



Thèse

2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Dopamine et neuroinflammation dans la schizophrénie - Interprétation des résultats de l'imagerie PET de la protéine TSPO

Iliopoulou, Sotiria Maria

How to cite

ILIOPOULOU, Sotiria Maria. Dopamine et neuroinflammation dans la schizophrénie - Interprétation des résultats de l'imagerie PET de la protéine TSPO. Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:163975

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:163975>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:163975](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:163975)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Sotiria Maria ILIOPOULOU

originnaire de Grèce

Intitulée :

**Dopamine et neuroinflammation dans la schizophrénie -
Interprétation des résultats de l'imagerie PET de la protéine TSPO
(18kDa)**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 août 2022

Thèse n° 11130

Cem Gabay

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Check-liste pour le dépôt des thèses de doctorat

Nom , Prénom : ILIOPOULOU, Sotiria Maria	
Titre de la thèse : Dopamine et neuroinflammation dans la schizophrénie - Interprétation des résultats de l'imagerie PET de la protéine TSPO (18kDa)	
Nom du Directeur de thèse avec titre professoral	Prof. Stefan Kaiser
Nom du Co-directeur (optionnel) avec titre académique (Privat-docent ou Chargé de cours)	Prof. Philippe Millet

Si la thèse de doctorat est basée sur un ou plusieurs articles, spécifiez les points suivants :

Article(s) publié(s) ou accepté(s) en 1 ^{er} auteur dans un journal à politique éditoriale (<i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i>)	oui ☒ non ☐
Ou :	
Article(s) soumis en 1 ^{er} auteur dans un journal à politique Editoriale (nom du journal)	oui ☐ non ☐
Introduction et discussion en français destinées à présenter le ou les articles de manière cohérente et à justifier la pertinence de leur choix	oui ☒ non ☐

Si la thèse de doctorat est basée sur un travail de master, spécifiez les points suivants :

La thèse est-elle un développement du mémoire de master ? Si oui, joindre un exemplaire du mémoire	oui ☐ non ☐
---	---

Page de garde en français	oui ☒ non ☐
Formulaire de résumé en français	oui ☒ non ☐
Rapport détaillé du directeur de thèse	oui ☒ non ☐
Version électronique du travail de thèse	oui ☒ non ☐

Le candidat certifie qu'il a pris connaissance de l'art 12 du règlement des thèses de doctorat concernant la fraude et le plagiat et que le manuscrit est conforme à ces directives.

Genève, le

16/06/2022

Signature du doctorant


Ilipooulou



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Formulaire à joindre aux exemplaires
de la thèse à remettre pour le dépôt légal

THESE

Informations indispensables à dactylographier

Nom et Prénom : ILIOPOULOU Sotiria Maria

Adresse : Hôpital de Psychiatrie de Belle-Idée, Chem. du Petit-Bel-Air 2, 1226 Thônex

Faculté : Médecine

Département (selon structures officielles) : Santé Mentale et
Psychiatrie

Directeur de thèse : Pr. S.Kaiser et Pr. Ph. Millet

Références bibliographiques :

Iliopoulou SM, Tsartsalis S, Kaiser S, Millet P, Tournier BB. Dopamine and Neuroinflammation in Schizophrenia - Interpreting the Findings from Translocator Protein (18kDa) PET Imaging. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021 Nov 18;17:3345-3357.

Résumé :

La schizophrénie est une maladie complexe dont la physiopathologie n'est pas encore entièrement comprise. Des preuves suggèrent que la neuroinflammation joue aussi un rôle dans la physiopathologie de la maladie. Des études récentes utilisant la tomographie par émission de positrons ciblant la protéine translocatrice de 18 kDa (TSPO) dans les cellules microgliales activées dans le but de mesurer la neuroinflammation chez les patients ont montré une diminution ou une absence d'augmentation de la liaison à la TSPO. La dopamine peut inhiber la neuroinflammation dans la microglie activée et les molécules pro-inflammatoires libérées par la microglie peuvent diminuer la transmission dopaminergique. Cela pourrait potentiellement expliquer les niveaux de neuroinflammation inchangés ou diminués dans le cerveau des patients par rapport à ceux des sujets sains. Cependant, d'autres études sont nécessaires, combinant la TSPO et l'imagerie dopaminergique, afin d'étudier l'association entre l'activation microgliale et la fonction du système dopaminergique.

Signature du doctorant :

Visa du directeur de thèse :



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique,
Fondamentale, ou Dentaire
Département de Psychiatrie
Service de Psychiatrie Adulte

Thèse préparée sous la direction du Professeur Stefan Kaiser et du
Professeur Philippe Millet

**Dopamine et neuroinflammation dans la
schizophrénie - Interprétation des résultats de
l'imagerie PET de la protéine TSPO (18kDa)**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Sotiria Maria ILIOPOULOU

de

Grèce

Thèse n° 11130

Genève

2022

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	2
A. Hypothèse dopaminergique de schizophrénie.....	2
B. Neuroinflammation, microglie et schizophrénie.....	3
I. La découverte de la protéine TSPO.....	4
II. Études d'imagerie PET- TSPO	4
III. Facteurs de confusion.....	6
IV. Considérations biologiques.....	7
C. Articulations entre la dopamine et la neuro-inflammation à travers de l'activité microgliale.....	8
I. Influence de la dopamine sur la neuro-inflammation.....	8
II. Influence des cytokines proinflammatoires sur l'activité dopaminergique.....	9
Objectifs.....	10
Article.....	10
Discussion.....	11
Bibliographie.....	12
Annexe : Texte intégral de l'article.....	18

