCS ($-8\% \pm 21$) ($F = 5.387$; $p = 0.030$; $\eta^2 = 0.205$). Thus, mature BDNF may be involved in the beneficial effects of frontotemporal tDCS observed in patients with schizophrenia.

Keywords: tDCS; schizophrenia; plasticity; mature BDNF

1. Introduction

Auditory verbal hallucinations (AVH) are disabling and frequent symptoms in patients with schizophrenia. Among the available therapeutic strategies, some evidence suggests that transcranial direct current stimulation (tDCS) with the anode placed over the left prefrontal cortex and the cathode placed over the left temporoparietal junction may alleviate treatment-resistant AVH [1] up to three months after tDCS treatment [2]. However, although tDCS has shown encouraging clinical results [3], the brain mechanisms through which tDCS may have sustainable beneficial effects on AVH remain unclear. During tDCS, a weak direct current is circulating between two electrodes placed over the scalp of the subject. Physiological effects of tDCS are thought to be mediated by a modulation of the cortical excitability of brain regions situated under the location of electrodes [4]. The effects do not seem limited to the targeted cortical area and the modulatory effect may also spread to a large network of inter-connected brain regions [5,6]. These local and regional effects can outlast the stimulation period, suggesting long-term potentiation (LTP)/long-term

2. Article – Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Insight in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Schizophrenia Bulletin
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbac078>

Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Insight in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Ondine Adam^{1,2,○}, Martin Blay¹, Andre R. Brunoni^{3,4}, Hsin-An Chang⁵, July S. Gomes⁶, Daniel C. Javitt^{7,8,9,○}, Do-Un Jung¹⁰, Joshua T. Kantrowitz^{7,8,9,○}, Sanne Koops¹¹, Jean-Pierre Lindenmayer^{9,12,13}, Ulrich Palm^{14,15}, Robert C. Smith^{9,12}, Iris E. Sommer¹¹, Leandro do Costa Lane Valiengo^{3,4}, Thomas W. Weickert^{16,17,18}, Jérôme Brunelin^{1,2,19,○}, and Marine Mondino^{*,1,2,19,○}

¹Pôle Est, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, France; ²INSERM U1028; CNRS UMR5292; PSYR2 Team; Lyon Neuroscience Research Center, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean Monnet, Lyon, France; ³Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Laboratório de Neurociências (LIM-27), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁴Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação (SIN), Hospital das Clínicas HCFMUSP, São Paulo, Brazil; ⁵Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; ⁶Interdisciplinary Laboratory of Clinical Neurosciences, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ⁷Columbia University, New York, NY, USA; ⁸New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁹Nathan Kline Institute, Orangeburg, NY, USA; ¹⁰Department of Psychiatry, Busan Paik Hospital, Inje University, Busan, Republic of Korea; ¹¹Department of Biomedical Sciences of Cells and Systems, Cognitive Neurosciences, University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands; ¹²New York University School of Medicine, New York, NY, USA; ¹³Manhattan Psychiatric Center, New York, NY, USA; ¹⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Hospital of the University of Munich, Munich, Germany; ¹⁵Medical Park Chiemseeblick, Bernau-Felden, Germany; ¹⁶Department of Neuroscience and Physiology, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA; ¹⁷School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ¹⁸Neuroscience Research Australia, Sydney, NSW, Australia

¹⁹Shared last authorship.

*To whom correspondence should be addressed; PsyR2 team, Centre Hospitalier le Vinatier, bâtiment 416, 1st floor, 95 boulevard Pinel, 69678 Bron, Cedex BP 30039, France; tel: (+33)4 37 91 55 65, fax: (+33)4 37 91 55 49, e-mail: marine.mondino@ch-le-vinatier.fr

Background and Hypothesis: Impaired insight into the illness and its consequences is associated with poor outcomes in schizophrenia. While transcranial direct current stimulation (tDCS) may represent a potentially effective treatment strategy to relieve various symptoms of schizophrenia, its impact on insight remains unclear. To investigate whether tDCS would modulate insight in patients with schizophrenia, we undertook a meta-analysis based on results from previous RCTs that investigated the clinical efficacy of tDCS. We hypothesize that repeated sessions of tDCS will be associated with insight improvement among patients. **Study Design:** PubMed and ScienceDirect databases were systematically searched to identify RCTs that delivered at least 10 tDCS sessions in patients with schizophrenia. The primary outcome was the change in insight score, assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) item G12 following active tDCS sessions as opposed to sham stimulation. Effect sizes were calculated for all studies and pooled using a random-effects model. Meta-regression and subgroup analyses were conducted. **Study Results:** Thirteen studies (587 patients with

schizophrenia) were included. A significant pooled effect size (g) of -0.46 (95% CI $[-0.78; -0.14]$) in favor of active tDCS was observed. Age and G12 score at baseline were identified as significant moderators, while change in total PANSS score was not significant. **Conclusions:** Ten sessions of active tDCS with either frontotemporoparietal or bifrontal montage may improve insight into the illness in patients with schizophrenia. The effect of this treatment could contribute to the beneficial outcomes observed in patients following stimulation.

Key words: tDCS/psychosis/neuromodulation

Introduction

Lack of patient insight into the illness is a key characteristic of many psychiatric disorders, including bipolar disorder,¹ obsessive-compulsive disorder,² and dementias.³ Among patients with schizophrenia, the estimated prevalence of poor insight, corresponding to a general unawareness of illness, can be up to 50%.^{4,5} Insight deficit

3. Article – Noninvasive electrical stimulation for psychiatric care in Down syndrome

Brain Stimulation 15 (2022) 678–679



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>



Noninvasive electrical stimulation for psychiatric care in Down syndrome



To the editors,

Unexplained cognitive deterioration and rapid regression with disabling catatonic features have been described in young individuals with Down Syndrome [1]. This regression with catatonic features, often attributed to depression or early-onset Alzheimer's disease, is under-recognized and there is no clear evidence-based guideline for its optimal and safe management, leaving much room for the development of alternative and safe strategies. Indeed, although several usual antidepressant treatments seem to be effective in patients with Down Syndrome with depressive and catatonic symptoms, they are often poorly tolerated (e.g., the occurrence of drugs adverse effect is greater than in the general population), not easily accessible (e.g., electroconvulsive therapy) or not feasible (e.g., psychotherapy based on language is not adapted in patients with intellectual disabilities and language difficulties). Recently, transcranial direct current stimulation (tDCS) has been proposed as a safe strategy to decrease symptoms and improve cognitive functioning in patients with numerous psychiatric symptoms [2], including catatonia [3]. Here, we propose to investigate for the first time the safety and the clinical efficacy of add-on tDCS in patients with Down Syndrome presenting with treatment-resistant depressive and catatonic symptoms.

After providing a written informed consent following a full and fair description of the procedure to the patients and their legal representatives (parents), two patients with Down Syndrome received 10 sessions of tDCS during a 14-day full-time hospitalization (two sessions per day, 20 min, 2mA, ramp up/down 30 sec, from Monday to Friday, see [4]). The anode (7 × 5 cm) was placed over the left and the cathode (7 × 5 cm) over the right dorsolateral prefrontal cortex, respectively (see [5]). The location of the electrodes was determined individually according to the Beam F3 algorithm [6]. The patients presented with regression and catatonic features, severe treatment-resistant depressive symptoms with mutism, food refusal, psychomotor impairments, loss of autonomy and insomnia that led to full-time hospitalization. In both cases, several lines of treatment combining selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), benzodiazepines and antipsychotics had been conducted at effective doses without significative improvement or with serious adverse events. Usual treatments combining aripiprazole and SSRI remained unchanged for at least 8 weeks before tDCS in both patients. Catatonic symptoms and cognitive functioning were evaluated before, immediately after the 10 tDCS sessions, and one month later using the Bush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) and the Severe Impairment Battery (SIB), respectively.

The first patient was a 22-year-old man with disabling depressive and catatonic symptoms even under treatment (paroxetine 40 mg/day, aripiprazole 4 mg/d). After tDCS, catatonic symptoms decreased by more than 50% (BFCRS from 14 to 6). The BFCRS remained lower than at baseline at the 1-month follow-up (BFCRS = 11). An improvement in cognitive functioning was also observed with a score at the SIB increasing from 24 at baseline to 29 after the 10 tDCS sessions and reaching 34 at one month follow-up.

The second patient was a 27-year-old woman receiving mirtazapine 30 mg/d combined with aripiprazole 2 mg/d. A significant improvement in catatonic symptoms was also observed after the 10 sessions of tDCS (BFCRS from 12 to 7); the effect being greater 1 month after the end of the intervention (BFCRS = 4). The cognitive functioning evaluated by the SIB increased from 40 to 44 at follow-up.

In both cases, tDCS allowed patients to leave the hospital, recovered from depressive and catatonic symptoms and returned to baseline functioning in their families. The treatment was well tolerated. Only transitory itching sensation and redness under the electrode location were observed after the end of the sessions. A transitory skin rash that disappeared within the first hour after the end of the first stimulation session was observed in the first patient.

Because of its effectiveness, low-cost, little to no evidence of adverse effect including induced-seizure, easy accessibility and the possibility of home-based administration, tDCS could be a suitable and generalizable approach to addressing the mental health and psychiatric symptoms in patients with Down Syndrome.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] Santoro SL, Cannon S, Capone G, Franklin C, Hart SJ, Hobensack V, Kishnani PS, Macklin EA, Manickam K, McCormick A, Nash P, Oreskovic NM, Patsiogiannis V, Steingass K, Torres A, Valentini D, Vellody K, Skotko BG. Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genet Med* 2020;22(4):767–76.
- [2] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, Brunelin J, Nakamura-Palacios EM, Marangolo P, Venkatasubramanian G, San-Juan D, Caumo W, Bikson M, Brunoni AR, Neuromodulation Center Working Group. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.04.012>

1935-861X/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

4. Revue – Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia

REVIEW



Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia

Jérôme Brunelin^{a,b}, Ondine Adam^{a,b}, and Marine Mondino^{a,b}

Purpose of the review

Noninvasive brain stimulation has emerged in the last three decades as a promising treatment for patients with antipsychotic-resistant symptoms of schizophrenia. This review updates the latest progress in the use of noninvasive brain stimulation to treat schizophrenia symptoms.

Recent findings

Several recently published randomized-controlled trials support a long-lasting clinical effect of stimulation techniques on schizophrenia symptoms. In addition, efforts have been made in recent months to improve efficacy through several optimization strategies. Studies have tested new parameters of stimulation, such as theta burst stimulation, and alternative cortical or subcortical targets and have reported encouraging results. New forms of electrical stimulations such as alternating and random noise stimulation, have also been studied and have shown clinical and cognitive usefulness for patients. Accelerated stimulation protocols, and prospects could arise with deeper stimulation strategies.

Summary

Using brain stimulation to treat symptoms of schizophrenia seems promising and the great flexibility of the stimulation parameters leaves much room for developing optimization strategies and improving its effectiveness. Further studies need to identify the optimal parameters to maximize response rate.

Keywords

brain stimulation, hallucinations, repetitive transcranial magnetic stimulation, schizophrenia, transcranial direct current stimulation

INTRODUCTION

Schizophrenia is a severe chronic mental disorder with a median lifetime risk of around 0.7% and accounting for a substantial part of the global burden of diseases (for a recent review, see [1^{***}]). Its clinical expression involves several symptoms that have been commonly clustered into positive symptoms, such as delusions and hallucinations, and negative symptoms, which include apathy, lack of motivation, social withdrawal, and speech poverty. First line treatments of schizophrenia rely on the use of antipsychotic medications. However, approximately 10–30% of patients show a poor or partial response to these treatments, emphasizing the need for a renewal in the therapeutic armamentarium of schizophrenia.

Noninvasive brain stimulation techniques have emerged in the last three decades as promising tools in the treatment of psychiatric disorders [2]. Among them, transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) are the most widely used. TMS consists of applying a

magnetic field with an electromagnetic coil placed over the scalp with respect to a targeted cortical brain region. The magnetic field leads to a modulation of neuronal firing rate of the targeted area. The most common protocols propose to deliver multiple pulses repeated at a defined frequency (repetitive TMS – rTMS). The effects of rTMS on the neuronal excitability of the brain region located under the coil depend on frequency: rTMS delivered at low frequency (≤ 1 Hz – LF-rTMS) can decrease cortical excitability [3], whereas rTMS delivered at high frequency (≥ 5 Hz – HF-rTMS) can increase cortical excitability in the targeted brain areas [4].

^aCentre Hospitalier Le Vinatier, Bron and ^bPSYR2 Team, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028; CNRS UMR5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean Monnet, Lyon, France

Correspondence to Jérôme Brunelin, CH Le Vinatier, bat 416 – 1er étage, 95 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France.
Tel: +33 4 37 91 55 65; e-mail: jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr

Curr Opin Psychiatry 2022, 33:000–000

DOI:10.1097/YCO.0000000000000809

5. Revue – Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review

Review

Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review

Martin Blay ^{1,2} , Ondine Adam ^{1,2,3} , Rémy Bation ^{2,3,4}, Filipe Galvao ¹, Jérôme Brunelin ^{1,2,3} 
and Marine Mondino ^{1,2,3,*} 

¹ Centre Hospitalier le Vinatier, F-69500 Bron, France; martin.blay5@gmail.com (M.B.);
ondine.adam@ch-le-vinatier.fr (O.A.); filipe.galvao@ch-le-vinatier.fr (F.G.);
jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr (J.B.)

² Université Lyon 1, Lyon University, F-69100 Villeurbanne, France; remy.bation@chu-lyon.fr

³ INSERM U1028, CNRS UMR5292, PSYR2 Team, Lyon Neuroscience Research Center, F-69000 Lyon, France

⁴ Psychiatric Unit, Wertheimer Neurologic Hospital, F-69500 Bron, France

* Correspondence: marine.mondino@ch-le-vinatier.fr

Abstract: Patients with schizophrenia are often unaware of their condition and the consequences of their illness. This lack of insight results in impaired functioning, treatment non-adherence and poor prognosis. Here, we aimed to investigate the effects of non-invasive brain stimulation (NIBS) on two forms of insight, clinical and cognitive, in patients with schizophrenia. We conducted a systematic review of the literature registered in the PROSPERO database (CRD42020220323) according to PRISMA guidelines. The literature search was conducted in Medline and Web of Science databases based on studies published up until October 2020 that included pre-NIBS and post-NIBS measurements of clinical and/or cognitive insight in adults with schizophrenia. A total of 14 studies were finally included, and their methodological quality was assessed by using the QualSyst tool. Despite the lack of well-conducted large randomized-controlled studies using insight as the primary outcome, the available findings provide preliminary evidence that NIBS can improve clinical insight in patients with schizophrenia, with a majority of studies using transcranial direct current stimulation with a left frontotemporal montage. Further studies should investigate the effect of NIBS on insight as a primary outcome and how these effects on insight could translate into clinical and functional benefits in patients with schizophrenia.

Keywords: illness awareness; neuromodulation; electroconvulsive therapy; transcranial magnetic stimulation; transcranial electrical stimulation; transcranial direct current stimulation; transcranial alternating current stimulation; transcranial random-noise stimulation



Citation: Blay, M.; Adam, O.; Bation, R.; Galvao, F.; Brunelin, J.; Mondino, M. Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 40. <https://doi.org/10.3390/jcm11010040>

Academic Editors: Chris Baeken, Virginie Moulrier and Timm B. Poeppl

Received: 16 November 2021

Accepted: 21 December 2021

Published: 22 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder affecting 20 million people worldwide [1] and is associated with poor functional, social and professional outcomes, and with increased early mortality [2]. Schizophrenia is characterized by a combination of positive symptoms, including delusions and hallucinations; negative symptoms such as apragmatism and social withdrawal; and/or disorganization symptoms [3]. One of the core features of schizophrenia is the lack of insight into the illness, i.e., the lack of awareness of having a mental disorder, of its symptoms and of its consequences, which is observed in 50% of patients with schizophrenia [4,5]. This feature has been shown to be linked to several cognitive functions, including the theory of mind [6]. The lack of insight largely contributes to impaired functioning, treatment non-adherence, poor outcomes and poor prognosis [7,8].

In recent years, two main forms of insight, clinical and cognitive, have been distinguished and appear to involve different brain networks [9]. *Clinical insight*, which was initially considered as a dichotomous construct that was either present or absent, is now

Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Hallucinations in Patients with Schizophrenia

23

Ondine Adam, Marine Mondino,
and Jerome Brunelin

23.1 Introduction

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder with a prevalence of approximately 0.7% [1], with severe repercussions: in addition to being one of the most debilitating diseases in the world [2], it significantly reduces life expectancy [3]. Clinical symptoms are heterogeneous, including disorganization (contradictory feelings, incoherent discourse), negative symptoms (emotional, speech impoverishment), and positive symptoms (hallucinations, megalomania, and delusions).

Auditory verbal hallucinations (AVHs) are a frequent and debilitating symptom of schizophrenia [4, 5], causing severe distress and being associated with suicidal tendencies [6]. They can be defined as hearing voices without appropriate external stimulus. Various mechanisms involving dopaminergic, glutamatergic, and serotonergic transmission seem to underpin AVHs [7]. Hyperactivity of the language-related cortical areas (left pars opercularis or Brodmann's area 44) and the associative auditory cortex (left mid-

dle and superior temporal gyri or Brodmann's area 21 and 22) [8], as well as altered functional connectivity between frontal and temporal cortices have been strongly associated with this symptom [9].

Antipsychotics are used as a first line treatment but approximately 25–30% of patients with schizophrenia report medication-resistant AVHs. Hence, non-invasive brain stimulation techniques have emerged as new nonpharmacological approaches in refractory cases. In line with this, evidence suggested that low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) targeting the left temporoparietal junction (TPJ) may improve AVHs in patients with schizophrenia.

In the 2010s, transcranial direct current stimulation (tDCS) has also been investigated as a safe well-tolerated treatment for AVH. Most of these studies were case reports or open-label trials, representing low quality of evidence. Randomized sham-controlled studies focusing on neurostimulation and its impact on hallucinations would provide more robust results.

Thus, we conducted a systematic review of randomized sham-controlled studies on the effect of tDCS on AVHs in patients with schizophrenia to provide an update of the current state of the art on this topic.