INTRODUCTION

La présente thèse explore les interactions entre la dopamine et la neuro-inflammation afin d'expliquer les résultats des études d'imagerie de la protéine translocatrice de 18kDa (TSPO), considérée comme marqueur de l'activation microgliale, dans le cadre de la schizophrénie. Avant de se lancer dans le vif du sujet, il est préférable d'évoquer l'hypothèse dopaminergique et les données en faveur d'une participation de la neuro-inflammation dans le développement de la maladie. Ensuite, nous présentons les données provenant des études d'imagerie par tomographie par émission de positons (PET) ciblant la protéine TSPO, ainsi que leurs limitations méthodologiques et biologiques telles que retrouvées dans la littérature. Puis, nous présentons des données sur l'interaction entre la microglie, les cytokines au niveau cérébral et la dopamine. Cette introduction vise donc à fournir une vue de l'articulation entre le système dopaminergique et l'activité microgliale, afin de tenter d'interpréter les résultats des études cliniques sur l'imagerie de la protéine TSPO dans la schizophrénie.

A. Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

La première version de l'hypothèse dopaminergique a été cristallisée à la suite des observations concernant l'effet des médicaments antipsychotiques sur la psychose via le blocage des récepteurs de la dopamine (Matthysse 1973, Seeman and Lee 1975). En 1991, une version modifiée a été publiée par Davis et al., tenant compte de la spécificité régionale; il a été suggéré qu'un excès dopaminergique au niveau frontal pouvait entraîner une diminution de la dopamine au striatum (Davis, Kahn et al. 1991).

Depuis, un vaste corpus de données publiées a montré une augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine au niveau pré-synaptique du striatum, résultant à des niveaux élevés de dopamine dans la synapse chez les sujets à haut risque de psychose et au début des épisodes psychotiques (Howes, Montgomery et al. 2009, Howes, Bose et al. 2011). Diverses études et méta-analyses ont montré une élévation de la densité des récepteurs D2/3 du striatum, mais pas dans les régions extrastriales chez des patients schizophrènes. D'autre part, il existe des résultats hétérogènes concernant la surexpression des récepteurs D2 dans le striatum des souris transgéniques et la détérioration ou l'amélioration des déficits cognitifs et motivationnels, suggérant qu'il pourrait y avoir des voies de signalisation distinctes

des récepteurs D2 dans les régions du striatum avec des effets distincts sur le comportement (Olivetti, Balsam et al. 2019).

Les données probantes établissent un lien entre la dysrégulation dopaminergique régionale et les symptômes positifs, négatifs et cognitifs. Les symptômes positifs sont liés à une hyperactivité dopaminergique mésolimbique, tandis que les symptômes négatifs sont liés à une hypoactivité dopaminergique mésocorticale. L'augmentation de la capacité de libération de la dopamine et de la disponibilité des récepteurs D2 dans la région associative du striatum a démontré une corrélation positive avec les hallucinations, les idées délirantes et l'efficacité des antagonistes des récepteurs D2 (Kegeles 2006). Une réduction de l'activation du striatum ventral a été associée à l'apathie chez un échantillon indépendant de patients atteints de schizophrénie chronique, ainsi qu'à une diminution de la réponse à la récompense chez l'homme (Juckel, Schlagenhauf et al. 2006, Hartmann, Hager et al. 2015). Les récepteurs D1, présents principalement dans le cortex préfrontal dorsolatéral, ont été associés à des déficits de la mémoire de travail et à des symptômes cognitifs de la schizophrénie (Goldman-Rakic, Castner et al. 2004).

B. Un lien entre la neuroinflammation, la microglie et la schizophrénie

En plus de l'hypothèse dopaminergique qui prévaut depuis de nombreuses années, de plus en plus de données suggèrent que des processus neuroinflammatoires contribuent au développement de formes cliniques de schizophrénie ("the microglial hypothesis of schizophrenia" (Monji, Kato et al. 2009). Premièrement, des études post mortem ont montré des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum et le liquide céphalorachidien des patients schizophrènes, ainsi que des altérations de la morphologie et de la densité de la microglie dans des régions cérébrales connues pour contribuer à la symptomatologie de la schizophrénie (Dickerson, Stallings et al. 2016, Trépanier, Hopperton et al. 2016). Un volume plus grand du corps de la cellule microgliale et une diminution de leur sphéricité ainsi qu'une activation microgliale de la substance blanche ont été évoqués à titre d'exemple (Najjar and Pearlman 2015, De Picker, Victoriano et al. 2021).

Deuxièmement, des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 et 8 et la protéine C-réactive (CRP) ont été retrouvées dans des échantillons de sang provenant des personnes souffrant d'un trouble psychotique aigu, et cela indépendamment de la mise en place d'un traitement médicamenteux (De Picker, Ottoy et al. 2019, Steiner, Frodl et al. 2020). Certaines études démontrent qu'il en va de même pour des personnes à haut risque de développer un épisode psychotique (Misiak, Bartoli et al. 2021).

Troisièmement, des études d'association pangénomiques concernant la schizophrénie ont mis en évidence une association significative entre la maladie et certaines variations nucléotidiques (single nucleotide polymorphisms, SNP), comme la variation génétique dans la région d'histocompatibilité majeure du chromosome 6 qui encode les molécules impliquées dans l'immunité et l'inflammation (Ripke, O'Dushlaine et al. 2013, 2014).