O. Adam · M. Mondino · J. Brunelin (✉)
CH le Vinatier, Bron, France

Lyon University, Villeurbanne, France

INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon
Neuroscience Research Center, PSYR2 Team,
Lyon, France
e-mail: jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr

Bibliographie

- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Perellón-Alfonso, R., Bargalló, N., Kuo, M.-F., Pascual-Leone, A., Nitsche, M. A., & Bartrés-Faz, D. (2020). Differential tDCS and tACS Effects on Working Memory-Related Neural Activity and Resting-State Connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 1440. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01440>
- Abercrombie, E. D., Keefe, K. A., DiFrischia, D. S., & Zigmond, M. J. (1989). Differential Effect of Stress on In Vivo Dopamine Release in Striatum, Nucleus Accumbens, and Medial Frontal Cortex. *Journal of Neurochemistry*, *52*(5), 1655-1658. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb09224.x>
- Achté, K., Jarho, L., Kyykkä, T., & Vesterinen, E. (1991). Paranoid Disorders following War Brain Damage. *Psychopathology*, *24*(5), 309-315. <https://doi.org/10.1159/000284731>
- Adam, O., Blay, M., Brunoni, A. R., Chang, H.-A., Gomes, J. S., Javitt, D. C., Jung, D.-U., Kantrowitz, J. T., Koops, S., Lindenmayer, J.-P., Palm, U., Smith, R. C., Sommer, I. E., Valiengo, L. do C. L., Weickert, T. W., Brunelin, J., & Mondino, M. (2022). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Insight in Patients With Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, *48*(6), 1284-1294. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac078>
- Adam, O., Psomiades, M., Rey, R., Mandairon, N., Suaud-Chagny, M.-F., Mondino, M., & Brunelin, J. (2021). Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation Decreases Serum Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia. *Brain Sciences*, *11*(662), 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050662>
- Addington, J., Cornblatt, B. A., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Heinssen, R. (2011). At Clinical High Risk for Psychosis : Outcome for Nonconverters. *The American journal of psychiatry*, *168*(8), 800-805. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081191>
- Ajnakina, O., Borges, S., Di Forti, M., Patel, Y., Xu, X., Green, P., Stilo, S. A., Kolliakou, A., Sood, P., Marques, T. R., David, A. S., Prata, D., Dazzan, P., Powell, J., Pariante, C., Mondelli, V., Morgan, C., Murray, R. M., Fisher, H. L., & Iyegbe, C. (2014). Role of Environmental Confounding in the Association between FKBP5 and First-Episode Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *5*(84). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00084>
- Akana, S. F., Chu, A., Soriano, L., & Dallman, M. F. (2001). Corticosterone Exerts Site-Specific and State-Dependent Effects in Prefrontal Cortex and Amygdala on Regulation of Adrenocorticotrophic Hormone, Insulin and Fat Depots. *Journal of Neuroendocrinology*, *13*(7), 625-637. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00676.x>
- Akana, S. F., Dallman, M. F., Bradbury, M. J., Scribner, K. A., Strack, A. M., & Walker, C. D. (1992). Feedback and facilitation in the adrenocortical system : Unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. *Endocrinology*, *131*(1), 57-68. <https://doi.org/10.1210/endo.131.1.1319329>
- Alfakhri, A. S., Alaqeel, M., & Alnasir, M. I. (2022). Cushing's Syndrome With Acute Psychosis : A Case Report. *Cureus*, *14*(6), e25761. <https://doi.org/10.7759/cureus.25761>
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Dockray, S., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). The Trier Social Stress Test : Principles and practice. *Neurobiology of Stress*, *6*, 113-126. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>
- Allen, J., Balfour, R., Bell, R., & Marmot, M. (2014). Social determinants of mental health. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *26*(4), 392-407. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.928270>
- Allenby, C., Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, P., Rostain, A., Ramsay, J. R., Lerman, C., & Loughhead, J. (2018). Transcranial Direct Current Brain Stimulation Decreases Impulsivity in ADHD. *Brain stimulation*, *11*(5), 974-981. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.016>
- Amadi, U., Ilie, A., Johansen-Berg, H., & Stagg, C. J. (2014). Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *Neuroimage*, *88*(100), 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.037>

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). *American Psychiatric Association*. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Ammann, C., Lindquist, M. A., & Celnik, P. A. (2017). Response variability of different anodal transcranial direct current stimulation intensities across multiple sessions. *Brain Stimulation*, *10*(4), 757-763. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.003>
- Amo, V., Prentice, M., & Lieder, F. (2023). A Gamified Mobile App That Helps People Develop the Metacognitive Skills to Cope With Stressful Situations and Difficult Emotions : Formative Assessment of the InsightApp. *JMIR Formative Research*, *7*, e44429. <https://doi.org/10.2196/44429>
- Amos, T., Stein, D. J., & Ipser, J. C. (2014). Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7*, CD006239. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006239.pub2>
- Anastassiou, C. A., Montgomery, S. M., Barahona, M., Buzsáki, G., & Koch, C. (2010). The Effect of Spatially Inhomogeneous Extracellular Electric Fields on Neurons. *The Journal of Neuroscience*, *30*(5), 1925-1936. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3635-09.2010>
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., & Flaum, M. (1995). Symptoms of Schizophrenia : Methods, Meanings, and Mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, *52*(5), 341-351. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950170015003>
- Angelucci, F., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Versace, V., Musumeci, G., Batocchi, A. P., Tonali, P. A., & Lazzaro, V. D. (2004). Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroReport*, *15*(4), 717-720. <https://doi.org/10.1097/00001756-200403220-00029>
- Ansell, E. B., Rando, K., Tuit, K., Guarnaccia, J., & Sinha, R. (2012). Cumulative Adversity and Smaller Gray Matter Volume in Medial Prefrontal, Anterior Cingulate, and Insula Regions. *Biological Psychiatry*, *72*(1), 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.022>
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Dowthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haeuelsen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation : Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1774-1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
- Antal, A., Fischer, T., Saiote, C., Miller, R., Chaieb, L., Wang, D. J. J., Plessow, F., Paulus, W., & Kirschbaum, C. (2014). Transcranial electrical stimulation modifies the neuronal response to psychosocial stress exposure. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 3750-3759. <https://doi.org/10.1002/hbm.22434>
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2003). Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia*, *41*(13), 1802-1807. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00181-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00181-7)
- Antal, A., Luber, B., Brem, A.-K., Bikson, M., Brunoni, A. R., Cohen Kadosh, R., Dubljević, V., Fecteau, S., Ferreri, F., Flöel, A., Hallett, M., Hamilton, R. H., Herrmann, C., Lavidor, M., Loo, C., Lustenberger, C., Machado, S., Miniussi, C., Moliadze, V., ... Paulus, W. (2022). Non-Invasive Brain Stimulation and Neuroenhancement. *Clinical Neurophysiology Practice*, *25*(7), 146-165. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.05.002>
- Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2006). Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Research Bulletin*, *68*(6), 459-463. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.006>
- Antal, A., Terney, D., Poreisz, C., & Paulus, W. (2007). Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex : Effect of tDCS is modified by mental activity and exercise. *European Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2687-2691. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05896.x>

- Antonelli, G., Ceccato, F., Artusi, C., Marinova, M., & Plebani, M. (2015). Salivary cortisol and cortisone by LC–MS/MS : Validation, reference intervals and diagnostic accuracy in Cushing’s syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 451, 247-251. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.004>
- Arion, D., Unger, T., Lewis, D. A., Levitt, P., & Mirnics, K. (2007). Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 62(7), 711-721. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.021>
- Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 410-422. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>
- Arnsten, A. F. T. (2015). Stress weakens prefrontal networks : Molecular insults to higher cognition. *Nature neuroscience*, 18(10), 1376-1385. <https://doi.org/10.1038/nn.4087>
- Aronsson, M., Fuxe, K., Dong, Y., Agnati, L. F., Okret, S., & Gustafsson, J. A. (1988). Localization of glucocorticoid receptor mRNA in the male rat brain by in situ hybridization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(23), 9331-9335.
- Atrooz, F., Alkadhi, K. A., & Salim, S. (2021). Understanding stress : Insights from rodent models. *Current Research in Neurobiology*, 2, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2021.100013>
- Auvichayapat, N., Sinsupan, K., Tunkamnerdthai, O., & Auvichayapat, P. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Childhood Pharmacoresistant Lennox–Gastaut Syndrome : A Pilot Study. *Frontiers in Neurology*, 7, 66. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00066>
- Auvichayapat, P., Intayot, K., Udomchat, C., Suphakunpinyo, C., Patjanasoontorn, N., Keeratitanont, K., Tunkamnerdthai, O., Jensen, M. P., Humbert, A. T., & Auvichayapat, N. (2023). Long-term effects of transcranial direct current stimulation in the treatment of autism spectrum disorder : A randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 65(6), 811-820. <https://doi.org/10.1111/dmnc.15457>
- Bachtiar, V., Near, J., Johansen-Berg, H., & Stagg, C. J. (2015). Modulation of GABA and resting state functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *eLife*, 4, e08789. <https://doi.org/10.7554/eLife.08789>
- Baeken, C., De Raedt, R., Leyman, L., Schiettecatte, J., Kaufman, L., Poppe, K., Vanderhasselt, M. A., Anckaert, E., & Bossuyt, A. (2009). The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 113(1), 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.008>
- Bahari, Z., Meftahi, G. H., & Meftahi, M. A. (2018). Dopamine effects on stress-induced working memory deficits: *Behavioural Pharmacology*, 29(7), 584-591. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000429>
- Baik, J.-H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
- Bailey, C. R., Cordell, E., Sobin, S. M., & Neumeister, A. (2013). Recent Progress in Understanding the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *CNS drugs*, 27(3), 221-232. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0051-4>
- Baker, L. (2010). Metacognition. In P. Peterson, E. Baker, & B. McGaw (Éds.), *International Encyclopedia of Education (Third Edition)* (p. 204-210). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-044894-7.00484-X>
- Ballard, M. E., Mandelkern, M. A., Monterosso, J. R., Hsu, E., Robertson, C. L., Ishibashi, K., Dean, A. C., & London, E. D. (2015). Low Dopamine D2/D3 Receptor Availability is Associated with Steep Discounting of Delayed Rewards in Methamphetamine Dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(7), pyu119. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu119>
- Baran, B., Karahanoğlu, F. I., Agam, Y., Mantonakis, L., & Manoach, D. S. (2016). Failure to mobilize cognitive control for challenging tasks correlates with symptom severity in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 12, 887-893. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.020>

- Bardol, O., Grot, S., Oh, H., Poulet, E., Zeroug-Vial, H., Brunelin, J., & Leune, E. (2020). Perceived ethnic discrimination as a risk factor for psychotic symptoms : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *50*(7), 1077-1089. <https://doi.org/10.1017/S003329172000094X>
- Barsegyan, A., Mackenzie, S. M., Kurose, B. D., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2010). Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(38), 16655-16660. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011975107>
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, *591*(Pt 7), 1987. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Batty, R. A., Rossell, S. L., Francis, A. J. P., & Ponsford, J. (2013). Psychosis Following Traumatic Brain Injury. *Brain Impairment*, *14*(1), 21-41. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2013.10>
- Baudewig, J., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Frahm, J. (2001). Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, *45*(2), 196-201. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200102\)45:2<196::AID-MRM1026>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200102)45:2<196::AID-MRM1026>3.0.CO;2-1)
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erhaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Begemann, M. J., Brand, B. A., Čurčić-Blake, B., Aleman, A., & Sommer, I. E. (2020). Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders : A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *50*(15), 2465-2486. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003670>
- Beretta, V. S., Santos, P. C. R., Orcioli-Silva, D., Zampier, V. C., Vitório, R., & Gobbi, L. T. B. (2022). Transcranial direct current stimulation for balance rehabilitation in neurological disorders : A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *81*, 101736. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101736>
- Berger, M., Kraeuter, A. K., Romanik, D., Malouf, P., Amminger, G. P., & Sarnyai, Z. (2016). Cortisol awakening response in patients with psychosis : Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *68*, 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.027>
- Bergmann, T. O. (2018). Brain State-Dependent Brain Stimulation. *Frontiers in Psychology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02108>
- Berretz, G., Packheiser, J., Wolf, O. T., & Ocklenburg, S. (2023). A single dose of hydrocortisone does not alter interhemispheric transfer of information or transcallosal integration. *Frontiers in Psychiatry*, *14*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2023.1054168>
- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., & Frahm, J. (2004). Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *European Journal of Neuroscience*, *19*(7), 1950-1962. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03277.x>
- Bestmann, S., Swayne, O., Blankenburg, F., Ruff, C. C., Haggard, P., Weiskopf, N., Josephs, O., Driver, J., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2008). Dorsal Premotor Cortex Exerts State-Dependent Causal Influences on Activity in Contralateral Primary Motor and Dorsal Premotor Cortex. *Cerebral Cortex*, *18*(6), 1281-1291. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm159>
- Bhatnagar, S. (2021). Rethinking stress resilience. *Trends in Neurosciences*, *44*(12), 936-945. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.005>
- Bhattacharjee, S., Kashyap, R., Goodwill, A. M., O'Brien, B. A., Rapp, B., Oishi, K., Desmond, J. E., & Chen, S. H. A. (2022). Sex difference in tDCS current mediated by changes in cortical anatomy : A study across young, middle and older adults. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *15*(1), 125-140. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.11.018>
- Bhattacharyya, S., Schoeler, T., Di Forti, M., Murray, R., Cullen, A. E., & Colizzi, M. (2023). Stressful life events and relapse of psychosis : Analysis of causal association in a 2-year prospective

- observational cohort of individuals with first-episode psychosis in the UK. *The Lancet Psychiatry*, 10(6), 414-425. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00110-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00110-4)
- Bienvenu, O. J., Gellar, J., Althouse, B. M., Colantuoni, E., Sricharoenchai, T., Mendez-Tellez, P. A., Shanholtz, C., Dennison, C. R., Pronovost, P. J., & Needham, D. M. (2013). Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury : A 2-year prospective longitudinal study. *Psychological Medicine*, 43(12), 2657-2671. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000214>
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of transcranial Direct Current Stimulation : Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*, 9(5), 641-661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices *in vitro* : Modulation of neuronal function by electric fields. *The Journal of Physiology*, 557(1), 175-190. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772>
- Bikson, M., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS : Anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00688>
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172(3), 369-382.
- Bitsch, F., Berger, P., Nagels, A., Falkenberg, I., & Straube, B. (2021). Characterizing the theory of mind network in schizophrenia reveals a sparser network structure. *Schizophrenia Research*, 228, 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.026>
- Bogdanov, M., & Schwabe, L. (2016). Transcranial stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex prevents stress-induced working memory deficits. *Journal of Neuroscience*, 36(4), 1429-1437. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3687-15.2016>
- Bohning, D. E., Shastri, A., Nahas, Z., Lorberbaum, J. P., Andersen, S. W., Dannels, W. R., Haxthausen, E. U., Vincent, D. J., & George, M. S. (1998). Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Investigative Radiology*, 33(6), 336-340. <https://doi.org/10.1097/00004424-199806000-00004>
- Borgwardt, S. J., Picchioni, M. M., Ettinger, U., Touloupoulou, T., Murray, R., & McGuire, P. K. (2010). Regional Gray Matter Volume in Monozygotic Twins Concordant and Discordant for Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 67(10), 956-964. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.026>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis : An integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Bortoletto, M., Pellicciari, M. C., Rodella, C., & Miniussi, C. (2015). The Interaction With Task-induced Activity is More Important Than Polarization : A tDCS Study. *Brain Stimulation*, 8(2), 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.006>
- Bosnjak Kuharic, D., Kekin, I., Hew, J., Rojnic Kuzman, M., & Puljak, L. (2019). Interventions for prodromal stage of psychosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11), CD012236. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236.pub2>
- Bosse, K. E., Maina, F. K., Birbeck, J. A., France, M. M., Roberts, J. J. P., Colombo, M. L., & Mathews, T. A. (2012). Aberrant striatal dopamine transmitter dynamics in brain-derived neurotrophic factor-deficient mice. *Journal of Neurochemistry*, 120(3), 385-395. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07531.x>
- Bottéro, A. (2010). Un siècle de schizophrénie. *L'information psychiatrique*, 86(5), 391-403. <https://doi.org/10.1684/ipe.2010.0634>

- Bouchard, A. E., Renaud, E., & Fecteau, S. (2023). Changes in resting-state functional MRI connectivity during and after transcranial direct current stimulation in healthy adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *17*, 1229618. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1229618>
- Braff, D. L., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle : Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, *156*(2-3), 234-258. <https://doi.org/10.1007/s002130100810>
- Brand, B. A., de Boer, J. N., & Sommer, I. E. C. (2021). Estrogens in schizophrenia : Progress, current challenges and opportunities. *Current Opinion in Psychiatry*, *34*(3), 228-237. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000699>
- Brannan, S. K., Sawchak, S., Miller, A. C., Lieberman, J. A., Paul, S. M., & Breier, A. (2021). Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *The New England journal of medicine*, *384*(8), 717-726. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017015>
- Brans, R. G. H., van Haren, N. E. M., van Baal, G. C. M., Schnack, H. G., Kahn, R. S., & Pol, H. E. H. (2008). Heritability of Changes in Brain Volume Over Time in Twin Pairs Discordant for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *65*(11), 1259-1268. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1259>
- Brauer, H., Breitling-Ziegler, C., Moliadze, V., Galling, B., & Prehn-Kristensen, A. (2021). Transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder : A meta-analysis of clinical efficacy outcomes. In R. C. Kadosh, T. Zaehle, & K. Krauel (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 264, p. 91-116). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.013>
- Bright, M., Parker, S., French, P., Fowler, D., Gumley, A., Morrison, A. P., Birchwood, M., Jones, P. B., Stewart, S. L. K., & Wells, A. (2018). Metacognitive beliefs as psychological predictors of social functioning : An investigation with young people at risk of psychosis. *Psychiatry Research*, *262*, 520-526. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.037>
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D. I., & Ungless, M. A. (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(12), 4894-4899. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811507106>
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control : Rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, *68*(5), 815-834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>
- Brose, E. A., & Woodward, N. D. (2017). Neuroanatomical correlates of perceptual aberrations in psychosis. *Schizophrenia Research*, *179*, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.005>
- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, *93*(1), 23-58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Brown, S. M., Henning, S., & Wellman, C. L. (2005). Mild, Short-term Stress Alters Dendritic Morphology in Rat Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1714-1722. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi048>
- Brüne, M. (2005). "Theory of Mind" in Schizophrenia : A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(1), 21-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi002>
- Brunelin, J., Adam, O., Favre, E., Prange, S., Zante, E., & Demily, C. (2022). Noninvasive electrical stimulation for psychiatric care in Down syndrome. *Brain Stimulation*, *15*(3), 678-679. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.04.012>
- Brunelin, J., Adam, O., & Mondino, M. (2022). Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *35*(5), 338-344. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000809>
- Brunelin, J., d'Amato, T., Van Os, J., Costes, N., Suaud Chagny, M.-F., & Saoud, M. (2010). Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *181*(2), 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2009.10.002>
- Brunelin, J., d'Amato, T., van Os, J., Cochet, A., Suaud-Chagny, M.-F., & Saoud, M. (2008). Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary–adrenal axis activity in patients with

- schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophrenia Research*, 100(1), 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.009>
- Brunelin, J., & Fecteau, S. (2015). Can the Effects of Noninvasive Brain Stimulation Alleviating Neuropsychiatric Symptoms Result From a Common Beneficial Regulation of the Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis? *Brain Stimulation*, 8(2), 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.021>
- Brunelin, J., & Fecteau, S. (2021). Impact of bifrontal transcranial Direct Current Stimulation on decision-making and stress reactivity. A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 135, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.068>
- Brunelin, J., Fecteau, S., & Suaud-Chagny, M.-F. (2013). Abnormal Striatal Dopamine Transmission in Schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 397-404. <https://doi.org/10.2174/0929867311320030011>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni, A. R., Padberg, F., Vieira, E. L. M., Teixeira, A. L., Carvalho, A. F., Lotufo, P. A., Gattaz, W. F., & Benseñor, I. M. (2018). Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 86, 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.003>
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex : A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, 86, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>
- Brunoni, A. R., Vanderhasselt, M.-A., Boggio, P. S., Fregni, F., Dantas, E. M., Mill, J. G., Lotufo, P. A., & Benseñor, I. M. (2013). Polarity- and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.020>
- Buchman, A. L. (2001). Side effects of corticosteroid therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 33(4), 289-294. <https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00006>
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive Reappraisal of Emotion : A Meta-Analysis of Human Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981-2990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304(5679), 1926-1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Egan, M. F., Mattay, V. S., Langheim, F. J. P., & Weinberger, D. R. (2000). Selective Relationship Between Prefrontal N-Acetylaspartate Measures and Negative Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1646-1651. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1646>
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J. P., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Physiological Dysfunction of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Revisited. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1078-1092. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.11.1078>
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia : More Than Up or Down. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2209-2215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2209>
- Cambiaghi, M., & Sconocchia, S. (2018). Scribonius Largus (probably before 1CE–after 48CE). *Journal of Neurology*, 265(10), 2466-2468. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8739-5>
- Cannon, T. D., Thompson, P. M., van Erp, T. G. M., Toga, A. W., Poutanen, V.-P., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Standerskjold-Nordenstam, C.-G., Narr, K. L., Khaledy, M., Zoumalan, C. I., Dail, R., & Kaprio, J. (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 99(5), 3228-3233.
<https://doi.org/10.1073/pnas.052023499>
- Cannon, T. D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Heinsen, R., Jeffries, C. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Kattan, M. W. (2016). An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 173(10), 980-988.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070890>
- Cannon, W. B. (1915). *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage : An account of recent researches into the function of emotional excitement* (p. xiii, 311). D Appleton & Company.
<https://doi.org/10.1037/10013-000>
- Cao, H., Ingvar, M., Hultman, C. M., & Cannon, T. (2019). Evidence for cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a heritable trait for schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 9, 192.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0531-5>
- Carnevali, L., Pattini, E., Sgoifo, A., & Ottaviani, C. (2020). Effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on autonomic and neuroendocrine responses to psychosocial stress in healthy humans. *Stress*, 23(1), 26-36. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1625884>
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Richert, K., Hoffman, B. C., & Reiss, A. L. (2010). Decreased Prefrontal Cortical Volume Associated With Increased Bedtime Cortisol in Traumatized Youth. *Biological psychiatry*, 68(5), 491-493. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.010>
- Castro, M. N., Bocaccio, H., De Pino, G., Sánchez, S. M., Wainsztein, A. E., Drucaroff, L., Costanzo, E. Y., Crossley, N. A., Villarreal, M. F., & Guinjoan, S. M. (2023). Abnormal brain network community structure related to psychological stress in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 254, 42-53.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.02.007>
- Catts, V. S., Lai, Y. L., Weickert, C. S., Weickert, T. W., & Catts, S. V. (2016). A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-d-aspartate receptor expression levels in schizophrenia : How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biological Psychology*, 116, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.013>
- Cetin-Karayumak, S., Di Biase, M. A., Iturry, N. C., Reid, B., Somes, N., Lyall, A., Kelly, S., Solgun, B., Pasternak, O., Vangel, M., Pearlson, G., Tamminga, C., Sweeney, J., Clementz, B., Schretlen, D., Viher, P. V., Stegmayer, K., Walther, S., Lee, J., ... Kubicki, M. (2020). White matter abnormalities across the lifespan of schizophrenia : A harmonized multi-site diffusion MRI study. *Molecular psychiatry*, 25(12), 3208-3219. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0509-y>
- Chang, C.-C., Kao, Y.-C., Chao, C.-Y., & Chang, H.-A. (2019). Enhancement of cognitive insight and higher-order neurocognitive function by fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 208, 430-438.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.052>
- Chang, C.-C., Kao, Y.-C., Chao, C.-Y., Tzeng, N.-S., & Chang, H.-A. (2020). Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients : A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 96, 109715.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109715>
- Chang, C.-C., Tzeng, N.-S., Chao, C.-Y., Yeh, C.-B., & Chang, H.-A. (2018). The Effects of Add-on Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Auditory Verbal Hallucinations, Other Psychopathological Symptoms, and Insight in Schizophrenia : A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(11), 979-987. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy074>
- Chang, C.-J., Chen, W. J., Liu, S. K., Cheng, J. J., Ou-Yang, W.-C., Chang, H.-J., Lane, H.-Y., Lin, S.-K., Yang, T.-W., & Hwu, H.-G. (2002). Morbidity Risk of Psychiatric Disorders Among the First Degree Relatives of Schizophrenia Patients in Taiwan. *Schizophrenia Bulletin*, 28(3), 379-392.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006947>

- Charvet, L., Harrison, A. T., Mangold, K., Moore, R. D., Guo, S., Zhang, J., Datta, A., & Androulakis, X. M. (2023). Remotely supervised at-home tDCS for veterans with persistent post-traumatic headache : A double-blind, sham-controlled randomized pilot clinical trial. *Frontiers in Neurology*, *14*, 1184056. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1184056>
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam Lam Fook, C., Bourgin, J., Godsil, B. P., Gaillard, R., Jay, T. M., & Krebs, M.-O. (2016). Stress and psychotic transition : A literature review. *L'Encephale*, *42*(4), 367-373. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.10.001>
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B. P., Plaze, M., Gaillard, R., Jay, T. M., & Krebs, M.-O. (2016). Salivary cortisol in early psychosis : New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 262-270. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.007>
- Chaves, T., Fazekas, C. L., Horváth, K., Correia, P., Szabó, A., Török, B., Bánrévi, K., & Zelena, D. (2021). Stress Adaptation and the Brainstem with Focus on Corticotropin-Releasing Hormone. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/ijms22169090>
- Chen, T., Wang, H., Wang, X., Zhu, C., Zhang, L., Wang, K., & Yu, F. (2021). Transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex improves response inhibition. *International Journal of Psychophysiology*, *162*, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.01.014>
- Chen, X., Tan, W., Cheng, Y., Huang, D., Liu, D., Zhang, J., Li, J., Liu, Z., Pan, Y., & Palaniyappan, L. (2023). Polygenic risk for schizophrenia and the language network : Putative compensatory reorganization in unaffected siblings. *Psychiatry Research*, *326*, 115319. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115319>
- Chen, Z.-Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C.-X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons. *The Journal of Neuroscience*, *24*(18), 4401-4411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004>
- Cheng, P. W. C., Louie, L. L. C., Wong, Y. L., Wong, S. M. C., Leung, W. Y., Nitsche, M. A., & Chan, W. C. (2020). The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, *53*, 102392. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102392>
- Cheng, W., van der Meer, D., Parker, N., Hindley, G., O'Connell, K. S., Wang, Y., Shadrin, A. A., Alnæs, D., Bahrami, S., Lin, A., Karadag, N., Holen, B., Fernandez-Cabello, S., Fan, C.-C., Dale, A. M., Djurovic, S., Westlye, L. T., Frei, O., Smeland, O. B., & Andreassen, O. A. (2022). Shared genetic architecture between schizophrenia and subcortical brain volumes implicates early neurodevelopmental processes and brain development in childhood. *Molecular Psychiatry*, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01751-z>
- Cheng, Y.-C., Hsiao, C.-Y., Su, M.-I., Chiu, C.-C., Huang, Y.-C., & Huang, W.-L. (2023). Treating fibromyalgia with electrical neuromodulation : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, *148*, 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.01.011>
- Cherici, C. (2020). *From Clouds to the Brain : The Movement of Electricity in Medical Science* (John Wiley&Sons). <https://ebin.pub/from-clouds-to-the-brain-the-movement-of-electricity-in-medical-science-178630595x-9781786305954.html>
- Chida, Y., & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors : A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, *80*(3), 265-278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.004>
- Chojnowska, S., Ptaszyńska-Sarosiek, I., Kępka, A., Knaś, M., & Waszkiewicz, N. (2021). Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(3), 517. <https://doi.org/10.3390/jcm10030517>
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, *5*(7), 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>

- Chu, A. O. K., Chang, W. C., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Hui, C. L. M., & Chen, E. Y. H. (2019). Comparison of cognitive functions between first-episode schizophrenia patients, their unaffected siblings and individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychological Medicine*, *49*(11), 1929-1936. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002726>
- Ciufolini, S., Dazzan, P., Kempton, M. J., Pariante, C., & Mondelli, V. (2014). HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression : Evidence from a meta-analysis of existing studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *47*, 359-368. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.004>
- Clark, J. B. (1998). N-Acetyl Aspartate : A Marker for Neuronal Loss or Mitochondrial Dysfunction. *Developmental Neuroscience*, *20*(4-5), 271-276. <https://doi.org/10.1159/000017321>
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry : A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, *500*(1), 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.244>
- Coffman, B. A., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Battery powered thought : Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, *85*, 895-908. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.083>
- Cole, A. B., Montgomery, K., Bale, T. L., & Thompson, S. M. (2022). What the hippocampus tells the HPA axis : Hippocampal output attenuates acute stress responses via disynaptic inhibition of CRF+ PVN neurons. *Neurobiology of Stress*, *20*, 100473. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100473>
- Colella, M., Paffi, A., Santis, V. D., Apollonio, F., & Liberti, M. (2021). Effect of skin conductivity on the electric field induced by transcranial stimulation techniques in different head models. *Physics in Medicine & Biology*, *66*(3), 035010. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abcde7>
- Collip, D., Habets, P., Marcelis, M., Gronenschild, E., Lataster, T., Lardinois, M., Nicolson, N. A., & Myin-Germeys, I. (2013). Hippocampal volume as marker of daily life stress sensitivity in psychosis. *Psychological Medicine*, *43*(7), 1377-1387. <https://doi.org/10.1017/S003329171200219X>
- Collip, D., Nicolson, N. A., Lardinois, M., Lataster, T., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychological Medicine*, *41*(11), 2305-2315. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000602>
- Collip, D., Wigman, J. T. W., Myin-Germeys, I., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., Wichers, M., & van Os, J. (2013). From Epidemiology to Daily Life : Linking Daily Life Stress Reactivity to Persistence of Psychotic Experiences in a Longitudinal General Population Study. *PLoS ONE*, *8*(4), e62688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062688>
- Constantinides, C., Han, L. K. M., Alloza, C., Antonucci, L. A., Arango, C., Ayesa-Arriola, R., Banaj, N., Bertolino, A., Borgwardt, S., Bruggemann, J., Bustillo, J., Bykhovski, O., Calhoun, V., Carr, V., Catts, S., Chung, Y.-C., Crespo-Facorro, B., Díaz-Caneja, C. M., Donohoe, G., ... Walton, E. (2023). Brain ageing in schizophrenia : Evidence from 26 international cohorts via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Molecular Psychiatry*, *28*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01897-w>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological psychiatry*, *69*(12), e113-e125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.03.028>
- Correll, C. U., Agid, O., Crespo-Facorro, B., de Bartolomeis, A., Fagiolini, A., Seppälä, N., & Howes, O. D. (2022). A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*, *36*(7), 659-679. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., & Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia : A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*, *21*(2), 248-271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>

- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. (1962). Influence of Transcortical d-c Currents on Cortical Neuronal Activity. *Experimental Neurology*, *5*, 436-452.
- Cruz-Pereira, J. S., Rea, K., Nolan, Y. M., O'Leary, O. F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Depression's Unholy Trinity : Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. *Annual Review of Psychology*, *71*, 49-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011613>
- Csikszentmihalyi, M., & Larson, R. (1987). Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *175*(9), 526-536. <https://doi.org/10.1097/00005053-198709000-00004>
- Cunningham Owens, D. G. (2014). *A Guide to the Extrapyramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs* (2^e éd.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139149112>
- Cuthbert, B. N., & Morris, S. E. (2021). Evolving Concepts of the Schizophrenia Spectrum : A Research Domain Criteria Perspective. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2021.641319>
- Daskalakis, N. P., & Binder, E. B. (2015). Schizophrenia in the Spectrum of Gene–Stress Interactions : The FKBP5 Example. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(2), 323-329. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu189>
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., & Bikson, M. (2009). Gyri –precise head model of transcranial DC stimulation : Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain stimulation*, *2*(4), 201-207. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005>
- Davidovich, S., Collishaw, S., Thapar, A. K., Harold, G., Thapar, A., & Rice, F. (2016). Do better executive functions buffer the effect of current parental depression on adolescent depressive symptoms? *Journal of Affective Disorders*, *199*, 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.049>
- Davis, K. A. S., Cullen, B., Adams, M., Brailean, A., Breen, G., Coleman, J. R. I., Dregan, A., Gaspar, H. A., Hübel, C., Lee, W., McIntosh, A. M., Nolan, J., Pearsall, R., & Hotopf, M. (2019). Indicators of mental disorders in UK Biobank—A comparison of approaches. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *28*(3), e1796. <https://doi.org/10.1002/mpr.1796>
- De Dominicis, S., Troen, M. L., & Callesen, P. (2021). Metacognitive Therapy for Work-Related Stress : A Feasibility Study. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 668245. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.668245>
- De Souza, C. G., Pegado, R., Costa, J., Morya, E., Baptista, A. F., Unal, G., Bikson, M., & Okano, A. H. (2021). Alternate sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) reduce chronic pain in women affected by chikungunya. A randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, *14*(3), 541-548. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.02.015>
- De Witte, S., De Smet, S., Pulpulos, M. M., & Baeken, C. (2022). Double the dose, double the impact? Effects of iTBS on salivary cortisol in stressed healthy volunteers. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, *10*, 100127. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2022.100127>
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *123*(10), 1159-1172. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1558-x>
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2005). The Montreal Imaging Stress Task : Using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *30*(5), 319-325.
- Dejean, C., & Richard, D. (2013). Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*, *34*(5), 264-268. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021>
- de Leeuw, M., Kahn, R. S., & Vink, M. (2015). Fronto-striatal Dysfunction During Reward Processing in Unaffected Siblings of Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(1), 94-103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu153>

- de Leeuw, M., Kahn, R. S., Zandbelt, B. B., Widschwendter, C. G., & Vink, M. (2013). Working Memory and Default Mode Network abnormalities in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *150*(2), 555-562. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.016>
- Delye, H., Clijmans, T., Mommaerts, M. Y., Sloten, J. V., & Goffin, J. (2015). Creating a normative database of age-specific 3D geometrical data, bone density, and bone thickness of the developing skull : A pilot study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, *16*(6), 687-702. <https://doi.org/10.3171/2015.4.PEDS1493>
- Demazeux, S., & Pidoux, V. (2015). Le projet RDoC - La classification psychiatrique de demain ? *médecine/sciences*, *31*(8-9), Article 8-9. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153108019>
- Dere, E., Pause, B. M., & Pietrowsky, R. (2010). Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. *Behavioural Brain Research*, *215*(2), 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.017>
- de Zwarte, S. M. C., Brouwer, R. M., Tsouli, A., Cahn, W., Hillegers, M. H. J., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., & van Haren, N. E. M. (2019). Running in the Family? Structural Brain Abnormalities and IQ in Offspring, Siblings, Parents, and Co-twins of Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(6), 1209-1217. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby182>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual review of psychology*, *64*, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- DiMicco, J. A., Samuels, B. C., Zaretskaia, M. V., & Zaretsky, D. V. (2002). The dorsomedial hypothalamus and the response to stress : Part renaissance, part revolution. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *71*(3), 469-480. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00689-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00689-X)
- Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *The Journal of Neuroscience*, *13*(9), 3839-3847. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993>
- Dissanayaka, T., Zoghi, M., Farrell, M., Egan, G. F., & Jaberzadeh, S. (2017). Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, *46*(4), 1968-1990. <https://doi.org/10.1111/ejn.13640>
- Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of Planning Ability by Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, *29*(22), 7271-7277. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0065-09.2009>
- Dreher, J.-C., Koch, P., Kohn, P., Apud, J., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2012). Common and Differential Pathophysiological Features Accompany Comparable Cognitive Impairments in Medication-Free Patients with Schizophrenia and in Healthy Aging Subjects. *Biological Psychiatry*, *71*(10), 890-897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.002>
- Du, Y., Fryer, S. L., Fu, Z., Lin, D., Sui, J., Chen, J., Damaraju, E., Mennigen, E., Stuart, B., Mathalon, D. H., & Calhoun, V. D. (2018). Dynamic functional connectivity impairments in early schizophrenia and clinical high-risk for psychosis. *NeuroImage*, *180*(Pt B), 632-645. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.022>
- Dubreuil-Vall, L., Chau, P., Ruffini, G., Widge, A. S., & Camprodon, J. A. (2019). tDCS to the left DLPFC modulates cognitive and physiological correlates of executive function in a state-dependent manner. *Brain stimulation*, *12*(6), 1456-1463. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.006>
- D'Urso, G., Toscano, E., Sanges, V., Sauvaget, A., Sheffer, C. E., Riccio, M. P., Ferrucci, R., Iasevoli, F., Priori, A., Bravaccio, C., & de Bartolomeis, A. (2021). Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Children with Autism Spectrum Disorder : A Pilot Study on Efficacy, Feasibility, Safety, and Unexpected Outcomes in Tic Disorder and Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(1), 143. <https://doi.org/10.3390/jcm11010143>
- Edde, M., Leroux, G., Altena, E., & Chanraud, S. (2021). Functional brain connectivity changes across the human life span : From fetal development to old age. *Journal of Neuroscience Research*, *99*(1), 236-262. <https://doi.org/10.1002/jnr.24669>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met

- Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, 112(2), 257-269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Ekici, B. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation–Induced Seizure : Analysis of a Case. *Clinical EEG and Neuroscience*, 46(2), 169-169. <https://doi.org/10.1177/1550059414540647>
- Elman, I., Adler, C. M., Malhotra, A. K., Bir, C., Pickar, D., & Breier, A. (1998). Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 155(7), 979-981. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.7.979>
- Ermakov, E. A., Melamud, M. M., Buneva, V. N., & Ivanova, S. A. (2022). Immune System Abnormalities in Schizophrenia : An Integrative View and Translational Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 880568. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.880568>
- Erol, A., Delibas, H., Bora, O., & Mete, L. (2015). The impact of insight on social functioning in patients with schizophrenia. *International Journal of Social Psychiatry*, 61(4), 379-385. <https://doi.org/10.1177/0020764014548287>
- Errico, A. L., Parsons, O. A., King, A. C., & Lovallo, W. R. (1993). Attenuated cortisol response to biobehavioral stressors in sober alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 54(4), 393-398. <https://doi.org/10.15288/jsa.1993.54.393>
- Esmailpour, Z., Marangolo, P., Hampstead, B. M., Bestmann, S., Galletta, E., Knotkova, H., & Bikson, M. (2018). Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain stimulation*, 11(2), 310-321. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.002>
- Estacio, M. A. C., Tsukamura, H., Reyes, B. A. S., Uenoyama, Y., l'Anson, H., & Maeda, K.-I. (2004). Involvement of Brainstem Catecholaminergic Inputs to the Hypothalamic Paraventricular Nucleus in Estrogen Receptor α Expression in this Nucleus during Different Stress Conditions in Female Rats. *Endocrinology*, 145(11), 4917-4926. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0469>
- Ezquerro, F., Moffa, A. H., Bikson, M., Khadka, N., Aparicio, L. V. M., de Sampaio-Junior, B., Fregni, F., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Pereira, A. C., & Brunoni, A. R. (2017). The Influence of Skin Redness on Blinding in Transcranial Direct Current Stimulation Studies : A Crossover Trial. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 20(3), 248-255. <https://doi.org/10.1111/ner.12527>
- Faravelli, C., Lo Sauro, C., Lelli, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Godini, L., Benni, L., Fioravanti, G., Talamba, G. A., Castellini, G., & Ricca, V. (2012). The role of life events and HPA axis in anxiety disorders : A review. *Current Pharmaceutical Design*, 18(35), 5663-5674. <https://doi.org/10.2174/138161212803530907>
- Fardet, L., Petersen, I., & Nazareth, I. (2012). Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care. *American Journal of Psychiatry*, 169(5), 491-497. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11071009>
- Faye, C., McGowan, J. C., Denny, C. A., & David, D. J. (2018). Neurobiological Mechanisms of Stress Resilience and Implications for the Aged Population. *Current Neuropharmacology*, 16(3), 234-270. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170818095105>
- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P., & Pascual-Leone, A. (2007). Diminishing Risk-Taking Behavior by Modulating Activity in the Prefrontal Cortex : A Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, 27(46), 12500-12505. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3283-07.2007>
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Zald, D. H., Liguori, P., Théoret, H., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2007). Activation of Prefrontal Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation Reduces Appetite for Risk during Ambiguous Decision Making. *The Journal of Neuroscience*, 27(23), 6212-6218. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0314-07.2007>
- Ferrucci, R., Marceglia, S., Vergari, M., Cogiamanian, F., Mrakic-Sposta, S., Mameli, F., Zago, S., Barbieri, S., & Priori, A. (2008). Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Impairs the Practice-dependent Proficiency Increase in Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(9), 1687-1697. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20112>