Conformément à ces observations, certaines études ont trouvé une association significative entre l'administration des traitements anti-inflammatoires, tels que l'aspirine, les inhibiteurs de la COX-2 et la minocycline, et l'amélioration de la sévérité des symptômes de la schizophrénie (Sommer, van Westrhenen et al. 2014). Néanmoins, la globalité des résultats concernant l'efficacité de ces traitements est hétérogène. Il a ainsi été suggéré que les traitements ne peuvent être efficaces que dans des sous-groupes de sujets souffrant de schizophrénie, en accord avec l'hypothèse que les altérations immunitaires sont spécifiques à un sous-groupe de patients. A ce propos, les auteurs d'une étude de cohorte post-mortem récente ont mentionné que l'expression des marqueurs inflammatoires de la zone sous-épendymale a été élevée pour un sous-groupe appelé "groupe d'inflammation élevée" (North, Weissleder et al. 2021). Cela semble conforme aux conclusions de Boerrigter et al, qui ont examiné huit cytokines chez 97 patients atteints de schizophrénie et 87 témoins sains. Ils ont alors identifié deux biotypes d'inflammation (élevée versus inférieure), définis par des mesures d'expression génique de l'IL-1 β , de l'IL-6, de l'IL-8 et de l'IL-10, avec une inflammation plus élevée chez les patients que chez les témoins (Boerrigter, Weickert et al. 2017).

Initialement, il a été évoqué que l'activation microgliale se faisait soit envers un phénotype M1, qui favorise une réponse pro-inflammatoire, soit envers un phénotype M2, qui facilite une réponse anti-inflammatoire. Il faut toutefois souligner que certaines cytokines peuvent avoir des propriétés pro- et anti-inflammatoires (Cavaillon 2001). Ainsi, il a été ensuite suggéré qu'il existe une gamme d'états d'activation des cellules microgliales entre les phénotypes M1 à M2 et, en fonction du signal rencontré, le phénotype de la microglie activée se trouvera quelque part dans ce spectre (Biber, Owens et al. 2014).

I. La découverte de la protéine TSPO

Malgré la multitude de données existantes concernant les marqueurs pro-inflammatoires et les observations post-mortem, celles-ci ne représentent que des preuves indirectes en faveur de l'implication des processus neuro-inflammatoires dans la schizophrénie.

L'identification de la protéine TSPO comme un marqueur de l'activité microgliale, a permis la réalisation des études d'imagerie in vivo de la neuroinflammation chez les sujets souffrant d'une schizophrénie.

La protéine TSPO, précédemment connue sous le nom de récepteur périphérique des benzodiazépines, est une protéine transmembranaire de 18 kDa que l'on trouve principalement sur la membrane mitochondriale externe des tissus de synthèse des stéroïdes (Garnier, Boujrad et al. 1993, Culty, Li et al. 1999). Dans le cerveau, la TSPO s'exprime principalement dans les cellules gliales (microglie, oligodendrocytes, astrocytes, cellules épendymales), mais aussi dans les cellules périvasculaires et endothéliales (Chen and Guilarte 2008, Cosenza-Nashat, Zhao et al. 2009, Notter, Coughlin et al. 2018). Un ensemble de preuves a démontré que la TSPO est sur-exprimée dans les états neuroinflammatoires (Guilarte 2019, Werry, Bright et al. 2019), y compris la schizophrénie (Notter, Coughlin et al. 2018, Werry, Bright et al. 2019). Ainsi, il a été suggéré que la TSPO pourrait servir de biomarqueur de l'activation gliale (Vivash and O'Brien 2016, Beckers, Ory et al. 2018), permettant la réalisation des études d'imagerie par tomographie par émission de positons (PET) à l'aide de ligands ciblant cette protéine.

II. Études d'imagerie PET- TSPO

En 2008, Van Berckel et al. ont été les premiers à publier une étude PET in vivo pour mesurer l'activation microgliale en utilisant le radioligand PK11195 chez 10 patients atteints de schizophrénie débutante versus 10 sujets contrôles. Ils décrivent une augmentation du potentiel de liaison (Binding potential, BP) du radioligand à la matière grise des patients (van Berckel, Bossong et al. 2008). Peu après, Doorduyn et al. ont fait état d'une absence de différence significative du BP du même radioligand à la matière grise de 7 patients souffrant d'un épisode psychotique (dont 5 atteints de schizophrénie) par rapport aux volontaires sains (Doorduyn, de Vries et al. 2009). Il en est allé de même pour Van der Doef et al. et di Biase et al. (van der Doef, de Witte et al. 2016, Di Biase, Zalesky et al. 2017). En revanche, Holmes et al. ont trouvé une augmentation du BP dans le cortex préfrontal et dans le cortex cingulaire antérieur de 8 patients sous médication, mais pas chez les 8 patients non traités (Holmes, Hinz et al. 2016). Une méta-analyse de ces 5 études a été effectuée par Marques et al. (il s'agit d'une sous-analyse retrouvée dans cette étude), et montre une élévation significative du BP chez les patients avec un effet de taille de 0.35 (CI 0.01–0.7; $p = 0.046$) (Marques, Ashok et al. 2018).

Il faudrait à ce point-là noter que le PK11195 est un ligand de première génération avec une faible perméabilité au cerveau et une liaison élevée à des protéines plasmatiques non spécifiques, résultant à des images PET avec un faible rapport signal-bruit et une faible spécificité (Vivash and O'Brien 2016). Ces limitations ont motivé le développement des ligands dits de deuxième génération, tels que le [11C]-PBR28 et le [11C]-DPA713, avec un meilleur rapport signal-bruit et une meilleure spécificité pour la TSPO. Néanmoins, l'affinité de ces

ligands dépend de la présence du polymorphisme rs6971 dans l'exon 4 du gène de la protéine translocatrice. Chez les sujets homozygotes pour ce polymorphisme, l'affinité des ligands pour la TSPO est faible. Pour cette raison, un génotypage des participants aux études in vivo est effectué dans la plupart de cas, et les sujets homozygotes sont exclus pour éviter que les résultats sous-estiment la liaison des ligands à la TSPO (Turkheimer, Rizzo et al. 2015).

A ce jour, nous avons identifié huit études in vivo utilisant des ligands de deuxième génération. Une étude a inclus des patients chez qui le diagnostic de schizophrénie a été posé les 5 dernières années (Coughlin, Wang et al. 2016), trois études ont inclus des patients souffrant d'un premier épisode psychotique (Collste, Forsberg et al. 2016, Hafizi, Tseng et al. 2017, Laurikainen, Vuorela et al. 2020) et quatre études ont inclus des sujets atteints de "schizophrénie chronique" (Takano, Arakawa et al. 2010, Kenk, Selvanathan et al. 2015, Bloomfield, Selvaraj et al. 2016, Ottoy, De Picker et al. 2018). Mise à part l'étude de Takano et al. où la mesure BP a été utilisé pour quantifier la liaison du ligand à la TSPO, les autres études ont utilisé comme mesure le volume de distribution (VT). La méta-analyse de Marques et al. n'a par ailleurs pas montré une différence significative de la liaison des ligands à la TSPO entre les deux groupes, suggérant que les résultats peuvent être différents en fonction de la mesure de quantification utilisée (Marques, Ashok et al. 2018). La méta-analyse la plus récente a même trouvé une diminution de la TSPO au cortex frontal et temporal et à l'hippocampe des patients par rapport aux sujets contrôles (Plavén-Sigray, Matheson et al. 2021).

En somme, quatorze ans après la publication de premières études PET in vivo qui ont démontré une augmentation de la TSPO chez les patients, les résultats récents, obtenus avec des ligands de deuxième génération et des mesures de quantification différentes, sont bien moins enthousiastes et suscitent beaucoup de discussion. Même si à première vue les résultats des essais cliniques mesurant la neuro-inflammation chez les sujets schizophrènes parlent d'une diminution ou l'absence d'une augmentation des niveaux de TSPO chez les patients par rapport aux témoins, suggérer l'absence de mécanismes inflammatoires dans la schizophrénie serait une simplification excessive. En plus des limitations méthodologiques, des facteurs de confusion et des considérations biologiques ont été élaborés dans la littérature dans le cadre de l'interprétation de ces résultats.

III. Facteurs de confusion

Au moins en partie, des facteurs de confusion comme le tabagisme, l'administration concomitante des antipsychotiques ou l'âge pourraient exercer une influence sur les résultats susmentionnés.

Concernant le tabagisme, il a été trouvé que des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine sont exprimés par la microglie. Des interactions entre la microglie et la nicotine sont étayées par

des données indirectes provenant d'études animales et in vitro. La nicotine peut jouer un rôle neuroprotecteur lors de l'activation microgliale dans la neuroinflammation induite par la thrombine à titre d'exemple. D'autre part, l'exposition néonatale à la nicotine et à la cigarette semble dérégler l'activation des microglies et l'expression génétique associée à la neuroinflammation dans les modèles murins (Younes-Rapozo, Moura et al. 2015, Zelikoff, Parmalee et al. 2018). L'un des essais récents de la TSPO utilisant un radioligand de première génération n'a pas montré d'association significative entre la consommation de tabac ou de cannabis et la liaison du [11C]PK11195 dans toutes les régions du cerveau (van der Doef, de Witte et al. 2016). Brody et al. (Brody, Hubert et al. 2017) ont examiné l'effet du tabagisme sur la fixation du [11C]DAA1106 chez les sujets sans antécédent de maladie psychiatrique. Les résultats ont montré que chez les fumeurs de cigarettes le radiotraceur se lie moins à la TSPO que chez les non-fumeurs. Toutefois, l'étude a présenté plusieurs limites, comme la petite taille de l'échantillon. Compte tenu de la rareté des données qui examinent directement l'effet du tabagisme sur la neuroinflammation in vivo, d'autres études sont nécessaires pour tirer des conclusions solides.

Concernant les antipsychotiques, les données précliniques suggèrent qu'ils peuvent inhiber la neuroinflammation en atténuant l'activité microgliale (Bian, Kato et al. 2008, Kato, Monji et al. 2011); les effets inverses ont été observés dans une étude animale in vivo après un traitement antipsychotique chronique d'halopéridol et d'olanzapine (Cotel, Lenartowicz et al. 2015). Une méta-analyse récente des données individuelles des participants de cinq essais cliniques PET-TSPO a montré peu ou pas de preuve de différence dans la fixation des ligands chez les sujets médicamenteusement par rapport aux témoins; ces résultats peuvent indiquer que le traitement antipsychotique ne modifiera probablement pas la liaison avec les traceurs de la TSPO (Plaven-Sigray, Matheson et al. 2018). Concernant l'âge, les données sont hétérogènes. Certaines études n'ont trouvé aucune corrélation significative entre la liaison du traceur et l'âge des patients ou leur âge au début de la maladie (Coughlin, Wang et al. 2016). D'autres, ont trouvé un effet statistiquement significatif de l'âge sur la liaison du [11C]DAA1106 dans le cortex occipital, temporal latéral, pariétal, temporal médial et frontal médial chez les patients atteints de schizophrénie chronique, mais pas chez les témoins (Takano, Arakawa et al. 2010). Bloomfield et al. ont également constaté une corrélation significative entre l'âge et la liaison au [11C]PBR28 chez les patients atteints de schizophrénie chronique (Bloomfield, Selvaraj et al. 2016).