- Figueiredo, H. F., Bruestle, A., Bodie, B., Dolgas, C. M., & Herman, J. P. (2003). The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *European Journal of Neuroscience*, *18*(8), 2357-2364. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02932.x>
- Filkowski, M. M., & Haas, B. W. (2017). Rethinking the Use of Neutral Faces as a Baseline in fMRI Neuroimaging Studies of Axis-I Psychiatric Disorders: Neutral Faces as Baseline in Neuroimaging Studies. *Journal of Neuroimaging*, *27*(3), 281-291. <https://doi.org/10.1111/jon.12403>
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, *37*(12), 742-753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Filmer, H. L., Mattingley, J. B., Marois, R., & Dux, P. E. (2013). Disrupting Prefrontal Cortex Prevents Performance Gains from Sensory-Motor Training. *The Journal of Neuroscience*, *33*(47), 18654-18660. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2019-13.2013>
- Fleming, S. M., & Dolan, R. J. (2012). The neural basis of metacognitive ability. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *367*(1594), 1338-1349. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0417>
- Floresco, S. B. (2013). Prefrontal dopamine and behavioral flexibility : Shifting from an “inverted-U” toward a family of functions. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00062>
- Fonteneau, C., Mondino, M., Arns, M., Baeken, C., Bikson, M., Brunoni, A. R., Burke, M. J., Neuvonen, T., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Poulet, E., Ruffini, G., Santarnecchi, E., Sauvaget, A., Schellhorn, K., Suaud-Chagny, M.-F., Palm, U., & Brunelin, J. (2019). Sham tDCS : A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Brain Stimulation*, *12*(3), 668-673. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.977>
- Fonteneau, C., Redoute, J., Haesebaert, F., Le Bars, D., Costes, N., Suaud-Chagny, M.-F., & Brunelin, J. (2018). Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *28*(7), 2636-2646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy093>
- Fornito, A., Yücel, M., Patti, J., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia : An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia Research*, *108*(1-3), 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.011>
- Franco, A. J., Chen, C., Scullen, T., Zsombok, A., Salahudeen, A. A., Di, S., Herman, J. P., & Tasker, J. G. (2016). Sensitization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in a Male Rat Chronic Stress Model. *Endocrinology*, *157*(6), 2346-2355. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1641>
- Frase, L., Mertens, L., Krahl, A., Bhatia, K., Feige, B., Heinrich, S. P., Vestring, S., Nissen, C., Domschke, K., Bach, M., & Normann, C. (2021). Transcranial direct current stimulation induces long-term potentiation-like plasticity in the human visual cortex. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 17. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01134-4>
- Freeman, W., & Watts, J. W. (1944). Psychosurgery : An Evaluation of Two Hundred Cases Over Seven Years. *Journal of Mental Science*, *90*(379), 532-537. <https://doi.org/10.1192/bjp.90.379.532>
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., & Neuromodulation Center Working Group. (2021). Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pyaa051. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
- Frissa, S., Hatch, S. L., Fear, N. T., Dorrington, S., Goodwin, L., & Hotopf, M. (2016). Challenges in the retrospective assessment of trauma : Comparing a checklist approach to a single item trauma experience screening question. *BMC Psychiatry*, *16*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0720-1>

- Fujii, D., & Ahmed, I. (2002). Psychotic disorder following traumatic brain injury : A conceptual framework. *Cognitive Neuropsychiatry*, 7(1), 41-62. <https://doi.org/10.1080/135468000143000131>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting Psychosis : Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220-229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., Deste, G., Kempton, M. J., Lawrie, S., Mc Guire, P., & Sacchetti, E. (2011). Neuroanatomy of vulnerability to psychosis : A voxel-based meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1175-1185. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.005>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Schultze-Lutter, F., Bonoldi, I., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Addington, J., Perkins, D., Woods, S. W., McGlashan, T. H., Lee, J., Klosterkötter, J., Yung, A. R., & McGuire, P. (2015). At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry*, 14(3), 322-332. <https://doi.org/10.1002/wps.20250>
- Fusar-Poli, P., McGorry, P. D., & Kane, J. M. (2017). Improving outcomes of first-episode psychosis : An overview. *World Psychiatry*, 16(3), 251-265. <https://doi.org/10.1002/wps.20446>
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., Kotlicka-Antczak, M., Valmaggia, L., Lee, J., Millan, M. J., Galderisi, S., Balottin, U., Ricca, V., & McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis : Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*, 40, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.003>
- Fusar-Poli, P., Werbeloff, N., Rutigliano, G., Oliver, D., Davies, C., Stahl, D., McGuire, P., & Osborn, D. (2019). Transdiagnostic Risk Calculator for the Automatic Detection of Individuals at Risk and the Prediction of Psychosis : Second Replication in an Independent National Health Service Trust. *Schizophrenia Bulletin*, 45(3), 562-570. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby070>
- Gaede, G., Hellweg, R., Zimmermann, H., Brandt, A. U., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Zangen, A., Paul, F., & Pfueller, C. F. (2014). Effects of Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentration in Healthy Volunteers. *Neuropsychobiology*, 69(2), 112-119. <https://doi.org/10.1159/000358088>
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R. S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Libiger, J., Dollfus, S., López-Ibor, J. J., Peuskens, J., Hranov, L. G., & Fleischhacker, W. W. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia : The EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115(2), 104-114. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.022>
- Garg, R., Trivedi, J. K., Dalal, P. K., Nischal, A., Sinha, P. K., & Varma, S. (2013). Assessment of cognition in non-affected full biological siblings of patients with schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*, 55(4), 331-337. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.120543>
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, 9(2), 137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Gellner, A.-K., Reis, J., Fiebich, B. L., & Fritsch, B. (2021). Electrified microglia : Impact of direct current stimulation on diverse properties of the most versatile brain cell. *Brain Stimulation*, 14(5), 1248-1258. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.007>
- Girshkin, L., Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Green, M. J. (2014). Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder : A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 187-206. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.013>
- Giustino, T. F., & Maren, S. (2015). The Role of the Medial Prefrontal Cortex in the Conditioning and Extinction of Fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 298. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00298>

- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65-73. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65>
- Glassman, M., Wehring, H. J., Pociavsek, A., Sullivan, K. M., Rowland, L. M., McMahon, R. P., Chiappelli, J., Liu, F., & Kelly, D. L. (2018). Peripheral Cortisol and Inflammatory Response to a Psychosocial Stressor in People with Schizophrenia. *Journal of neuropsychiatry (Foster City, Calif.)*, 2(2), 4. <https://doi.org/10.21767/2471-8548.10008>
- Gloria, C. T., & Steinhardt, M. A. (2016). Relationships Among Positive Emotions, Coping, Resilience and Mental Health. *Stress and Health*, 32(2), 145-156. <https://doi.org/10.1002/smi.2589>
- Gold, A. L., Sheridan, M. A., Peverill, M., Busso, D. S., Lambert, H. K., Alves, S., Pine, D. S., & McLaughlin, K. A. (2016). Childhood abuse and reduced cortical thickness in brain regions involved in emotional processing. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(10), 1154-1164. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12630>
- Goldfarb, E. V., Froböse, M. I., Cools, R., & Phelps, E. A. (2017). Stress and Cognitive Flexibility : Cortisol Increases Are Associated with Enhanced Updating but Impaired Switching. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(1), 14-24. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01029
- Gourley, S. L., Swanson, A. M., Jacobs, A. M., Howell, J. L., Mo, M., DiLeone, R. J., Koleske, A. J., & Taylor, J. R. (2012). Action control is mediated by prefrontal BDNF and glucocorticoid receptor binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), 20714-20719. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208342109>
- Grad, I., & Picard, D. (2007). The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1-2), 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.05.018>
- Greinacher, R., Buhôt, L., Möller, L., & Learmonth, G. (2019). The time course of ineffective sham-blinding during low-intensity (1 mA) transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 50(8), 3380-3388. <https://doi.org/10.1111/ejn.14497>
- Grillon, C., Heller, R., Hirschhorn, E., Kling, M. A., Pine, D. S., Schulkin, J., & Vythilingam, M. (2011). Acute Hydrocortisone Treatment Increases Anxiety but Not Fear in Healthy Volunteers : A Fear-Potentiated Startle Study. *Biological psychiatry*, 69(6), 549-555. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.013>
- Grube, B. S., Bilder, R. M., & Goldman, R. S. (1998). Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31(2), 113-120. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00011-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00011-5)
- Guidetti, M., Arlotti, M., Bocci, T., Bianchi, A. M., Parazzini, M., Ferrucci, R., & Priori, A. (2022). Electric Fields Induced in the Brain by Transcranial Electric Stimulation : A Review of In Vivo Recordings. *Biomedicine*, 10(10), 2333. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10102333>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit : Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Habets, P., Collip, D., Myin-Germeys, I., Gronenschild, E., Van Bronswijk, S., Hofman, P., Lataster, T., Lardinois, M., Nicolson, N. A., Van Os, J., & Marcelis, M. (2012). Pituitary volume, stress reactivity and genetic risk for psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 42(7), 1523-1533. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002728>
- Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2018). The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia : A review of recent meta-analyses. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(11), 303-318. <https://doi.org/10.1177/2045125318781475>
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain Volumes in Schizophrenia : A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129-1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Hamilton, J., Arnott, B., Aynsworth, C., Barclay, N. A., Birkett, L., Brandon, T., Dixon, L., Dudley, R., Einbeck, J., Gibbs, C., Kharatikoopaei, E., Simpson, J., Dodgson, G., & Fernyhough, C. (2023). Use of a targeted, computer/web-based guided self-help psychoeducation toolkit for distressing hallucinations (MUSE) in people with an at-risk mental state for psychosis : Protocol

- for a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*, 13(6), e076101. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076101>
- Han, F., Ozawa, H., Matsuda, K., Nishi, M., & Kawata, M. (2005). Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience Research*, 51(4), 371-381. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.12.013>
- Haouzir, S., & Bernoussi, A. (2020). Chapitre 1. Histoire de la naissance du concept. In *Les schizophrénies: Vol. 4e éd.* (p. 25-44). Dunod. <https://www.cairn.info/les-schizophrénies--9782100788521-p-25.htm>
- Harvey, P. D. (2014). What Is the Evidence for Changes in Cognition and Functioning Over the Lifespan in Patients With Schizophrenia? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(suppl 2), 9914. <https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.08>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., & Möller, H.-J. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1 : Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(5), 318-378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Healy, C., Brannigan, R., Dooley, N., Coughlan, H., Clarke, M., Kelleher, I., & Cannon, M. (2019). Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 49(10), 1589-1599. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000485>
- Heck, A. L., & Handa, R. J. (2019). Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis’ response to stress : An important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 45-58. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0167-9>
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- Hemager, N., Gregersen, M., Christiani, C. J., Hjorthøj, C., Knudsen, C. B., Veddem, L., Andreassen, A. K., Brandt, J. M., Krantz, M. F., Burton, B. K., Bliksted, V., Mors, O., Greve, A. N., Thorup, A. A. E., Nordentoft, M., & Jepsen, J. R. M. (2023). Development of social functioning in preadolescent children at familial high-risk of schizophrenia or bipolar disorder – a 4-year follow-up study from age 7 to 11. *Psychiatry Research*, 327, 115397. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115397>
- Henquet, C., van Os, J., Pries, L. K., Rauschenberg, C., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., Akdede, B., Binbay, T., Altınyazar, V., Yalınçetin, B., Gümüş-Akay, G., Cihan, B., Soygür, H., Ulaş, H., Cankurtaran, E. S., Kaymak, S. U., ... Gülöksüz, S. (2022). A replication study of JTC bias, genetic liability for psychosis and delusional ideation. *Psychological Medicine*, 52(9), 1777-1783. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003578>
- Henry, M., Thomas, K. G. F., & Ross, I. L. (2021). Sleep, Cognition and Cortisol in Addison’s Disease : A Mechanistic Relationship. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.694046>
- Herman, J. P. (2013). Neural control of chronic stress adaptation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00061>
- Herman, J. P., Cullinan, W. E., Ziegler, D. R., & Tasker, J. G. (2002). Role of the paraventricular nucleus microenvironment in stress integration*. *European Journal of Neuroscience*, 16(3), 381-385. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02133.x>
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration : Hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24(3), 151-180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603-621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

- Herman, J. P., & Mueller, N. K. (2006). Role of the ventral subiculum in stress integration. *Behavioural Brain Research*, 174(2), 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.05.035>
- Hermans, E. J., Henckens, M. J. A. G., Joëls, M., & Fernández, G. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences*, 37(6), 304-314. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.006>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skyttthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*, 83(6), 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M. E., Nimmo-Smith, I., & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 243-256. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hoang, U., Stewart, R., & Goldacre, M. J. (2011). Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: Retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ*, 343, d5422. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5422>
- Hodes, G. E., & Epperson, C. N. (2019). Sex differences in vulnerability and resilience to stress across the lifespan. *Biological psychiatry*, 86(6), 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.028>
- Holtzman, C. W., Trotman, H. D., Goulding, S. M., Ryan, A. T., MacDonald, A. N., Shapiro, D. I., Brasfield, J. L., & Walker, E. F. (2013). Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience*, 249, 172-191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.017>
- Hone-Blanchet, A., Edden, R. A., & Fecteau, S. (2016). Online Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Real Time on Human Prefrontal and Striatal Metabolites. *Biological psychiatry*, 80(6), 432-438. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.008>
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535-550. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. (2017). The role of genes, stress and dopamine in the development of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 81(1), 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Howes, O. D., & Nour, M. M. (2016). Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, 15(1), 3-4. <https://doi.org/10.1002/wps.20276>
- Hua, B., & Springer, M. (2018). Widespread cumulative influence of small effect-size mutations on yeast quantitative traits. *Cell systems*, 7(6), 590-600.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.11.004>
- Huang, C.-Y., Fang, S.-C., & Shao, Y.-H. J. (2021). Comparison of Long-Acting Injectable Antipsychotics With Oral Antipsychotics and Suicide and All-Cause Mortality in Patients With Newly Diagnosed Schizophrenia. *JAMA Network Open*, 4(5), e218810. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8810>
- Huang, Y., Liu, A. A., Lafon, B., Friedman, D., Dayan, M., Wang, X., Bikson, M., Doyle, W. K., Devinsky, O., & Parra, L. C. (2017). Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *eLife*, 6, e18834. <https://doi.org/10.7554/eLife.18834>
- Hulshoff Pol, H. E., Brans, R. G. H., van Haren, N. E. M., Schnack, H. G., Langen, M., Baaré, W. F. C., van Oel, C. J., & Kahn, R. S. (2004). Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(2), 126-130. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00728-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00728-5)
- Hunold, A., Haueisen, J., Freitag, C. M., Siniatchkin, M., & Moliadze, V. (2021). Chapter 2—Cortical current density magnitudes during transcranial direct current stimulation correlate with skull thickness in children, adolescent and young adults. In R. C. Kadosh, T. Zaehle, & K. Krauel (Éds.),

- Progress in Brain Research* (Vol. 264, p. 41-56). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.010>
- Huo, L., Zhu, X., Zheng, Z., Ma, J., Ma, Z., Gui, W., & Li, J. (2021). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Episodic Memory in Older Adults: A Meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76(4), 692-702. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz130>
- Hurley, R., & Machado, L. (2017). Using tDCS priming to improve brain function : Can metaplasticity provide the key to boosting outcomes? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.029>
- Hyde, J., Carr, H., Kelley, N., Seneviratne, R., Reed, C., Parlatini, V., Garner, M., Solmi, M., Rosson, S., Cortese, S., & Brandt, V. (2022). Efficacy of neurostimulation across mental disorders : Systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8>
- Iacolino, C., Cervellione, B., Isgro, R., Lombardo, E. M. C., Ferracane, G., Barattucci, M., & Ramaci, T. (2023). The Role of Emotional Intelligence and Metacognition in Teachers' Stress during Pandemic Remote Working : A Moderated Mediation Model. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 13(1), 81-95. <https://doi.org/10.3390/ejihpe13010006>
- Iftimovici, A., Kebir, O., He, Q., Jay, T. M., Rouleau, G. A., Krebs, M.-O., & Chaumette, B. (2020). Stress, Cortisol and NR3C1 in At-Risk Individuals for Psychosis : A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 680. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00680>
- Imburgio, M. J., & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function : Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.022>
- Inghilleri, M., Conte, A., Currà, A., Frasca, V., Lorenzano, C., & Berardelli, A. (2004). Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(5), 1063-1068. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.003>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC) : Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Islam, Md. A., Habtewold, T. D., van Es, F. D., Quee, P. J., van den Heuvel, E. R., Alizadeh, B. Z., & Bruggeman, R. (2018). Long-term cognitive trajectories and heterogeneity in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(6), 591-604. <https://doi.org/10.1111/acps.12961>
- Isvoranu, A.-M., Borsboom, D., van Os, J., & Guloksuz, S. (2016). A Network Approach to Environmental Impact in Psychotic Disorder : Brief Theoretical Framework. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 870-873. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw049>
- Izquierdo, A., Wellman, C. L., & Holmes, A. (2006). Brief Uncontrollable Stress Causes Dendritic Retraction in Infralimbic Cortex and Resistance to Fear Extinction in Mice. *The Journal of Neuroscience*, 26(21), 5733-5738. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0474-06.2006>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia : Its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271-287.
- Jablensky, A. (2016). Psychiatric classifications : Validity and utility. *World Psychiatry*, 15(1), 26-31. <https://doi.org/10.1002/wps.20284>
- Jacobs, N., Nicolson, N. A., Derom, C., Delespaul, P., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2005). Electronic monitoring of salivary cortisol sampling compliance in daily life. *Life Sciences*, 76(21), 2431-2443. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.045>
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis*. *Endocrine Reviews*, 12(2), 118-134. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-118>
- Jamieson, J. P., Crum, A. J., Goyer, J. P., Marotta, M. E., & Akinola, M. (2018). Optimizing stress responses with reappraisal and mindset interventions : An integrated model. *Anxiety, Stress, & Coping*, 31(3), 245-261. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1442615>

- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10, Part 2), 2472-2480. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.009>
- Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *The Lancet*, 399(10323), 473-486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Jiang, W.-L., Cai, D.-B., Sun, C.-H., Yin, F., Goerigk, S., Brunoni, A. R., Zhao, X.-W., Mayes, T. L., Zheng, W., & Xiang, Y.-T. (2022). Adjunctive tDCS for treatment-refractory auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blinded, sham-controlled studies. *Asian Journal of Psychiatry*, 103100. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103100>
- Joëls, M. (2018). Corticosteroids and the brain. *Journal of Endocrinology*, 238(3), R121-R130. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0226>
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), 459-466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The Continuity of Psychotic Experiences in the General Population. *Clinical Psychology Review*, 21(8), 1125-1141. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(01\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(01)00103-9)
- Joutsa, J., Voon, V., Johansson, J., Niemelä, S., Bergman, J., & Kaasinen, V. (2015). Dopaminergic function and intertemporal choice. *Translational Psychiatry*, 5(1), e491. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.133>
- Jung, S., Kim, J.-H., Sung, G., Ko, Y.-G., Bang, M., Park, C.-I., & Lee, S.-H. (2020). Uncinate fasciculus white matter connectivity related to impaired social perception and cross-sectional and longitudinal symptoms in patients with schizophrenia spectrum psychosis. *Neuroscience Letters*, 737, 135144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135144>
- Kaar, S. J., Angelescu, I., Marques, T. R., & Howes, O. D. (2019). Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: A meta-analysis of post-mortem studies. *Journal of Neural Transmission*, 126(12), 1637-1651. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02080-2>
- Kadakia, A., Catillon, M., Fan, Q., Williams, G. R., Marden, J. R., Anderson, A., Kirson, N., & Dembek, C. (2022). The Economic Burden of Schizophrenia in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(6), 43278. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14458>
- Käenmäki, M., Tammimäki, A., Myöhänen, T., Pakarinen, K., Amberg, C., Karayiorgou, M., Gogos, J. A., & Männistö, P. T. (2010). Quantitative role of COMT in dopamine clearance in the prefrontal cortex of freely moving mice. *Journal of Neurochemistry*, 114(6), 1745-1755. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06889.x>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kanaan, R., Barker, G., Brammer, M., Giampietro, V., Shergill, S., Woolley, J., Picchioni, M., Toulopoulou, T., & McGuire, P. (2009). White matter microstructure in schizophrenia: Effects of disorder, duration and medication. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 236-242. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054320>
- Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., Howes, O., Lindenmayer, J.-P., Marder, S., Olfson, M., Potkin, S. G., & Correll, C. U. (2019). Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(2), 2783. <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>
- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2010). Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(9), 1115-1124. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06264yel>
- Kane, J. M., Kishimoto, T., & Correll, C. U. (2013). Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*, 12(3), 216-226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>