IV. Considérations biologiques

En plus des facteurs de confusion à prendre en considération dans l'interprétation des résultats des études PET-TSPO, diverses hypothèses biologiques ont également été formulées afin d'expliquer ces résultats hétérogènes.

Premièrement, la réduction des taux de TSPO chez les patients schizophrènes pourrait refléter un dysfonctionnement mitochondrial dans ce groupe de patients, comme une diminution du nombre de mitochondries ou une alternance du nombre de sites de liaison de TSPO (Somerville, Conley et al. 2011, Manji, Kato et al. 2012). Deuxièmement, des données indirectes en dehors du domaine de la recherche sur la schizophrénie ont montré que les signaux pro-inflammatoires systémiques peuvent réduire les niveaux de TSPO dans le cerveau, suggérant l'existence de mécanismes compensatoires pour atténuer la neuro-inflammation en réponse à des stimuli inflammatoires systématiques (Forsberg, Cervenka et al. 2017). Une étude sur un modèle d'infection de souris réalisée par Notter et al. a démontré une réduction de la liaison au TSPO dans le cortex préfrontal, malgré des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires (Notter, Coughlin et al. 2018).

Troisièmement, il a été suggéré que les ligands de la TSPO ont eux-mêmes la capacité de moduler l'activation de la microglie. Tel a été le cas dans une étude animale in vitro, où les ligands de la TSPO ont inhibé l'activation microgliale et astrocytaire qui avait été induite via des récepteurs Toll-like (Lee, Nam et al. 2016).

En outre, les études concernant l'expression de la TSPO sur la microglie M1 n'ont pas été concluantes. L'expression de l'ARNm de la TSPO dans la microglie in vitro chez les rongeurs a augmenté après une stimulation pro-inflammatoire, mais on n'a observé qu'une légère augmentation des niveaux de la protéine (Pozzo, Tremolanti et al. 2019). Une étude in vitro a montré que chez l'homme, l'expression de la TSPO n'augmentait pas lors de l'activation pro-inflammatoire de la microglie (Owen, Narayan et al. 2017). En revanche, l'expression de la TSPO a diminué au cours de l'activation anti-inflammatoire de la microglie (M2) dans un modèle d'hypoxie cérébrale chez des souris (Zhou, Ji et al. 2020).

C. Articulations entre la dopamine et la neuro-inflammation à travers l'activité microgliale

En ce qui concerne l'interprétation biologique des résultats des études PET-TSPO, l'interaction complexe entre la dopamine et la neuroinflammation n'a pas encore été exploré à notre connaissance.

In vitro, la microglie peut exprimer cinq récepteurs de dopamine (D1 à D5) suivant l'espèce. Différentes populations de la microglie peuvent exprimer différents récepteurs de la dopamine et présenter des réponses différentes à la dopamine selon leur phénotype d'activation. Par exemple, la microglie M1 (ou pro-inflammatoire) libère des cytokines pro-inflammatoires (telles

que le facteur de nécrose tumorale alpha TNF- α , l'interleukine (IL)-1 β et IL-12) et de l'oxyde nitrique inducible (iNOS) en réponse à dopamine. En revanche, la microglie M2 (ou anti-inflammatoire) libère des cytokines anti-inflammatoires (telles que l'IL-10 et le transforming growth factor beta TGF β).

I. Influence de la dopamine sur la neuroinflammation

Que cela soit sur des tranches du cerveau de rats ou de souris ou aux cultures in vitro, il a été observé que la microglie comme les astrocytes expriment des récepteurs dopaminergiques D1-like (D2R, D3R, D4R) ou D2-like (D1R, D5R) (Farber, Pannasch et al. 2005). Plus précisément, cette étude a suggéré que les cellules microgliales réagissent aux ligands spécifiques D1R et D2R par une activation et une migration accrue. Une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum à la suite d'injections de cocaïne chez les souris a été suivie par une activation temporaire de la microglie, agissant via les récepteurs D2R dans une étude in vivo (Lewitus, Konefal et al. 2016). En revanche, la stimulation dopaminergique chronique a diminué la production d'oxyde nitrique aux microglies activés par le LPS (Wang, Chen et al. 2019). Des études animales sur la maladie de Parkinson ont montré que la régulation positive des récepteurs D1 était associée à une atténuation de l'activation microgliale dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Singh, Mishra et al. 2018).

Dans l'ensemble, il est possible que des niveaux élevés de dopamine puissent inhiber l'activation supplémentaire de la microglie via certains récepteurs dopaminergiques. Cette atténuation de l'activation pro-inflammatoire de la microglie médiée par la dopamine serait en accord avec l'absence de différence entre la liaison des ligands à la TSPO au striatum des patients et celle des sujets contrôles dans les études précédemment mentionnées.

II. Influence des cytokines pro-inflammatoires sur l'activité dopaminergique

Concernant la synthèse de la dopamine, il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires activent la biosynthèse et l'utilisation oxydative du 5,6,7,8-tétrahydrobioptérin (BH4), un cofacteur impliqué dans la synthèse de la dopamine, de la sérotonine et de l'oxyde nitrique. En outre, la libération accrue de glutamate sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires peut accroître les effets du stress oxydatif sur le BH4 et la synthèse de dopamine selon des études in vitro (Guillemin 2012). Chez les sujets atteints de schizophrénie, des niveaux diminués de BH4 ont été retrouvés dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien (Okusaga 2014). Une étude chez des souris génétiquement modifiés avec des taux de BH4

diminués, a trouvé que ces derniers présentaient des symptômes d'allure schizophrénique (Yang, Lee et al. 2006).