- Kao, Y.-C., Tzeng, N.-S., Chao, C.-Y., Chang, C.-C., & Chang, H.-A. (2020). Modulation of self-appraisal of illness, medication adherence, life quality and autonomic functioning by transcranial direct current stimulation in schizophrenia patients. *Clinical Neurophysiology*, *131*(8), 1997-2007. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.029>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience : A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 13-23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, *17*(12), 1174-1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>
- Karlsgodt, K. H., Sanz, J., van Erp, T. G. M., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2009). Re-evaluating Dorsolateral Prefrontal Cortex Activation During Working Memory in Schizophrenia. *Schizophrenia research*, *108*(1-3), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.025>
- Katoch, N., Kim, Y., Choi, B. K., Ha, S. W., Kim, T. H., Yoon, E. J., Song, S. G., Kim, J. W., & Kim, H. J. (2023). Estimation of brain tissue response by electrical stimulation in a subject-specific model implemented by conductivity tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, *17*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1197452>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., Brunelin, J., Möller, H.-J., Reiser, M., & Padberg, F. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, *31*(43), 15284-15293. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011>
- Kekic, M., Boysen, E., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *74*, 70-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.018>
- Kendell, R., & Jablensky, A. (2003). Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 4-12. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.4>
- Kessler, S. K., Minhas, P., Woods, A. J., Rosen, A., Gorman, C., & Bikson, M. (2013). Dosage Considerations for Transcranial Direct Current Stimulation in Children : A Computational Modeling Study. *PLOS ONE*, *8*(9), e76112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076112>
- Kim, H. J., & Kang, N. (2021). Bilateral transcranial direct current stimulation attenuated symptoms of alcohol use disorder : A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *108*, 110160. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110160>
- Kim, J., Iwata, Y., Plitman, E., Caravaggio, F., Chung, J. K., Shah, P., Blumberger, D. M., Pollock, B. G., Remington, G., Graff-Guerrero, A., & Gerretsen, P. (2019). A meta-analysis of transcranial direct current stimulation for schizophrenia : "Is more better?" *Journal of Psychiatric Research*, *110*, 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.009>
- Kim, S., Stephenson, M. C., Morris, P. G., & Jackson, S. R. (2014). tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory : A 7T magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage*, *99*, 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.070>
- Kimura, K., Izawa, S., Sugaya, N., Ogawa, N., Yamada, K. C., Shirotaki, K., Mikami, I., Hirata, K., Nagano, Y., & Hasegawa, T. (2013). The biological effects of acute psychosocial stress on delay discounting. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(10), 2300-2308. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.04.019>

- Kirby, K. N., Petry, N. M., & Bickel, W. K. (1999). Heroin Addicts Have Higher Discount Rates for Delayed Rewards Than Non-Drug-Using Controls. *Journal of Experimental Psychology: General*, *128*(1), 78-87.
- Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2012). Incidence of Schizophrenia and Other Psychoses in England, 1950–2009 : A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS ONE*, *7*(3), e31660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031660>
- Koblan, K. S., Kent, J., Hopkins, S. C., Krystal, J. H., Cheng, H., Goldman, R., & Loebel, A. (2020). A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, *382*(16), 1497-1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression : Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *201*(2), 239-243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
- Kogler, L., Mueller, V. I., Chang, A., Eickhoff, S. B., Fox, P. T., Gur, R. C., & Derntl, B. (2015). Psychosocial versus physiological stress – meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. *NeuroImage*, *119*, 235-251. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.059>
- Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T., & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation—An ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage*, *87*, 345-355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.001>
- Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., Kinou, M., Kawasaki, S., & Kasai, K. (2013). Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks : A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(9), 1240-1246. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.009>
- Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Morita, K., Nemoto, K., Yamashita, F., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Kelly, S., Jahanshad, N., Kudo, N., Azechi, H., Watanabe, Y., Donohoe, G., Thompson, P. M., Kasai, K., & Hashimoto, R. (2018). Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *202*, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.009>
- Koutsouleris, N., Dwyer, D. B., Degenhardt, F., Maj, C., Urquijo-Castro, M. F., Sanfelici, R., Popovic, D., Oeztuerk, O., Haas, S. S., Weiske, J., Ruef, A., Kambeitz-Ilankovic, L., Antonucci, L. A., Neufang, S., Schmidt-Kraepelin, C., Ruhrmann, S., Penzel, N., Kambeitz, J., Haidl, T. K., ... Meisenzahl, E. (2021). Multimodal Machine Learning Workflows for Prediction of Psychosis in Patients With Clinical High-Risk Syndromes and Recent-Onset Depression. *JAMA Psychiatry*, *78*(2), 1-15. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
- Kowalczyk, M., Owczarek, A., Suchanek, R., Paul-Samojedny, M., Fila-Danilow, A., Borkowska, P., Kucia, K., & Kowalski, J. (2014). Heat shock protein 70 gene polymorphisms are associated with paranoid schizophrenia in the Polish population. *Cell Stress & Chaperones*, *19*(2), 205-215. <https://doi.org/10.1007/s12192-013-0446-7>
- Kraepelin, E. (1916). *Dementia Praecox and Paraphrenia* (Text-Book of Psychiatry, Vol. 3).
- Krause, E. G., Melhorn, S. J., Davis, J. F., Scott, K. A., Ma, L. Y., de Kloet, A. D., Benoit, S. C., Woods, S. C., & Sakai, R. R. (2008). Angiotensin Type 1 Receptors in the Subfornical Organ Mediate the Drinking and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Systemic Isoproterenol. *Endocrinology*, *149*(12), 6416-6424. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0477>
- Krings, E., & Cramer, G. (1989). Offspring of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *46*(10), 873-877. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810100015003>
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children : Impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(1), 83-98. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00146-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00146-4)

- Kumari, V., Das, M., Zachariah, E., Ettinger, U., & Sharma, T. (2005). Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Psychophysiology*, 42(5), 588-594. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00346.x>
- Kuo, M.-F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2007). Focusing Effect of Acetylcholine on Neuroplasticity in the Human Motor Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27(52), 14442-14447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4104-07.2007>
- Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2015). Exploring prefrontal cortex functions in healthy humans by transcranial electrical stimulation. *Neuroscience Bulletin*, 31(2), 198-206. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1501-9>
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport*, 17(16), 1703-1707. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000239955.68319.c2>
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Boosting Focally-Induced Brain Plasticity by Dopamine. *Cerebral Cortex*, 18(3), 648-651. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm098>
- Kurtin, D. L., Violante, I. R., Zimmerman, K., Leech, R., Hampshire, A., Patel, M. C., Carmichael, D. W., Sharp, D. J., & Li, L. M. (2021). Investigating the interaction between white matter and brain state on tDCS-induced changes in brain network activity. *Brain Stimulation*, 14(5), 1261-1270. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.004>
- Kwon, Y. H., & Jang, S. H. (2011). The enhanced cortical activation induced by transcranial direct current stimulation during hand movements. *Neuroscience Letters*, 492(2), 105-108. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.066>
- Labad, J. (2019). The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.028>
- Lachowicz, A. M., Vaessen, T., van Aubel, E., Butjosa, A., Reininghaus, U., Myin-Germeys, I., van Amelsvoort, T., Bartels-Velthuis, A. A., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Schirmbeck, F., Simons, C. J. P., & van Os, J. (2022). Effect of stressful life events on subclinical psychotic symptoms in first-degree relatives and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 250, 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.10.020>
- Ladeira, A., Fregni, F., Campanhã, C., Valasek, C. A., De Ridder, D., Brunoni, A. R., & Boggio, P. S. (2011). Polarity-Dependent Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Central Auditory Processing. *PLoS ONE*, 6(9), e25399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025399>
- Lally, J., Ajnakina, O., Forti, M. D., Trotta, A., Demjaha, A., Kolliakou, A., Mondelli, V., Marques, T. R., Pariante, C., Dazzan, P., Shergil, S. S., Howes, O. D., David, A. S., MacCabe, J. H., Gaughran, F., & Murray, R. M. (2016). Two distinct patterns of treatment resistance : Clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine*, 46(15), 3231-3240. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002014>
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*, 42(3), 211-221.
- Lataster, J., Collip, D., Ceccarini, J., Haas, D., Booij, L., van Os, J., Pruessner, J., Van Laere, K., & Myin-Germeys, I. (2011). Psychosocial stress is associated with in vivo dopamine release in human ventromedial prefrontal cortex : A positron emission tomography study using [18F]fallypride. *NeuroImage*, 58(4), 1081-1089. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.030>
- Laubach, M., Amarante, L. M., Swanson, K., & White, S. R. (2018). What, If Anything, Is Rodent Prefrontal Cortex? *eNeuro*, 5(5), ENEURO.0315-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0315-18.2018>
- Leaune, E., Dealberto, M.-J., Luck, D., Grot, S., Zeroug-Vial, H., Poulet, E., & Brunelin, J. (2019). Ethnic minority position and migrant status as risk factors for psychotic symptoms in the general population : A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 49(4), 545-558. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002271>

- LeBouef, T., Yaker, Z., & Whited, L. (2023). Physiology, Autonomic Nervous System. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538516/>
- Lee, A. G., Hagenauer, M., Absher, D., Morrison, K. E., Bale, T. L., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2017). Stress amplifies sex differences in primate prefrontal profiles of gene expression. *Biology of Sex Differences*, *8*, 36. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0157-3>
- Lee, C. H., Sinclair, D., O'Donnell, M., Galletly, C., Liu, D., Weickert, C. S., & Weickert, T. W. (2019). Transcriptional changes in the stress pathway are related to symptoms in schizophrenia and to mood in schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *213*, 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.026>
- Lee, S.-H., & Dan, Y. (2012). Neuromodulation of Brain States. *Neuron*, *76*(1), 209-222. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.012>
- Lee, T. Y., Lee, J., Kim, M., Choe, E., & Kwon, J. S. (2018). Can We Predict Psychosis Outside the Clinical High-Risk State? A Systematic Review of Non-Psychotic Risk Syndromes for Mental Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(2), 276-285. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx173>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, *131*(2), 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Leffa, D. T., Grevet, E. H., Bau, C. H. D., Schneider, M., Ferrazza, C. P., da Silva, R. F., Miranda, M. S., Picon, F., Teche, S. P., Sanches, P., Pereira, D., Rubia, K., Brunoni, A. R., Camprodon, J. A., Caumo, W., & Rohde, L. A. (2022). Transcranial Direct Current Stimulation vs Sham for the Treatment of Inattention in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : The TUNED Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *79*(9), 847-856. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2055>
- Legind, C. S., Broberg, B. V., Brouwer, R., Mandl, R. C. W., Ebdrup, B. H., Anhøj, S. J., Jensen, M. H., Hilker, R., Fagerlund, B., Hulshoff Pol, H. E., Glenthøj, B. Y., & Rostrup, E. (2019). Heritability of Cerebral Blood Flow and the Correlation to Schizophrenia Spectrum Disorders : A Pseudo-continuous Arterial Spin Labeling Twin Study. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(6), 1231-1241. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz007>
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : A meta-analysis. *The Lancet*, *373*(9657), 31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *379*(9831), 2063-2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6)
- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 181. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>
- Li, L. M., Violante, I. R., Leech, R., Ross, E., Hampshire, A., Opitz, A., Rothwell, J. C., Carmichael, D. W., & Sharp, D. J. (2019). Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, *40*(3), 904-915. <https://doi.org/10.1002/hbm.24420>
- Li, W., Zhang, H.-H., Wang, Y., Zhang, L., Ungvari, G. S., Cheung, T., & Xiang, Y.-T. (2020). Poor Insight in Schizophrenia Patients in China : A Meta-Analysis of Observational Studies. *Psychiatric Quarterly*, *91*(4), 1017-1031. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09786-7>
- Li, X., Wei, N., Song, J., Liu, J., Yuan, J., Song, R., Liu, L., Mei, L., Yan, S., Wu, Y., Pan, R., Yi, W., Jin, X., Li, Y., Liang, Y., Sun, X., Cheng, J., & Su, H. (2023). The global burden of schizophrenia and the impact of urbanization during 1990–2019 : An analysis of the global burden of disease study 2019. *Environmental Research*, *232*, 116305. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116305>

- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1161-1167. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.022>
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(10), 2238-2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Liemburg, E. J., Knegtering, H., Klein, H. C., Kortekaas, R., & Aleman, A. (2012). Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: A review of neuroimaging findings. *European Neuropsychopharmacology*, *22*(6), 387-400. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.12.008>
- Lin, Y., Ter Horst, G. J., Wichmann, R., Bakker, P., Liu, A., Li, X., & Westenbroek, C. (2009). Sex Differences in the Effects of Acute and Chronic Stress and Recovery after Long-Term Stress on Stress-Related Brain Regions of Rats. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *19*(9), 1978-1989. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn225>
- Lisoni, J., Baldacci, G., Nibbio, G., Zucchetti, A., Butti Lemmi Gigli, E., Savorelli, A., Facchi, M., Miotto, P., Deste, G., Barlati, S., & Vita, A. (2022). Effects of bilateral, bipolar-nonbalanced, frontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on negative symptoms and neurocognition in a sample of patients living with schizophrenia: Results of a randomized double-blind sham-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, *155*, 430-442. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.011>
- Liston, C., Miller, M. M., Goldwater, D. S., Radley, J. J., Rocher, A. B., Hof, P. R., Morrison, J. H., & McEwen, B. S. (2006). Stress-Induced Alterations in Prefrontal Cortical Dendritic Morphology Predict Selective Impairments in Perceptual Attentional Set-Shifting. *The Journal of Neuroscience*, *26*(30), 7870-7874. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006>
- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., Opitz, A., Mehta, A., Pack, C. C., Krekelberg, B., Berényi, A., Parra, L. C., Melloni, L., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, *9*, 5092. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
- Liu, Y., Tang, Y., Li, C., Tao, H., Yang, X., Zhang, X., & Wang, X. (2020). Altered Expression of Glucocorticoid Receptor and Neuron-Specific Enolase mRNA in Peripheral Blood in First-Episode Schizophrenia and Chronic Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 760. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00760>
- Lu, B. (2003). BDNF and Activity-Dependent Synaptic Modulation. *Learning & Memory*, *10*(2), 86-98. <https://doi.org/10.1101/lm.54603>
- Lynall, M.-E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional Connectivity and Brain Networks in Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *30*(28), 9477-9487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010>
- Lyons, D. M., Ayash, S., Schatzberg, A. F., & Müller, M. B. (2023). Ecological validity of social defeat stressors in mouse models of vulnerability and resilience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *145*, 105032. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105032>
- Maat, A., van Haren, N. E. M., Bartholomeusz, C. F., Kahn, R. S., & Cahn, W. (2016). Emotion recognition and theory of mind are related to gray matter volume of the prefrontal cortex in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(2), 255-264. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.013>
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, *456*(7218), 18-21. <https://doi.org/10.1038/456018a>
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Stressor controllability and learned helplessness: The roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*(4), 829-841. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.021>
- Mannell, M. V., Franco, A. R., Calhoun, V. D., Cañive, J. M., Thoma, R. J., & Mayer, A. R. (2010). Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with

- schizophrenia and healthy controls. *Human Brain Mapping*, 31(3), 424-437. <https://doi.org/10.1002/hbm.20876>
- Marcelis, M., Suckling, J., Hofman, P., Woodruff, P., Bullmore, E., & van Os, J. (2006). Evidence that brain tissue volumes are associated with HVA reactivity to metabolic stress in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 86(1), 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.001>
- Mateo, J. M. (2008). Inverted-U shape relationship between cortisol and learning in ground squirrels. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(4), 582-590. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.11.002>
- McCarty, R. (2016). The Fight-or-Flight Response. In *Stress : Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior* (p. 33-37). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800951-2.00004-2>
- McClintock, S. M., Martin, D. M., Lisanby, S. H., Alonzo, A., McDonald, W. M., Aaronson, S. T., Husain, M. M., O'Reardon, J. P., Weickert, C. S., Mohan, A., & Loo, C. K. (2020). Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression : Findings from an international randomized controlled trial. *Depression and Anxiety*, 37(3), 261-272. <https://doi.org/10.1002/da.22988>
- McCorry, L. K. (2007). Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 71(4), 78.
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum : From Biology to Symptoms. *Trends in Neurosciences*, 42(3), 205-220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201-210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia : A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1301-1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>
- McEwen, B. S. (2012). The Ever-Changing Brain : Cellular and Molecular Mechanisms for the Effects of Stressful Experiences. *Developmental Neurobiology*, 72(6), 878-890. <https://doi.org/10.1002/dneu.20968>
- McGorry, P. D. (2013). Early Clinical Phenotypes, Clinical Staging, and Strategic Biomarker Research : Building Blocks for Personalized Psychiatry. *Biological Psychiatry*, 74(6), 394-395. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.004>
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R., & Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept : Transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*, 17(2), 133-142. <https://doi.org/10.1002/wps.20514>
- McGorry, P. D., & Nelson, B. (2020). Clinical High Risk for Psychosis—Not Seeing the Trees for the Wood. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 559. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4635>
- McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Chiu, W. T., de Jonge, P., Fayyad, J., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lepine, J. P., Lim, C. W., Mora, M. E. M., Navarro-Mateu, F., ... Kessler, R. C. (2015). Psychotic experiences in the general population : A cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA psychiatry*, 72(7), 697-705. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0575>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia : A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGue, M., & Gottesman, I. I. (1991). The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 240(3), 174-181. <https://doi.org/10.1007/BF02190760>
- McKinley, M. J., Yao, S. T., Uschakov, A., McAllen, R. M., Rundgren, M., & Martelli, D. (2015). The median preoptic nucleus : Front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiologica*, 214(1), 8-32. <https://doi.org/10.1111/apha.12487>

- Mehrsafar, A. H., Rosa, M. A. S., Zadeh, A. M., & Gazerani, P. (2020). A feasibility study of application and potential effects of a single session transcranial direct current stimulation (tDCS) on competitive anxiety, mood state, salivary levels of cortisol and alpha amylase in elite athletes under a real-world competition. *Physiology & Behavior*, 227, 113173. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113173>
- Menani, J. V., Vieira, A. A., Colombari, D. S. A., De Paula, P. M., Colombari, E., & De Luca, L. A. (2014). Preoptic–Periventricular Integrative Mechanisms Involved in Behavior, Fluid–Electrolyte Balance, and Pressor Responses. In L. A. De Luca, J. V. Menani, & A. K. Johnson (Éds.), *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis : Transduction and Integration*. CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200968/>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology : A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control : A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Merikangas, A. K., Shelly, M., Knighton, A., Kotler, N., Tanenbaum, N., & Almasy, L. (2022). What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review. *Molecular Psychiatry*, 27(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01420-7>
- Metastasio, A., & Dodwell, D. (2013). A translation of « L' Elettroshock » by Cerletti & Bini, with an introduction. *The European Journal of Psychiatry*, 27(4), 231-239. <https://doi.org/10.4321/S0213-61632013000400001>
- Meyer, T., Smeets, T., Giesbrecht, T., Quaedflieg, C. W. E. M., & Merckelbach, H. (2013). Acute stress differentially affects spatial configuration learning in high and low cortisol-responding healthy adults. *European Journal of Psychotraumatology*, 4(1), 19854. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v4i0.19854>
- Michelsen, K. A., van den Hove, D. L., Schmitz, C., Segers, O., Prickaerts, J., & Steinbusch, H. W. (2007). Prenatal stress and subsequent exposure to chronic mild stress influence dendritic spine density and morphology in the rat medial prefrontal cortex. *BMC Neuroscience*, 8, 107. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-107>
- Mielke, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M. A., Rohde, V., & Liebetanz, D. (2013). Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats. *Neurological Research*, 35(10), 1029-1037. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000248>
- Mihaljevic, M., Zeljic, K., Soldatovic, I., Andric, S., Mirjanic, T., Richards, A., Mantripragada, K., Pekmezovic, T., Novakovic, I., & Maric, N. P. (2017). The emerging role of the FKBP5 gene polymorphisms in vulnerability–stress model of schizophrenia : Further evidence from a Serbian population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(6), 527-539.
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R. J., Dubois, B., Geyer, M. A., Goodwin, G. M., Gorwood, P., Jay, T. M., Joëls, M., Mansuy, I. M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., ... Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders : Characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nrd3628>
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia : Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 645-692. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>
- Miner, L. H., Jedema, H. P., Moore, F. W., Blakely, R. D., Grace, A. A., & Sesack, S. R. (2006). Chronic Stress Increases the Plasmalemmal Distribution of the Norepinephrine Transporter and the Coexpression of Tyrosine Hydroxylase in Norepinephrine Axons in the Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 26(5), 1571-1578. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4450-05.2006>

- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *66*(8), 811-822. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>
- Misiak, B., Pruessner, M., Samochowiec, J., Wiśniewski, M., Reginia, A., & Stańczykiewicz, B. (2021). A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *62*, 100930. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100930>
- Mitelman, S. A., Buchsbaum, M. S., Vyas, N. S., Christian, B. T., Merrill, B. M., Buchsbaum, B. R., Mitelman, A. M., Mukherjee, J., & Lehrer, D. S. (2021). Reading abilities and dopamine D2/D3 receptor availability : An inverted U-shaped association in subjects with schizophrenia. *Brain and Language*, *223*, 105046. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2021.105046>
- Miyata, J., Yamada, M., Namiki, C., Hirao, K., Saze, T., Fujiwara, H., Shimizu, M., Kawada, R., Fukuyama, H., Sawamoto, N., Hayashi, T., & Murai, T. (2010). Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *119*(1), 232-239. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.038>
- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Chui, D.-H., & Tabira, T. (2000). Chronic Stress Induces Impairment of Spatial Working Memory Because of Prefrontal Dopaminergic Dysfunction. *The Journal of Neuroscience*, *20*(4), 1568-1574. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-04-01568.2000>
- Mizrahi, R., Addington, J., Rusjan, P. M., Suridjan, I., Ng, A., Boileau, I., Pruessner, J. C., Remington, G., Houle, S., & Wilson, A. A. (2012). Increased Stress-Induced Dopamine Release in Psychosis. *Biological Psychiatry*, *71*(6), 561-567. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.009>
- Mizrahi, R., Kenk, M., Suridjan, I., Boileau, I., George, T. P., McKenzie, K., Wilson, A. A., Houle, S., & Rusjan, P. (2014). Stress-Induced Dopamine Response in Subjects at Clinical High Risk for Schizophrenia with and without Concurrent Cannabis Use. *Neuropsychopharmacology*, *39*(6), 1479-1489. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.347>
- Mizuno, Y., McCutcheon, R. A., Brugger, S. P., & Howes, O. D. (2020). Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance : A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, *45*(4), 622-631. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
- Moffa, A. H., Brunoni, A. R., Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Bennabi, D., Haffen, E., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2017). Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes : Analysis of individual patient data. *Journal of Affective Disorders*, *221*, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.021>
- Moffa, A. H., Martin, D., Alonzo, A., Bennabi, D., Blumberger, D. M., Benseñor, I. M., Daskalakis, Z., Fregni, F., Haffen, E., Lisanby, S. H., Padberg, F., Palm, U., Razza, L. B., Sampaio-Jr, B., Loo, C., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder : An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *99*, 109836. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109836>
- Moghaddam, B., & Jackson, M. (2004). Effect of stress on prefrontal cortex function. *Neurotoxicity Research*, *6*(1), 73-78. <https://doi.org/10.1007/BF03033299>
- Moirand, R., Imbert, L., Haesebaert, F., Chesnoy, G., Bediou, B., Poulet, E., & Brunelin, J. (2022). Ten Sessions of 30 Min tDCS over 5 Days to Achieve Remission in Depression : A Randomized Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3), 782. <https://doi.org/10.3390/jcm11030782>
- Molenberghs, P., Trautwein, F.-M., Böckler, A., Singer, T., & Kanske, P. (2016). Neural correlates of metacognitive ability and of feeling confident : A large-scale fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(12), 1942-1951. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw093>
- Monai, H., Ohkura, M., Tanaka, M., Oe, Y., Konno, A., Hirai, H., Mikoshiba, K., Itohara, S., Nakai, J., Iwai, Y., & Hirase, H. (2016). Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current

- stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications*, 7, 11100. <https://doi.org/10.1038/ncomms11100>
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Marques, T. R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K. J., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.013>
- Mondino, M., Luck, D., Grot, S., Januel, D., Suaud-Chagny, M.-F., Poulet, E., & Brunelin, J. (2018). Effects of repeated transcranial direct current stimulation on smoking, craving and brain reactivity to smoking cues. *Scientific Reports*, 8, 8724. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27057-1>
- Mondino, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2021). Moving to accelerated protocols of tDCS in schizophrenia: A case report. *Brain Stimulation*, 14(4), 822-824. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.05.006>
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, 103(4), 1735-1740. <https://doi.org/10.1152/jn.00924.2009>
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Thirugnanasambandam, N., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Dose-Dependent Inverted U-Shaped Effect of Dopamine (D2-Like) Receptor Activation on Focal and Nonfocal Plasticity in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 29(19), 6124-6131. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0728-09.2009>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00078-5)
- Morrison, A. P., French, P., Lewis, S. W., Roberts, M., Raja, S., Neil, S. T., Parker, S., Green, J., Kilcommons, A., Walford, L., & Bentall, R. P. (2006). Psychological factors in people at ultra-high risk of psychosis: Comparisons with non-patients and associations with symptoms. *Psychological Medicine*, 36(10), 1395-1404. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007768>
- Morrison, A. P., Shryane, N., Fowler, D., Birchwood, M., Gumley, A. I., Taylor, H. E., French, P., Stewart, S. L. K., Jones, P. B., Lewis, S. W., & Bentall, R. P. (2015). Negative cognition, affect, metacognition and dimensions of paranoia in people at ultra-high risk of psychosis: A multi-level modelling analysis. *Psychological Medicine*, 45(12), 2675-2684. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000689>
- Mørup, M. F., Kymes, S. M., & Oudin Åström, D. (2020). A modelling approach to estimate the prevalence of treatment-resistant schizophrenia in the United States. *PLoS ONE*, 15(6), e0234121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234121>
- Mowla, S. J., Pareek, S., Farhadi, H. F., Petrecca, K., Fawcett, J. P., Seidah, N. G., Morris, S. J., Sossin, W. S., & Murphy, R. A. (1999). Differential Sorting of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 19(6), 2069-2080. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-06-02069.1999>
- Muñoz-Samons, D., Tor, J., Rodríguez-Pascual, M., Álvarez-Subiela, X., Sugranyes, G., de la Serna, E., Puig, O., Dolz, M., & Baeza, I. (2021). Recent stressful life events and stress sensitivity in children and adolescents at clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 303, 114017. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114017>
- Myin-Germeys, I., Oorschot, M., Collip, D., Lataster, J., Delespaul, P., & van Os, J. (2009). Experience sampling research in psychopathology: Opening the black box of daily life. *Psychological Medicine*, 39(9), 1533-1547. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004947>

- Nagano-Saito, A., Dagher, A., Booij, L., Gravel, P., Welfeld, K., Casey, K. F., Leyton, M., & Benkelfat, C. (2013). Stress-induced dopamine release in human medial prefrontal cortex—18F-Fallypride/PET study in healthy volunteers. *Synapse*, *67*(12), 821-830. <https://doi.org/10.1002/syn.21700>
- Nater, U. M., La Marca, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M. M., & Ehlert, U. (2006). Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity—Associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(1), 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2005.05.010>
- Nieder, A. (2009). Prefrontal cortex and the evolution of symbolic reference. *Current Opinion in Neurobiology*, *19*(1), 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.04.008>
- Nieratschker, V., Kiefer, C., Giel, K., Krüger, R., & Plewnia, C. (2015). The COMT Val/Met Polymorphism Modulates Effects of tDCS on Response Inhibition. *Brain Stimulation*, *8*(2), 283-288. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.009>
- Nikolin, S., Huggins, C., Martin, D., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2018). Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation : A systematic review. *Brain Stimulation*, *11*(2), 278-288. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.020>
- Nikolin, S., Martin, D., Loo, C. K., & Boonstra, T. W. (2018). Effects of TDCS dosage on working memory in healthy participants. *Brain Stimulation*, *11*(3), 518-527. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.003>
- Ning, Y., Zheng, S., Feng, S., Zhang, B., & Jia, H. (2021). Potential Locations for Non-Invasive Brain Stimulation in Treating Schizophrenia : A Resting-State Functional Connectivity Analysis. *Frontiers in Neurology*, *12*, 766736. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.766736>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation : State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2007). Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *97*(4), 3109-3117. <https://doi.org/10.1152/jn.01312.2006>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, *553*(Pt 1), 293-301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitsche, M. A., Kuo, M.-F., Grosch, J., Bergner, C., Monte-Silva, K., & Paulus, W. (2009). D1-Receptor Impact on Neuroplasticity in Humans. *The Journal of Neuroscience*, *29*(8), 2648-2653. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5366-08.2009>
- Nitsche, M. A., Kuo, M.-F., Karrasch, R., Wächter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry*, *66*(5), 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.022>
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex : Dopamine in human neuroplasticity. *European Journal of Neuroscience*, *23*(6), 1651-1657. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., Lang, N., Henning, S., Paulus, W., & Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *The European Journal of Neuroscience*, *19*(10), 2720-2726. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x>
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B.-U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2419-2423. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.001>

- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *114*(4), 600-604. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00412-1)
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nolvi, S., Merz, E. C., Kataja, E.-L., & Parsons, C. E. (2023). Prenatal Stress and the Developing Brain : Postnatal Environments Promoting Resilience. *Biological Psychiatry*, *93*(10), 942-952. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.023>
- Nordholm, D., Krogh, J., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., & Nordentoft, M. (2013). Pituitary gland volume in patients with schizophrenia, subjects at ultra high-risk of developing psychosis and healthy controls : A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(11), 2394-2404. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.030>
- Nordholm, D., Rostrup, E., Mondelli, V., Randers, L., Nielsen, M. Ø., Wulff, S., Nørbak-Emig, H., Broberg, B. V., Krakauer, K., Dazzan, P., Zunszain, P. A., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Multiple measures of HPA axis function in ultra high risk and first-episode schizophrenia patients. *Psychoneuroendocrinology*, *92*, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.015>
- O'Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., Moseley, G. L., & Souza, L. H. D. (2012). Rethinking Clinical Trials of Transcranial Direct Current Stimulation : Participant and Assessor Blinding Is Inadequate at Intensities of 2mA. *PLOS ONE*, *7*(10), e47514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047514>
- Ohtani, T., Levitt, J. J., Nestor, P. G., Kawashima, T., Asami, T., Shenton, M. E., Niznikiewicz, M., & McCarley, R. W. (2014). Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia : A new look using 3T MRI with manual parcellation. *Schizophrenia Research*, *152*(1), 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.026>
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, *109*, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>
- Ortiz-Orendain, J., Gardea-Resendez, M., Castiello-de Obeso, S., Golebiowski, R., Coombes, B., Gruhlke, P. M., Michel, I., Bostwick, J. M., Morgan, R. J., Ozerdem, A., Frye, M. A., & McKean, A. J. (2023). Antecedents to first episode psychosis and mania : Comparing the initial prodromes of schizophrenia and bipolar disorder in a retrospective population cohort. *Journal of Affective Disorders*, *340*, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.106>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, *2*, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Overman, M. J., Sarrazin, V., Browning, M., & O'Shea, J. (2023). Stimulating human prefrontal cortex increases reward learning. *NeuroImage*, *271*, 120029. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120029>
- Ozen, S., Sirota, A., Belluscio, M. A., Anastassiou, C. A., Stark, E., Koch, C., & Buzsáki, G. (2010). Transcranial Electric Stimulation Entrain Cortical Neuronal Populations in Rats. *The Journal of Neuroscience*, *30*(34), 11476-11485. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5252-09.2010>
- Pain, O., Dudbridge, F., Cardno, A. G., Freeman, D., Lu, Y., Lundstrom, S., Lichtenstein, P., & Ronald, A. (2018). Genome-wide analysis of adolescent psychotic-like experiences shows genetic overlap with psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics*, *177*(4), 416-425. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32630>
- Pan, N., Yang, C., Suo, X., Shekara, A., Hu, S., Gong, Q., & Wang, S. (2023). Sex differences in the relationship between brain gray matter volume and psychological resilience in late

- adolescence. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02231-7>
- Panettieri, R. A., Schaafsma, D., Amrani, Y., Koziol-White, C., Ostrom, R., & Tliba, O. (2019). Non-genomic effects of glucocorticoids : An updated view. *Trends in pharmacological sciences*, *40*(1), 38-49. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002>
- Parazzini, M., Fiocchi, S., Cancelli, A., Cottone, C., Liorni, I., Ravazzani, P., & Tecchio, F. (2017). A Computational Model of the Electric Field Distribution due to Regional Personalized or Nonpersonalized Electrodes to Select Transcranial Electric Stimulation Target. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *64*(1), 184-195. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2553177>
- Parent, A. (2004). Giovanni Aldini (1762-1834). *Journal of Neurology*, *251*(5), 637-638. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0414-3>
- Pariante, C. M. (2008). Pituitary volume in psychosis : The first review of the evidence. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(2_suppl), 76-81. <https://doi.org/10.1177/0269881107084020>
- Park, C., Chang, W. H., Park, J.-Y., Shin, Y.-I., Kim, S. T., & Kim, Y.-H. (2013). Transcranial direct current stimulation increases resting state interhemispheric connectivity. *Neuroscience Letters*, *539*, 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.047>
- Parker, K. J., & Maestriperi, D. (2011). Identifying key features of early stressful experiences that produce stress vulnerability and resilience in primates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(7), 1466-1483. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.09.003>
- Patel, H. J., Romanzetti, S., Pellicano, A., Nitsche, M. A., Reetz, K., & Binkofski, F. (2019). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the motor cortex reveals long term GABA change following anodal Transcranial Direct Current Stimulation. *Scientific Reports*, *9*, 2807. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39262-7>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(6), 7.
- Payer, D., Williams, B., Mansouri, E., Stevanovski, S., Nakajima, S., Le Foll, B., Kish, S., Houle, S., Mizrahi, R., George, S. R., George, T. P., & Boileau, I. (2017). Corticotropin-releasing hormone and dopamine release in healthy individuals. *Psychoneuroendocrinology*, *76*, 192-196. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.034>
- Pellicciari, M. C., Brignani, D., & Miniussi, C. (2013). Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation : A multimodal approach. *NeuroImage*, *83*, 569-580. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.076>
- Peralta, V., Moreno-Izco, L., Calvo-Barrena, L., & Cuesta, M. J. (2013). The low- and higher-order factor structure of symptoms in patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, *147*(1), 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.018>
- Pereira, A. M., Tiemensma, J., & Romijn, J. A. (2010). Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, *92 Suppl 1*, 65-70. <https://doi.org/10.1159/000314317>
- Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., McGuire, P. K., Barker, G. J., Roiz-Santiañez, R., Mata, I., de Lucas, E. M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Vazquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). White Matter Integrity and Cognitive Impairment in First-Episode Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *167*(4), 451-458. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050716>
- Perlman, W. R., Webster, M. J., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2004). Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biological Psychiatry*, *56*(11), 844-852. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.006>
- Peruzzotti-Jametti, L., Bacigaluppi, M., Sandrone, S., & Cambiaghi, M. (2013). Emerging Subspecialties in Neurology : Transcranial stimulation. *Neurology*, *80*(4), e33-e35. Scopus. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182833d74>
- Pfau, M. L., & Russo, S. J. (2014). Peripheral and central mechanisms of stress resilience. *Neurobiology of Stress*, *1*(1), 66-79. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.09.004>

- Phillips, L. J., Cotton, S., Mihalopoulos, C., Shih, S., Yung, A. R., Carter, R., & McGorry, P. D. (2009). Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra high risk of developing a first episode of psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 3(1), 28-34. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00106.x>
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., & Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology : A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 7(1), 64-77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Pilloni, G., Vogel-Eyny, A., Lustberg, M., Best, P., Malik, M., Walton-Masters, L., George, A., Mirza, I., Zhovtis, L., Datta, A., Bikson, M., Krupp, L., & Charvet, L. (2022). Tolerability and feasibility of at-home remotely supervised transcranial direct current stimulation (RS-tDCS) : Single-center evidence from 6,779 sessions. *Brain Stimulation*, 15(3), 707-716. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.04.014>
- Plewnia, C., Zwissler, B., Längst, I., Maurer, B., Giel, K., & Krüger, R. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive functions : Influence of COMT Val/Met polymorphism. *Cortex*, 49(7), 1801-1807. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.11.002>
- Pol, F., Salehinejad, M. A., Baharlouei, H., & Nitsche, M. A. (2021). The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease : A systematic review. *Translational Neurodegeneration*, 10, 22. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00245-2>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Polanía, R., Paulus, W., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2011). Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain : A transcranial direct current stimulation study. *NeuroImage*, 54(3), 2287-2296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.085>
- Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Reorganizing the Intrinsic Functional Architecture of the Human Primary Motor Cortex during Rest with Non-Invasive Cortical Stimulation. *PLoS ONE*, 7(1), e30971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030971>
- Powell, D. J. H., Lioffi, C., Moss-Morris, R., & Schlotz, W. (2013). Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome : A systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2405-2422. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.004>
- Prewitt, C. M. F., & Herman, J. P. (1998). Anatomical interactions between the central amygdaloid nucleus and the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat : A dual tract-tracing analysis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 15(3), 173-186. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(98\)00045-3](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(98)00045-3)
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *NeuroReport*, 9(10), 2257.
- Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J., & Dagher, A. (2004). Dopamine Release in Response to a Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care : A Positron Emission Tomography Study Using [¹¹C]Raclopride. *The Journal of Neuroscience*, 24(11), 2825-2831. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004>
- Pruessner, M., Cullen, A. E., Aas, M., & Walker, E. F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited : An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 73, 191-218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>
- Pupíková, M., Šimko, P., Lamoš, M., Gajdoš, M., & Rektorová, I. (2022). Inter-individual differences in baseline dynamic functional connectivity are linked to cognitive aftereffects of tDCS. *Scientific Reports*, 12, 20754. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25016-5>
- Puri, R., Hinder, M. R., Fujiyama, H., Gomez, R., Carson, R. G., & Summers, J. J. (2015). Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex

- plasticity in older adults : A group and individual perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2015.00107>
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and Evoked potential changes during polarization of Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28(1), 166-185. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>
- Qin, C., Li, J., & Tang, K. (2018). The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus : Development, Function, and Human Diseases. *Endocrinology*, 159(9), 3458-3472. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00453>
- Qin, S., Hermans, E. J., van Marle, H. J. F., Luo, J., & Fernández, G. (2009). Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 66(1), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.006>
- Quaedflieg, C. W. E. M., Meyer, T., Smulders, F. T. Y., & Smeets, T. (2015). The functional role of individual-alpha based frontal asymmetry in stress responding. *Biological Psychology*, 104, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.014>
- Radley, J. J., Arias, C. M., & Sawchenko, P. E. (2006). Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *Journal of Neuroscience*, 26(50), 12967-12976. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4297-06.2006>
- Radley, J. J., Rocher, A. B., Miller, M., Janssen, W. G. M., Liston, C., Hof, P. R., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2006). Repeated Stress Induces Dendritic Spine Loss in the Rat Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 16(3), 313-320. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi104>
- Radley, J. J., Sisti, H. M., Hao, J., Rocher, A. B., McCall, T., Hof, P. R., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.01.006>
- Radley, J., Morilak, D., Viau, V., & Campeau, S. (2015). Chronic stress and brain plasticity : Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 58, 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.018>
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation : Somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of Physiology*, 591(10), 2563-2578. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.247171>
- Raine, A. (1991). The SPQ : A scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), 555-564. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.4.555>
- Ramos-Cejudo, J., & Salguero, J. M. (2017). Negative metacognitive beliefs moderate the influence of perceived stress and anxiety in long-term anxiety. *Psychiatry Research*, 250, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.056>
- Razza, L. B., De Smet, S., Moffa, A., Sudbrack-Oliveira, P., Vanderhasselt, M.-A., & Brunoni, A. R. (2021). Follow-up effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the major depressive episode : A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 302, 114024. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114024>
- Reis, F. M. C. V., Almada, R. C., Fogaça, M. V., & Brandão, M. L. (2016). Rapid Activation of Glucocorticoid Receptors in the Prefrontal Cortex Mediates the Expression of Contextual Conditioned Fear in Rats. *Cerebral Cortex*, 26(6), 2639-2649. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv103>
- Ressler, K. J. (2010). Amygdala Activity, Fear, and Anxiety : Modulation by Stress. *Biological psychiatry*, 67(12), 1117-1119. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.027>
- Reul, J. M. H. M., & De Kloet, E. R. (1985). Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain : Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505-2511. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>
- Ridding, M. C., & Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of Physiology*, 588(13), 2291-2304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190314>