Concernant le transport de la dopamine, une étude des cellules entérochromaffines chez le rat a trouvé que l'interleukine 1 et le TNF ont été associés à une diminution de l'expression du transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2), qui transporte la dopamine depuis le cytosol cellulaire jusqu'aux vésicules synaptiques, et/ou une augmentation de la recapture de dopamine via le transporteur de dopamine (DAT) (Guillot, Richardson et al. 2008). Par conséquent, une augmentation de la dopamine dans le cytosol a été observée. Ceci a été également le cas dans une étude des sujets souffrant d'hépatite C, chez qui l'administration des interférons a été accompagnée d'une augmentation de la recapture de dopamine au striatum ventral durant une tâche de récompense (Capuron, Pagnoni et al. 2012).

Concernant la transmission dopaminergique, les données sont encore moins nombreuses. Une diminution de la liaison au récepteur D2 (mais pas au DAT) et une diminution de la libération de la dopamine ont été observées dans le striatum des huit singes rhésus, après quatre semaines d'administration périphérique d'interféron-alpha (Felger, Mun et al. 2013). Une étude récente a montré que les interactions entre le récepteur microglial du complément C3 et la protéine du complément C3 sont associées à l'activation immunitaire et à la régulation négative des récepteurs D1 dans le noyau accumbens chez des rats mâles adolescents (Kopec, Smith et al. 2018).

Dans l'ensemble, il est possible que les cytokines proinflammatoires puissent altérer la synthèse de la dopamine, déclencher un stress oxydatif dans les neurones en augmentant les niveaux de dopamine intracellulaire et altérer la fonction des récepteurs de la dopamine. Cette diminution de la libération de dopamine peut entraîner une diminution de l'inhibition microgliale induite par la dopamine, comme il a été mentionné au paragraphe précédent. En ce qui concerne le rôle de la TSPO sur la microglie activée où elle s'exprime, celui reste à établir, mais certaines études ont suggéré qu'il favorise la polarisation microgliale anti-inflammatoire.

OBJECTIFS

La diminution ou l'absence d'élévation de la liaison des radioligands à la TSPO chez les patients versus les sujets contrôles des études cliniques jusqu'à présent, ne semble pas suffisamment expliquée par les considérations méthodologiques et biologiques susmentionnées. A travers la réalisation d'une revue de la littérature, la présente thèse a visé à synthétiser les interactions entre la dopamine et la neuro-inflammation et à investiguer si elles peuvent en partie expliquer, du moins théoriquement, les résultats des études cliniques in vivo PET-TSPO chez des sujets atteints de schizophrénie. Bien que plusieurs

études aient parlé de la présence des récepteurs dopaminergiques sur la cellule microgliale, les données de la littérature autour des éventuelles interactions entre l'activité dopaminergique, l'activation microgliale et l'expression (et par extension l'imagerie) de la TSPO sont limitées et hétérogènes.

ARTICLE

Iliopoulou SM, Tsartsalis S, Kaiser S, Millet P, Tournier BB. Dopamine and Neuroinflammation in Schizophrenia - Interpreting the Findings from Translocator Protein (18kDa) PET Imaging. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Nov 18;17:3345-3357. doi: 10.2147/NDT.S334027. PMID: 34819729; PMCID: PMC8608287.

L'article intégral se trouve en annexe.

DISCUSSION

Dans cette revue, nous avons présenté les données d'imagerie PET in vivo de la TSPO comme reflet de l'activation microgliale. Outre les limitations méthodologiques et les hypothèses biologiques résumées dans la littérature, nous avons proposé un nouveau cadre théorique dans lequel la dopamine peut inhiber l'activation microgliale résultant aux niveaux de TSPO inchangés ou diminués décrits dans les études PET-TSPO chez les patients schizophrènes. L'idée serait de ne pas en déduire l'absence d'activation microgliale dans la schizophrénie, étant donné les nombreuses données en faveur des processus neuro-inflammatoires dans le développement de la maladie, mais plutôt de tenter de concilier l'hypothèse dopaminergique et l'hypothèse microgliale de cette pathologie.

En regardant les données d'imagerie de la TSPO et de dopamine, nous avons constaté que la diminution régionale des niveaux de TSPO pourrait être en partie expliquée par une éventuelle inhibition microgliale induite par la dopamine au striatum et au thalamus, où des niveaux élevés de dopamine sont retrouvés dans la schizophrénie. Néanmoins, ceci ne semble pas être le cas pour les autres régions cérébrales. Au cortex préfrontal, où une diminution de la libération de la dopamine est retrouvée chez les sujets atteints de schizophrénie, la liaison des ligands à la TSPO était diminuée par rapport aux témoins (Rao, Northoff et al. 2019). Il en va de même pour le cortex frontal et temporal, où la libération de la dopamine est diminuée tout comme la liaison à la TSPO (Slifstein, van de Giessen et al. 2015). Il faudrait à ce point-là noter que la libération de la dopamine dans le cas de la schizophrénie n'est pas entièrement cartographiée.