- Rijsdijk, F. V., van Haren, N. E. M., Picchioni, M. M., McDonald, C., Toulopoulou, T., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., Murray, R., & Sham, P. C. (2005). Brain MRI abnormalities in schizophrenia : Same genes or same environment? *Psychological Medicine*, *35*(10), 1399-1409. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005167>
- Ristanovic, I., Vargas, T. G., Damme, K. S. F., & Mittal, V. A. (2023). Hippocampal subfields, daily stressors, and resting cortisol in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, *148*, 105996. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105996>
- Roalf, D. R., Gur, R. E., Verma, R., Parker, W. A., Quarmley, M., Ruparel, K., & Gur, R. C. (2015). White matter microstructure in schizophrenia : Associations to neurocognition and clinical symptomatology. *Schizophrenia Research*, *161*(1), 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.026>
- Roberts, A. G., & Lopez-Duran, N. L. (2019). Developmental influences on stress response systems : Implications for psychopathology vulnerability in adolescence. *Comprehensive Psychiatry*, *88*, 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.008>
- Romanova, Z., Hlavacova, N., & Jezova, D. (2022). Psychotropic Drug Effects on Steroid Stress Hormone Release and Possible Mechanisms Involved. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(2), 908. <https://doi.org/10.3390/ijms23020908>
- Roosendaal, B., Koolhaas, J. M., & Bohus, B. (1991). Central amygdala lesions affect behavioral and autonomic balance during stress in rats. *Physiology & Behavior*, *50*(4), 777-781. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90017-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90017-1)
- Roque, A., Craske, M. G., Treanor, M., Rosenfield, D., Ritz, T., & Meuret, A. E. (2020). Stress-Induced Cortisol Reactivity as a Predictor of Success in Treatment for Affective Dimensions. *Psychoneuroendocrinology*, *116*, 104646. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104646>
- Ross, C. A., & Margolis, R. L. (2019). Research Domain Criteria : Strengths, Weaknesses, and Potential Alternatives for Future Psychiatric Research. *Molecular Neuropsychiatry*, *5*(4), 218-236. <https://doi.org/10.1159/000501797>
- Rostami, B., & Hatam, M. (2022). Central Nucleus of Amygdala Mediate Pressor Response Elicited by Microinjection of Angiotensin II into the Parvocellular Paraventricular Nucleus in Rats. *Iranian Journal of Medical Sciences*, *47*(3), 272-279. <https://doi.org/10.30476/ijms.2021.90015.2080>
- Ruit, K. G., & Neafsey, E. J. (1988). Cardiovascular and respiratory responses to electrical and chemical stimulation of the hippocampus in anesthetized and awake rats. *Brain Research*, *457*(2), 310-321. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90701-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90701-9)
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2012). tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical Neurophysiology*, *123*(10), 2006-2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>
- Saito, Y., Kubicki, M., Koerte, I., Otsuka, T., Rathi, Y., Pasternak, O., Bouix, S., Eckbo, R., Kikinis, Z., von Hohenberg, C. C., Roppongi, T., Del Re, E., Asami, T., Lee, S.-H., Karmacharya, S., Mesholam-Gately, R. I., Seidman, L. J., Levitt, J., McCarley, R. W., ... Niznikiewicz, M. A. (2018). Impaired white matter connectivity between regions containing mirror neurons, and relationship to negative symptoms and social cognition, in patients with first-episode schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, *12*(1), 229-237. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9685-z>
- Salazar de Pablo, G., Radua, J., Pereira, J., Bonoldi, I., Arienti, V., Besana, F., Soardo, L., Cabras, A., Fortea, L., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Coronelli, F., Kaur, S., Da Silva, J., Shin, J. I., Solmi, M., Brondino, N., Politi, P., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2021). Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk : An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *78*(9), 970-978. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0830>
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P. J., Pomarol-Clotet, E., & Blin, O. (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *125*(2), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.027>
- Salgado-Pineda, P., Radua, J., Sarró, S., Guerrero-Pedraza, A., Salvador, R., Pomarol-Clotet, E., & McKenna, P. J. (2018). Sensitivity and specificity of hypoactivations and failure of de-activation

- in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 201, 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.013>
- San-Juan, D., Espinoza López, D. A., Vázquez Gregorio, R., Trenado, C., Fernández-González Aragón, M., Morales-Quezada, L., Hernandez Ruiz, A., Hernandez-González, F., Alcaraz-Guzmán, A., Ansel, D. J., & Fregni, F. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimulation*, 10(1), 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.013>
- Sapolsky, R. M. (2021). Glucocorticoids, the evolution of the stress-response, and the primate predicament. *Neurobiology of Stress*, 14, 100320. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100320>
- Sarkar, A., Dowker, A., & Cohen Kadosh, R. (2014). Cognitive Enhancement or Cognitive Cost : Trait-Specific Outcomes of Brain Stimulation in the Case of Mathematics Anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 34(50), 16605-16610. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3129-14.2014>
- Sartorius, N. (2014). The only one or one of many? A comment on the RDoC project. *World Psychiatry*, 13(1), 50-51. <https://doi.org/10.1002/wps.20103>
- Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M., & Blum, R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Archiv*, 469(5), 593-610. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1964-4>
- Saunders, T. S., Mondelli, V., & Cullen, A. E. (2019). Pituitary volume in individuals at elevated risk for psychosis : A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 213, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.026>
- Sauvaget, A., Tostivint, A., Etcheverrigaray, F., Pichot, A., Dert, C., Schirr-Bonnais, S., Clouet, J., Sellal, O., Mauduit, N., Leux, C., Cabelguen, C., Bulteau, S., & Riche, V.-P. (2019). Hospital production cost of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression. *Neurophysiologie Clinique*, 49(1), 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.11.001>
- Sauvaget, A., Trojak, B., Bulteau, S., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Aranda, F., Wolz, I., Menchón, J. M., Achab, S., Vanelle, J.-M., & Grall-Bronnec, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction : A systematic review of efficacy, technical, and methodological issues. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 349. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00349>
- Sawchenko, P. E., Li, H.-Y., & Ericsson, A. (2000). Chapter 6 - Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress : A tale of two paradigms. In E. A. Mayer & C. B. Saper (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 122, p. 61-78). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62131-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62131-7)
- Schaeffer, D. J., Hori, Y., Gilbert, K. M., Gati, J. S., Menon, R. S., & Everling, S. (2020). Divergence of rodent and primate medial frontal cortex functional connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(35), 21681-21689. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003181117>
- Schaller, G., Sperling, W., Richter-Schmidinger, T., Mühle, C., Heberlein, A., Maihöfner, C., Kornhuber, J., & Lenz, B. (2014). Serial repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) decreases BDNF serum levels in healthy male volunteers. *Journal of Neural Transmission*, 121(3), 307-313. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1102-1>
- Scharf, S. H., Liebl, C., Binder, E. B., Schmidt, M. V., & Müller, M. B. (2011). Expression and Regulation of the Fkbp5 Gene in the Adult Mouse Brain. *PLoS ONE*, 6(2), e16883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016883>
- Schick, A., van Winkel, R., Lin, B. D., Luykx, J. J., de Zwarte, S. M. C., van Eijk, K. R., Myin-Germeys, I., & Reininghaus, U. (2023). Polygenic risk, familial liability and stress reactivity in psychosis : An experience sampling study. *Psychological Medicine*, 53(7), 2798-2807. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004761>
- Schlatter, S., Guillot, A., Schmidt, L., Mura, M., Trama, R., Rienzo, F. D., Lilot, M., & Debarnot, U. (2021). Combining proactive transcranial stimulation and cardiac biofeedback to substantially manage harmful stress effects. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 14(5), 1384-1392. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.019>

- Schlosser, D. A., Jacobson, S., Chen, Q., Sugar, C. A., Niendam, T. A., Li, G., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2012). Recovery From an At-Risk State : Clinical and Functional Outcomes of Putatively Prodromal Youth Who Do Not Develop Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(6), 1225-1233. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr098>
- Schmidt, C., Wagner, S., Burger, M., van Rienen, U., & Wolters, C. H. (2015). Impact of Uncertain Head Tissue Conductivity in the Optimization of Transcranial Direct Current Stimulation for an Auditory Target. *Journal of neural engineering*, *12*(4), 046028. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/4/046028>
- Schnack, H. G., van Haren, N. E. M., Brouwer, R. M., Evans, A., Durston, S., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2015). Changes in Thickness and Surface Area of the Human Cortex and Their Relationship with Intelligence. *Cerebral Cortex*, *25*(6), 1608-1617. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht357>
- Schroeder, P. A., Schwippel, T., Wolz, I., & Svaldi, J. (2020). Meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation on inhibitory control. *Brain Stimulation*, *13*(5), 1159-1167. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.006>
- Schulz, J., Zimmermann, J., Sorg, C., Menegaux, A., & Brandl, F. (2022). Magnetic resonance imaging of the dopamine system in schizophrenia – A scoping review. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 925476. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.925476>
- Sehm, B., Schäfer, A., Kipping, J., Margulies, D., Conde, V., Taubert, M., Villringer, A., & Ragert, P. (2012). Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *108*(12), 3253-3263. <https://doi.org/10.1152/jn.00606.2012>
- Seibt, O., Brunoni, A. R., Huang, Y., & Bikson, M. (2015). The Pursuit of DLPFC : Non-neuronavigated Methods to Target the Left Dorsolateral Pre-frontal Cortex With Symmetric Bicephalic Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *8*(3), 590-602. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.401>
- Sellers, R., Varese, F., Wells, A., & Morrison, A. P. (2017). A meta-analysis of metacognitive beliefs as implicated in the self-regulatory executive function model in clinical psychosis. *Schizophrenia Research*, *179*, 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.032>
- Selye, H. (1955). The Stress-Concept as it Presents Itself in 1956. In H. Bloch, O. Gsell, & E. Langer (Éds.), *Antibiotics and Chemotherapy* (Vol. 3, p. 1-17). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000386621>
- Selye, H. (1975). Stress and distress. *Comprehensive Therapy*, *1*(8), 9-13.
- Serrano, P. V., Zortea, M., Alves, R. L., Beltrán, G., Bavaresco, C., Ramalho, L., Alves, C. F. da S., Medeiros, L., Sanches, P. R. S., Silva, D. P., Lucena da Silva Torres, I., Fregni, F., & Caumo, W. (2022). The effect of home-based transcranial direct current stimulation in cognitive performance in fibromyalgia : A randomized, double-blind sham-controlled trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*, 992742. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.992742>
- Shad, M. U., & Keshavan, M. S. (2015). Neurobiology of Insight Deficits in Schizophrenia : An fMRI Study. *Schizophrenia research*, *165*(0), 220-226. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.021>
- Shafer, A., & Dazzi, F. (2019). Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *Journal of Psychiatric Research*, *115*, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.008>
- Sheng, J. A., Bales, N. J., Myers, S. A., Bautista, A. I., Roueifar, M., Hale, T. M., & Handa, R. J. (2021). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis : Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*, 601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>
- Shields, G. S., Sazma, M. A., & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions : A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *68*, 651-668. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.038>

- Shinohara, R., & Furuyashiki, T. (2022). Prefrontal contributions to mental resilience : Lessons from rodent studies of stress and antidepressant actions. *Neuroscience Research*. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.12.015>
- Siebner, H. R., Hartwigsen, G., Kassuba, T., & Rothwell, J. C. (2009). How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex*, *45*(9), 1035-1042. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.007>
- Silva, R. de M. F. da, Brunoni, A. R., Goerigk, S., Batistuzzo, M. C., Costa, D. L. da C., Diniz, J. B., Padberg, F., D'Urso, G., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2021). Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for obsessive-compulsive disorder : A randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, *46*(5), 1028-1034. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00928-w>
- Šimko, P., Kent, J. A., & Rektorova, I. (2022). Is non-invasive brain stimulation effective for cognitive enhancement in Alzheimer's disease? An updated meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, *144*, 23-40. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.09.010>
- Sinclair, D., Fillman, S. G., Webster, M. J., & Weickert, C. S. (2013). Dysregulation of glucocorticoid receptor co-factors FKBP5, BAG1 and PTGES3 in prefrontal cortex in psychotic illness. *Scientific Reports*, *3*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep03539>
- Sinclair, D., Tsai, S. Y., Woon, H. G., & Weickert, C. S. (2011). Abnormal Glucocorticoid Receptor mRNA and Protein Isoform Expression in the Prefrontal Cortex in Psychiatric Illness. *Neuropsychopharmacology*, *36*(13), 2698-2709. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.160>
- Sinclair, D., Webster, M. J., Fullerton, J. M., & Weickert, C. S. (2012). Glucocorticoid receptor mRNA and protein isoform alterations in the orbitofrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, *12*, 84. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-84>
- Singh, S., Singh, K., Trivedi, R., Goyal, S., Kaur, P., Singh, N., Bhatia, T., Deshpande, S. N., & Khushu, S. (2016). Microstructural abnormalities of uncinate fasciculus as a function of impaired cognition in schizophrenia : A DTI study. *Journal of biosciences*, *41*(3), 419-426.
- Singh, V., Kumar, A., & Gupta, S. (2022). Mental Health Prevention and Promotion—A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 898009. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.898009>
- Sinha, R. (2008). Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1141*, 105-130. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.030>
- Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia : Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *62*(11), 772-777. <https://doi.org/10.1177/0706743717718167>
- Smeets, T., Cornelisse, S., Quaedflieg, C. W. E. M., Meyer, T., Jelicic, M., & Merckelbach, H. (2012). Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST) : A quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(12), 1998-2008. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.012>
- Smith, M. J., Keel, J. C., Greenberg, B. D., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. A., & Wassermann, E. M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*, *53*(9), 2069-2069. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.9.2069>
- Smucny, J. (2021). What transcranial direct current stimulation intensity is best for cognitive enhancement? *Journal of Neurophysiology*, *125*(2), 606-608. <https://doi.org/10.1152/jn.00652.2020>
- Smucny, J., Carter, C. S., & Maddock, R. J. (2021). Medial Prefrontal Cortex Glutamate Is Reduced in Schizophrenia and Moderated by Measurement Quality : A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biological Psychiatry*, *90*(9), 643-651. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.06.008>
- Soares, M. S., Paiva, W. S., Guertzenstein, E. Z., Amorim, R. L., Bernardo, L. S., Pereira, J. F., Fonoff, E. T., & Teixeira, M. J. (2013). Psychosurgery for schizophrenia : History and perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 509-515. <https://doi.org/10.2147/NDT.S35823>

- Song, S., Zilverstand, A., Gui, W., Li, H., & Zhou, X. (2019). Effects of single-session versus multi-session non-invasive brain stimulation on craving and consumption in individuals with drug addiction, eating disorders or obesity: A meta-analysis. *Brain Stimulation*, *12*(3), 606-618. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.975>
- Spencer-Segal, J. L., & Akil, H. (2019). Glucocorticoids and resilience. *Hormones and behavior*, *111*, 131-134. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.005>
- Spencer-Segal, J. L., Hyzy, R. C., Iwashyna, T. J., & Standiford, T. J. (2017). Psychiatric Symptoms in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. Effects of Age, Sex, and Immune Modulation. *Annals of the American Thoracic Society*, *14*(6), 960-967. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-468OC>
- Spielberger, C. D. (2009). State-Trait Anxiety Inventory. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*, *1*.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(34), 12569-12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Stafford, M. R., Jackson, H., Mayo-Wilson, E., Morrison, A. P., & Kendall, T. (2013). Early interventions to prevent psychosis: Systematic review and meta-analysis. *The BMJ*, *346*, f185. <https://doi.org/10.1136/bmj.f185>
- Stagg, C. J., Bachtiar, V., Amadi, U., Gudberg, C. A., Ilie, A. S., Sampaio-Baptista, C., O'Shea, J., Woolrich, M., Smith, S. M., Filippini, N., Near, J., & Johansen-Berg, H. (2014). Local GABA concentration is related to network-level resting functional connectivity. *eLife*, *3*, e01465. <https://doi.org/10.7554/eLife.01465>
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., Morris, P. G., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, *29*(16), 5202-5206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>
- Stagg, C. J., Lin, R. L., Mezue, M., Segerdahl, A., Kong, Y., Xie, J., & Tracey, I. (2013). Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *33*(28), 11425-11431. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3887-12.2013>
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, *17*(1), 37-53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
- Stahn, C., & Buttgerit, F. (2008). Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, *4*(10), 525-533. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0898>
- Stanković, M., Bjekić, J., & Filipović, S. R. (2023). Effects of Transcranial Electrical Stimulation on Gambling and Gaming: A Systematic Review of Studies on Healthy Controls, Participants with Gambling/Gaming Disorder, and Substance Use Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(10), 3407. <https://doi.org/10.3390/jcm12103407>
- Starkman, M. N., & Scheingart, D. E. (1981). Neuropsychiatric Manifestations of Patients With Cushing's Syndrome: Relationship to Cortisol and Adrenocorticotrophic Hormone Levels. *Archives of Internal Medicine*, *141*(2), 215-219. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340020077021>
- Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietiläinen, O. P. H., Ingason, A., Steinberg, S., Fossdal, R., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Buizer-Voskamp, J. E., Hansen, T., Jakobsen, K. D., Muglia, P., Francks, C., Matthews, P. M., Gylfason, A., Halldorsson, B. V., Gudbjartsson, D., Thorgeirsson, T. E., ... Stefansson, K. (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, *455*(7210), 232-236. <https://doi.org/10.1038/nature07229>
- Steinberg, H. (2013). A Pioneer Work on Electric Brain Stimulation in Psychotic Patients. Rudolph Gottfried Arndt and his 1870s Studies. *Brain Stimulation*, *6*(4), 477-481. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.11.004>