Aux niveaux des récepteurs, une liaison accrue ou inchangée aux D2/3R au striatum est retrouvée chez les patients sans médication (Kegeles, Abi-Dargham et al. 2010). Cependant,

il n'est pas possible d'effectuer des associations entre la liaison aux D2/3R et l'activation microgliale médiée par ces récepteurs au niveau régional. Ceci car les études ne précisent pas si et dans quelle mesure les modifications de liaison aux récepteurs de la dopamine concernent la microglie. De plus, le D2R existe dans un état actif et inactif et l'augmentation du premier n'est pas nécessairement associée à une augmentation de la liaison totale aux récepteurs chez les patients (Kubota, Nagashima et al. 2017). Enfin, il a été suggéré que les antipsychotiques pourraient augmenter le D2R actif dans le striatum. La présente revue met en évidence un manque important d'études investiguant les altérations des récepteurs concernant la microglie et aussi les niveaux de dopamine dans certaines régions du cerveau des patients.

Des études sur des rongeurs ont montré que l'inhibition de l'activation microgliale avec l'ocycline diminue la gliose et la liaison de TSPO (Wolf, Brackhan et al. 2020). Une diminution de l'activation microgliale semble être le cas après 12 semaines d'administration de minocycline par voie orale chez des patients souffrant de lésions cérébrales (Scott, Zetterberg et al. 2018). Une étude récente a montré que la liaison à la TSPO restait inchangée chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur chronique après administration de minocycline (Attwells, Setiawan et al. 2021).

Une limitation majeure de notre hypothèse est que les fonctions de la dopamine sur la microglie et inversement n'ont pas encore été établies par des études chez l'homme dans le cas précis de la schizophrénie. La majorité des données que nous mentionnons sont des données provenant des études in vitro chez l'animal ou des études sur d'autres pathologies. Nous disposons de peu ou pas de données sur les altérations des récepteurs de la dopamine ou leur statut d'activation à chaque région d'intérêt dans la schizophrénie, et sur comment ou si les récepteurs de la dopamine sur la microglie sont influencés. Hélas, nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur les interactions entre la neuro-inflammation et le transport et la transmission dopaminergique dans le cas de la schizophrénie.

Des recherches futures sont nécessaires pour tester notre hypothèse, combinant la TSPO et l'imagerie de la dopamine pour explorer l'association entre l'activation microgliale et les niveaux de dopamine région cérébrale par région cérébrale, idéalement quantifiant les récepteurs de la dopamine microgliale en même temps. La clarification de ces mécanismes améliorera à la fois notre savoir sur le comment la microglie réagit aux niveaux de dopamine modifiés chez les sujets souffrant de schizophrénie et si elle est affectée par la dysrégulation des récepteurs dopaminergiques dans la schizophrénie.

BIBLIOGRAPHIE

- (2014). "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci." Nature **511**(7510): 421-427.
- Attwells, S., E. Setiawan, P. M. Rusjan, C. Xu, S. J. Kish, N. Vasdev, S. Houle, A. Santhirakumar and J. H. Meyer (2021). "A double-blind placebo-controlled trial of minocycline on translocator protein distribution volume in treatment-resistant major depressive disorder." Transl Psychiatry **11**(1): 334.
- Beckers, L., D. Ory, I. Geric, L. Declercq, M. Koole, M. Kassiou, G. Bormans and M. Baes (2018). "Increased Expression of Translocator Protein (TSPO) Marks Pro-inflammatory Microglia but Does Not Predict Neurodegeneration." Mol Imaging Biol **20**(1): 94-102.
- Bian, Q., T. Kato, A. Monji, S. Hashioka, Y. Mizoguchi, H. Horikawa and S. Kanba (2008). "The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(1): 42-48.
- Biber, K., T. Owens and E. Boddeke (2014). "What is microglia neurotoxicity (Not)?" Glia **62**(6): 841-854.
- Bloomfield, P. S., S. Selvaraj, M. Veronese, G. Rizzo, A. Bertoldo, D. R. Owen, M. A. Bloomfield, I. Bonoldi, N. Kalk, F. Turkheimer, P. McGuire, V. de Paola and O. D. Howes (2016). "Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study." Am J Psychiatry **173**(1): 44-52.
- Boerrigter, D., T. W. Weickert, R. Lenroot, M. O'Donnell, C. Galletly, D. Liu, M. Burgess, R. Cadiz, I. Jacomb, V. S. Catts, S. G. Fillman and C. S. Weickert (2017). "Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder." J Neuroinflammation **14**(1): 188.
- Brody, A. L., R. Hubert, R. Enoki, L. Y. Garcia, M. S. Mamoun, K. Okita, E. D. London, E. L. Nurmi, L. C. Seaman and M. A. Mandelkern (2017). "Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [(11)C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study." Neuropsychopharmacology **42**(8): 1630-1639.
- Capuron, L., G. Pagnoni, D. F. Drake, B. J. Woolwine, J. R. Spivey, R. J. Crowe, J. R. Votaw, M. M. Goodman and A. H. Miller (2012). "Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration." Arch Gen Psychiatry **69**(10): 1044-1053.
- Cavaillon, J. M. (2001). "Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality." Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) **47**(4): 695-702.
- Chen, M. K. and T. R. Guilarte (2008). "Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair." Pharmacol Ther **118**(1): 1-17.
- Collste, K., A. Forsberg, A. Varrone, N. Amini, S. Aeinehband, I. Yakushev, C. Halldin, L. Farde and S. Cervenka (2016). "Test-retest reproducibility of [(11)C]PBR28 binding to TSPO in healthy control subjects." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**(1): 173-183.
- Cosenza-Nashat, M., M. L. Zhao, H. S. Suh, J. Morgan, R. Natividad, S. Morgello and S. C. Lee (2009). "Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain." Neuropathol Appl Neurobiol **35**(3): 306-328.
- Cotel, M. C., E. M. Lenartowicz, S. Natesan, M. M. Modo, J. D. Cooper, S. C. Williams, S. Kapur and A. C. Vernon (2015). "Microglial activation in the rat brain following chronic antipsychotic treatment at clinically relevant doses." Eur Neuropsychopharmacol **25**(11): 2098-2107.
- Coughlin, J. M., Y. Wang, E. B. Ambinder, R. E. Ward, I. Minn, M. Vranesic, P. K. Kim, C. N. Ford, C. Higgs, L. N. Hayes, D. J. Schretlen, R. F. Dannals, M. Kassiou, A. Sawa and M. G. Pomper (2016). "In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma." Transl Psychiatry **6**: e777.