- Stephens, J. A., & Berryhill, M. E. (2016). Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimulation*, 9(4), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.001>
- Stephens, M. A. C., Mahon, P. B., McCaul, M. E., & Wand, G. S. (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 66, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.12.021>
- Stinson, E. J., Travis, K. T., Magerowski, G., Alonso-Alonso, M., Krakoff, J., & Gluck, M. E. (2022). Improved food Go/No-Go scores after transcranial direct current stimulation (tDCS) to prefrontal cortex in a randomized trial. *Obesity*, 30(10), 2005-2013. <https://doi.org/10.1002/oby.23529>
- Stockbridge, M. D., Elm, J., Breining, B. L., Tippett, D. C., Sebastian, R., Cassarly, C., Teklehaimanot, A., Spell, L. A., Sheppard, S. M., Vitti, E., Ruch, K., Goldberg, E. B., Kelly, C., Keator, L. M., Fridriksson, J., & Hillis, A. E. (2023). Transcranial Direct-Current Stimulation in Subacute Aphasia: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 54(4), 912-920. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041557>
- Stramecki, F., Frydecka, D., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Kłosowska, J., Samochowiec, J., Szczygieł, K., Pawlak, E., Szmida, E., Skiba, P., Cechnicki, A., & Misiak, B. (2021). The Impact of the FKBP5 Gene Polymorphisms on the Relationship between Traumatic Life Events and Psychotic-Like Experiences in Non-Clinical Adults. *Brain Sciences*, 11(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050561>
- Strube, W., Nitsche, M. A., Wobrock, T., Bunse, T., Rein, B., Herrmann, M., Schmitt, A., Nieratschker, V., Witt, S. H., Rietschel, M., Falkai, P., & Hasan, A. (2015). BDNF-Val66Met-Polymorphism Impact on Cortical Plasticity in Schizophrenia Patients: A Proof-of-Concept Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(4). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu040>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sullivan, R. M., & Gratton, A. (2002). Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: Side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1), 99-114. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00038-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00038-5)
- Sumich, A., Kumari, V., Dodd, P., Ettinger, U., Hughes, C., Zachariah, E., & Sharma, T. (2008). N100 and P300 amplitude to Go and No-Go variants of the auditory oddball in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 98(1), 265-277. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.018>
- Taipale, H., Tanskanen, A., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tiihonen, J. (2020). 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*, 19(1), 61-68. <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
- Takahashi, T., Higuchi, Y., Komori, Y., Nishiyama, S., Takayanagi, Y., Sasabayashi, D., Kido, M., Furuichi, A., Nishikawa, Y., Nakamura, M., Noguchi, K., & Suzuki, M. (2018). Pituitary Volume and Socio-Cognitive Functions in Individuals at Risk of Psychosis and Patients With Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 574. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00574>
- Takahashi, T., Nakamura, K., Nishiyama, S., Furuichi, A., Ikeda, E., Kido, M., Nakamura, Y., Kawasaki, Y., Noguchi, K., Seto, H., & Suzuki, M. (2013). Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(7), 540-548. <https://doi.org/10.1111/pcn.12093>
- Takahashi, T., Zhou, S.-Y., Nakamura, K., Tanino, R., Furuichi, A., Kido, M., Kawasaki, Y., Noguchi, K., Seto, H., Kurachi, M., & Suzuki, M. (2011). Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.023>

- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 122(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
- Tang, A., O'Sullivan, A. J., Diamond, T., Gerard, A., & Campbell, P. (2013). Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. *Annals of General Psychiatry*, 12, 23. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-12-23>
- Teixeira, P. E. P., Pacheco-Barrios, K., Branco, L. C., de Melo, P. S., Marduy, A., Caumo, W., Papatheodorou, S., Keysor, J., & Fregni, F. (2023). The Analgesic Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in Fibromyalgia : A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Potential Influencers of Clinical Effect. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 26(4), 715-727. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.10.044>
- Terwisscha van Scheltinga, A., Bakker, S. C., van Haren, N. E. M., Derks, E. M., Buizer-Voskamp, J. E., Boos, H. B. M., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., Ripke, S., Ophoff, R. A., & Kahn, R. (2013). Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biological psychiatry*, 73(6), 525-531. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.017>
- The International Schizophrenia Consortium. (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455(7210), 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature07239>
- Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G. B. (2015). Field modeling for transcranial magnetic stimulation : A useful tool to understand the physiological effects of TMS? *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 222-225. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318340>
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : A population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*, 374(9690), 620-627. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Toufexis, D., Rivarola, M. A., Lara, H., & Viau, V. (2014). Stress and the Reproductive Axis. *Journal of neuroendocrinology*, 26(9), 573-586. <https://doi.org/10.1111/jne.12179>
- Trubetskoy, V., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Braun, A., Kraft, J., Skarabis, N., Walter, H., Ripke, S., Pardiñas, A. F., Dennison, C. A., Hall, L. S., Harwood, J. C., Richards, A. L., Legge, S. E., Lynham, A., Williams, N. M., Bray, N. J., Escott-Price, V., Kirov, G., ... Thomas, P. D. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502-508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- Truong, D. Q., Magerowski, G., Blackburn, G. L., Bikson, M., & Alonso-Alonso, M. (2013). Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity : Impact of head fat and dose guidelines. *NeuroImage : Clinical*, 2, 759-766. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.05.011>
- Tunbridge, E. M., Narajos, M., Harrison, C. H., Beresford, C., Cipriani, A., & Harrison, P. J. (2019). Which Dopamine Polymorphisms Are Functional? Systematic Review and Meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biological Psychiatry*, 86(8), 608-620. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.014>
- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Olincy, A., Radant, A. D., & Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological Endophenotypes of Schizophrenia : The Viability of Selected Candidate Measures. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 69-94. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl060>
- Turi, Z., Bjørkedal, E., Gunkel, L., Antal, A., Paulus, W., & Mittner, M. (2018). Evidence for Cognitive Placebo and Nocebo Effects in Healthy Individuals. *Scientific Reports*, 8(1), 17443. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35124-w>
- Turi, Z., Csifcsák, G., Boayue, N. M., Aslaksen, P., Antal, A., Paulus, W., Groot, J., Hawkins, G. E., Forstmann, B., Opitz, A., Thielscher, A., & Mittner, M. (2019). Blinding is compromised for transcranial direct current stimulation at 1 mA for 20 min in young healthy adults. *The European Journal of Neuroscience*, 50(8), 3261-3268. <https://doi.org/10.1111/ejn.14403>

- Turner, C., Jackson, C., & Learmonth, G. (2021). Is the “end-of-study guess” a valid measure of sham blinding during transcranial direct current stimulation? *The European Journal of Neuroscience*, 53(5), 1592-1604. <https://doi.org/10.1111/ejn.15018>
- Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397-409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Ungless, M. A., Argilli, E., & Bonci, A. (2010). Effects of stress and aversion on dopamine neurons : Implications for addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.006>
- Ursini, G., Bollati, V., Fazio, L., Porcelli, A., Iacovelli, L., Catalani, A., Sinibaldi, L., Gelao, B., Romano, R., Rampino, A., Taurisano, P., Mancini, M., Di Giorgio, A., Popolizio, T., Baccarelli, A., De Blasi, A., Blasi, G., & Bertolino, A. (2011). Stress-Related Methylation of the Catechol-O-Methyltransferase Val158 Allele Predicts Human Prefrontal Cognition and Activity. *The Journal of Neuroscience*, 31(18), 6692-6698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6631-10.2011>
- Vaccaro, A. G., & Fleming, S. M. (2018). Thinking about thinking : A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies of metacognitive judgements. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 2398212818810591. <https://doi.org/10.1177/2398212818810591>
- Vaessen, T., Hernaes, D., Myin-Germeys, I., & van Amelsvoort, T. (2015). The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.008>
- Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *European Journal of Pharmacology*, 583(2), 194-203. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062>
- Valiengo, L. da C. L., Goerigk, S., Gordon, P. C., Padberg, F., Serpa, M. H., Koebe, S., dos Santos, L. A., Lovera, R. A. M., de Carvalho, J. B., van de Bilt, M., Lacerda, A. L. T., Elkis, H., Gattaz, W. F., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 121-129. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3199>
- Valli, I., Crossley, N. A., Day, F., Stone, J., Tognin, S., Mondelli, V., Howes, O., Valmaggia, L., Pariante, C., & McGuire, P. (2016). HPA-axis function and grey matter volume reductions : Imaging the diathesis-stress model in individuals at ultra-high risk of psychosis. *Translational Psychiatry*, 6(5), e797. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.68>
- Valmaggia, L. R., McCrone, P., Knapp, M., Woolley, J. B., Broome, M. R., Tabraham, P., Johns, L. C., Prescott, C., Bramon, E., Lappin, J., Power, P., & McGuire, P. K. (2009). Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychological Medicine*, 39(10), 1617-1626. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005613>
- van der Laan, S., Lachize, S. B., Vreugdenhil, E., de Kloet, E. R., & Meijer, O. C. (2008). Nuclear Receptor Coregulators Differentially Modulate Induction and Glucocorticoid Receptor-Mediated Repression of the Corticotropin-Releasing Hormone Gene. *Endocrinology*, 149(2), 725-732. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1234>
- Van Os, J. (2009). A salience dysregulation syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 194(2), 101-103. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054254>
- van Borkulo, C., Boschloo, L., Borsboom, D., Penninx, B. W. J. H., Waldorp, L. J., & Schoevers, R. A. (2015). Association of Symptom Network Structure With the Course of [corrected] Depression. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1219-1226. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2079>
- van Haren, N. E. M., Rijdsdijk, F., Schnack, H. G., Picchioni, M. M., Touloupoulou, T., Weisbrod, M., Sauer, H., van Erp, T. G., Cannon, T. D., Huttunen, M. O., Boomsma, D. I., Hulshoff Pol, H. E., Murray, R. M., & Kahn, R. S. (2012). The Genetic and Environmental Determinants of the Association Between Brain Abnormalities and Schizophrenia : The Schizophrenia Twins and Relatives

- Consortium. *Biological Psychiatry*, 71(10), 915-921. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.010>
- van Leeuwen, J. M. C., Vink, M., Fernández, G., Hermans, E. J., Joëls, M., Kahn, R. S., & Vinkers, C. H. (2018). At-risk individuals display altered brain activity following stress. *Neuropsychopharmacology*, 43(9), 1954-1960. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0026-8>
- van Leeuwen, J. M. C., Vinkers, C. H., Vink, M., Kahn, R. S., Joëls, M., & Hermans, E. J. (2020). Disrupted upregulation of salience network connectivity during acute stress in siblings of schizophrenia patients. *Psychological Medicine*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291719004033>
- van Oort, J., Tendolkar, I., Hermans, E. J., Mulders, P. C., Beckmann, C. F., Schene, A. H., Fernández, G., & van Eijndhoven, P. F. (2017). How the brain connects in response to acute stress : A review at the human brain systems level. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 281-297. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.015>
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited : A psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research*, 45(1), 11-20. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00224-8)
- van Rossum, J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, 160(2), 492-494.
- Veer, I. M., Oei, N. Y. L., Spinhoven, P., van Buchem, M. A., Elzinga, B. M., & Rombouts, S. A. R. B. (2012). Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1039-1047. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.001>
- Veldema, J., & Gharabaghi, A. (2022). Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19, 84. <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01062-y>
- Velthorst, E., Mollon, J., Murray, R. M., de Haan, L., Germeys, I. M., Glahn, D. C., Arango, C., van der Ven, E., Di Forti, M., Bernardo, M., Guloksuz, S., Delespaul, P., Mezquida, G., Amoretti, S., Bobes, J., Saiz, P. A., García-Portilla, M. P., Santos, J. L., Jiménez-López, E., ... Reichenberg, A. (2021). Cognitive functioning throughout adulthood and illness stages in individuals with psychotic disorders and their unaffected siblings. *Molecular Psychiatry*, 26(8), 4529-4543. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00969-z>
- Venkatakrisnan, A., Contreras-Vidal, J. L., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2011). Independent component analysis of resting brain activity reveals transient modulation of local cortical processing by transcranial direct current stimulation. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2011*, 8102-8105. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091998>
- Vergallito, A., Feroldi, S., Pisoni, A., & Romero Lauro, L. J. (2022). Inter-Individual Variability in tDCS Effects : A Narrative Review on the Contribution of Stable, Variable, and Contextual Factors. *Brain Sciences*, 12(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050522>
- Vergallito, A., Varoli, E., Pisoni, A., Mattavelli, G., Del Mauro, L., Feroldi, S., Vallar, G., & Romero Lauro, L. J. (2023). State-dependent effectiveness of cathodal transcranial direct current stimulation on cortical excitability. *NeuroImage*, 277, 120242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120242>
- Verma, S., Subramaniam, M., Abdin, E., Poon, L. Y., & Chong, S. A. (2012). Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 282-289. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01883.x>
- Vignaud, P., Adam, O., Palm, U., Baeken, C., Prieto, N., Poulet, E., & Brunelin, J. (2023). Can a single session of noninvasive brain stimulation applied over the prefrontal cortex prevent stress-induced cortisol release? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 121, 110667. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110667>

- Vignaud, P., Mondino, M., Poulet, E., Palm, U., & Brunelin, J. (2018). Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. *Neurophysiologie Clinique*, 48(2), 89-92. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.02.001>
- Voineskos, A. N., Foussias, G., Lerch, J., Felsky, D., Remington, G., Rajji, T. K., Lobaugh, N., Pollock, B. G., & Mulsant, B. H. (2013). Neuroimaging Evidence for the Deficit Subtype of Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70(5), 472-480. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.786>
- Vyas, A., Mitra, R., Shankaranarayana Rao, B. S., & Chattarji, S. (2002). Chronic Stress Induces Contrasting Patterns of Dendritic Remodeling in Hippocampal and Amygdaloid Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22(15), 6810-6818. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06810.2002>
- Vyas, N. S., Buchsbaum, M. S., Lehrer, D. S., Merrill, B. M., DeCastro, A., Doninger, N. A., Christian, B. T., & Mukherjee, J. (2018). D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride correlates of executive function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 192, 442-456. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.017>
- Wachter, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M. A., Kutschenko, A., Rohde, V., & Liebetanz, D. (2011). Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Experimental Neurology*, 227(2), 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.12.005>
- Wagner, S., Rampersad, S. M., Aydin, Ü., Vorwerk, J., Oostendorp, T. F., Neuling, T., Herrmann, C. S., Stegeman, D. F., & Wolters, C. H. (2014). Investigation of tDCS volume conduction effects in a highly realistic head model. *Journal of Neural Engineering*, 11(1), 016002. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/1/016002>
- Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia : A neural diathesis-stress model. *Psychological Review*, 104(4), 667-685. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.104.4.667>
- Wallwork, R. S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1), 246-250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.031>
- Wang, K., Li, X., Wang, X., Hommel, B., Xia, X., Qiu, J., Fu, Y., & Zhou, Z. (2023). In vivo analyses reveal hippocampal subfield volume reductions in adolescents with schizophrenia, but not with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 165, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.07.012>
- Wang, L., Jin, S., He, K., Chen, X., Ji, G., Bai, X., Xiao, G., Ma, H., & Wang, K. (2018). Increased delayed reward during intertemporal decision-making in schizophrenic patients and their unaffected siblings. *Psychiatry Research*, 262, 246-253. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.040>
- Wang, Y., Guo, X., Wang, M., Kan, Y., Zhang, H., Zhao, H., Meilin, W., & Duan, H. (2022). Transcranial direct current stimulation of bilateral dorsolateral prefrontal cortex eliminates creativity impairment induced by acute stress. *International Journal of Psychophysiology*, 171, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.11.001>
- Weber, J., Angerer, P., & Apolinário-Hagen, J. (2022). Physiological reactions to acute stressors and subjective stress during daily life : A systematic review on ecological momentary assessment (EMA) studies. *PLoS ONE*, 17(7), e0271996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271996>
- Weber, M. A., Conlon, M. M., Stutt, H. R., Wendt, L., Eyck, P. T., & Narayanan, N. S. (2022). Quantifying the inverted U : A meta-analysis of prefrontal dopamine, D1-receptors, and working memory. *Behavioral neuroscience*, 136(3), 207-218. <https://doi.org/10.1037/bne0000512>
- Webster, M. J., Knable, M. B., O'Grady, J., Orthmann, J., & Weickert, C. S. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 7(9), 985-994. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001139>
- Webster Marketon, J. I., & Glaser, R. (2008). Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology*, 252(1-2), 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.09.006>
- Wiegand, A., Blickle, A., Brückmann, C., Weller, S., Nieratschker, V., & Plewnia, C. (2021). Dynamic DNA Methylation Changes in the COMT Gene Promoter Region in Response to Mental Stress and Its

- Modulation by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biomolecules*, 11(11), 1726. <https://doi.org/10.3390/biom11111726>
- Wiegand, A., Nieratschker, V., & Plewnia, C. (2016). Genetic Modulation of Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00651>
- Wischnewski, M., Mantell, K. E., & Opitz, A. (2021). Identifying regions in prefrontal cortex related to working memory improvement : A novel meta-analytic method using electric field modeling. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 130, 147-161. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.017>
- Woodham, R. D., Rimmer, R. M., Young, A. H., & Fu, C. H. Y. (2022). Adjunctive home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depression with real-time remote supervision : An open-label, single-arm feasibility study with long term outcomes. *Journal of Psychiatric Research*, 153, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.026>
- Woods, A., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P., Brunoni, A., Celnik, P., Cohen, L., Fregni, F., Herrmann, C., Kappenman, E., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031-1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Woods, A. J., Bryant, V., Sacchetti, D., Gervits, F., & Hamilton, R. (2015). Effects of electrode drift in transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*, 8(3), 515-519. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.007>
- Wu, J., Han, M., He, Y., Xie, X., Song, J., & Geng, X. (2021). The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for young individuals with high-level perceived stress : Study protocol for a randomized sham-controlled trial. *Trials*, 22, 365. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05308-3>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia : Methodology and Effect Sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472-485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Wynn, J. K., Clayson, P. E., Green, M. F., Jimenez, A., Lee, J., Reavis, E. A., & Horan, W. P. (2023). Neurophysiological indices of face processing in people with psychosis and their siblings : An event-related potential study. *The European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.16034>
- Wysokiński, A. (2023). Tolerability and Safety of 219 transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) 2.0 mA Sessions in Adults with Schizophrenia. *PSYCHIATRIA DANUBINA*, 35(1), 33-37. <https://doi.org/10.24869/psyd.2023.33>
- Xiang, X., Cho, J., Sun, Y., & Wang, X. (2022). Childhood adversity and cognitive impairment in later life. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.935254>
- Xu, F., & Xian, Z. (2023). Study investigating executive function in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *PLOS ONE*, 18(4), e0285034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285034>
- Xu, Y., Day, T. A., & Buller, K. M. (1999). The central amygdala modulates hypothalamic–pituitary–adrenal axis responses to systemic interleukin-1 β administration. *Neuroscience*, 94(1), 175-183. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00311-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00311-5)
- Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell’olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the Onset of Psychosis : The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964-971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Yurtsever, T., Streit, F., Foo, J. C., Trifonova, S., Kumsta, R., Muller, C. P., Turner, J. D., Meyer, J., & Schote, A. B. (2019). Temporal dynamics of cortisol-associated changes in mRNA expression of glucocorticoid responsive genes FKBP5, GILZ, SDPR, PER1, PER2 and PER3 in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.033>

- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance : Combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience*, *12*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-2>
- Zagha, E., & McCormick, D. A. (2014). Neural control of brain state. *Current Opinion in Neurobiology*, *29*, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.010>
- Zago, S., Priori, A., Ferrucci, R., & Lorusso, L. (2021). Historical Aspects of Transcranial Electric Stimulation. In A. R. Brunoni, M. A. Nitsche, & C. K. Loo (Éds.), *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders : Clinical Principles and Management* (p. 3-19). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76136-3_1
- Zänkert, S., Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2020). Effect of sugar administration on cortisol responses to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *115*, 104607. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104607>
- Zhang, J.-P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Efficacy and Safety of Individual Second-Generation vs First-Generation Antipsychotics in First Episode Psychosis : A Systematic Review and Meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *16*(6), 1205-1218. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001277>
- Zhao, X., Ding, J., Pan, H., Zhang, S., Pan, D., Yu, H., Ye, Z., & Hua, T. (2020). Anodal and cathodal tDCS modulate neural activity and selectively affect GABA and glutamate syntheses in the visual cortex of cats. *The Journal of Physiology*, *598*(17), 3727-3745. <https://doi.org/10.1113/JP279340>
- Zheng, F., Li, C., Zhang, D., Cui, D., Wang, Z., & Qiu, J. (2019). Study on the sub-regions volume of hippocampus and amygdala in schizophrenia. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *9*(6), 1025-1036. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.05.21>
- Zhu, X., & Grace, A. A. (2023). Sex- and exposure age-dependent effects of adolescent stress on ventral tegmental area dopamine system and its afferent regulators. *Molecular Psychiatry*, *28*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01820-3>
- Ziemann, U., & Siebner, H. R. (2015). Inter-subject and Inter-session Variability of Plasticity Induction by Non-invasive Brain Stimulation : Boon or Bane? *Brain Stimulation*, *8*(3), 662-663. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.409>
- Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., & Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders : A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *77*, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability : A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*(2), 103-126. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.86.2.103>