Culty, M., H. Li, N. Boujrad, H. Amri, B. Vidic, J. M. Bernassau, J. L. Reversat and V. Papadopoulos (1999). "In vitro studies on the role of the peripheral-type benzodiazepine receptor in steroidogenesis." J Steroid Biochem Mol Biol **69**(1-6): 123-130.

Davis, K. L., R. S. Kahn, G. Ko and M. Davidson (1991). "Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization." Am J Psychiatry **148**(11): 1474-1486.

De Picker, L., J. Ottoy, J. Verhaeghe, S. Deleye, L. Wyffels, E. Fransen, L. Kosten, B. Sabbe, V. Coppens, M. Timmers, P. de Boer, L. Van Nueten, K. Op De Beeck, H. Oberacher, F. Vanhoenacker, S. Ceyssens, S. Stroobants, S. Staelens and M. Morrens (2019). "State-associated changes in longitudinal [(18)F]-PBR111 TSPO PET imaging of psychosis patients: Evidence for the accelerated ageing hypothesis?" Brain Behav Immun **77**: 46-54.

De Picker, L. J., G. M. Victoriano, R. Richards, A. J. Gorvett, S. Lyons, G. R. Buckland, T. Tofani, J. L. Norman, D. S. Chatelet, J. A. R. Nicoll and D. Boche (2021). "Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode: A human post-mortem study." Brain Behav Immun **97**: 319-327.

Di Biase, M. A., A. Zalesky, G. O'Keefe, L. Laskaris, B. T. Baune, C. S. Weickert, J. Olver, P. D. McGorry, G. P. Amminger, B. Nelson, A. M. Scott, I. Hickie, R. Banati, F. Turkheimer, M. Yaqub, I. P. Everall, C. Pantelis and V. Cropley (2017). "PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia." Transl Psychiatry **7**(8): e1225.

Dickerson, F., C. Stallings, A. Origoni, J. Schroeder, E. Katsafanas, L. Schweinfurth, C. Savage, S. Khushalani and R. Yolken (2016). "Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia." Schizophr Bull **42**(1): 134-141.

Doorduyn, J., E. F. de Vries, A. T. Willemsen, J. C. de Groot, R. A. Dierckx and H. C. Klein (2009). "Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study." J Nucl Med **50**(11): 1801-1807.

Farber, K., U. Pannasch and H. Kettenmann (2005). "Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells." Mol Cell Neurosci **29**(1): 128-138.

Felger, J. C., J. Mun, H. L. Kimmel, J. A. Nye, D. F. Drake, C. R. Hernandez, A. A. Freeman, D. B. Rye, M. M. Goodman, L. L. Howell and A. H. Miller (2013). "Chronic interferon-alpha decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates." Neuropsychopharmacology **38**(11): 2179-2187.

Forsberg, A., S. Cervenka, M. Jonsson Fagerlund, L. S. Rasmussen, H. Zetterberg, H. Erlandsson Harris, P. Stridh, E. Christensson, A. Granstrom, A. Schening, K. Dymmel, N. Knave, N. Terrando, M. Maze, J. Borg, A. Varrone, C. Halldin, K. Blennow, L. Farde and L. I. Eriksson (2017). "The immune response of the human brain to abdominal surgery." Ann Neurol **81**(4): 572-582.

Garnier, M., N. Boujrad, B. O. Oke, A. S. Brown, J. Riond, P. Ferrara, M. Shoyab, C. A. Suarez-Quian and V. Papadopoulos (1993). "Diazepam binding inhibitor is a paracrine/autocrine regulator of Leydig cell proliferation and steroidogenesis: action via peripheral-type benzodiazepine receptor and independent mechanisms." Endocrinology **132**(1): 444-458.

Goldman-Rakic, P. S., S. A. Castner, T. H. Svensson, L. J. Siever and G. V. Williams (2004). "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction." Psychopharmacology (Berl) **174**(1): 3-16.

Guilarte, T. R. (2019). "TSPO in diverse CNS pathologies and psychiatric disease: A critical review and a way forward." Pharmacol Ther **194**: 44-58.

Guillemin, G. J. (2012). "Quinolinic acid: neurotoxicity." Febs j **279**(8): 1355.

Guillot, T. S., J. R. Richardson, M. Z. Wang, Y. J. Li, T. N. Taylor, B. J. Ciliax, O. Zachrisson, A. Mercer and G. W. Miller (2008). "PACAP38 increases vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression and attenuates methamphetamine toxicity." Neuropeptides **42**(4): 423-434.

Hafizi, S., H. H. Tseng, N. Rao, T. Selvanathan, M. Kenk, R. P. Bazinet, I. Suridjan, A. A. Wilson, J. H. Meyer, G. Remington, S. Houle, P. M. Rusjan and R. Mizrahi (2017). "Imaging

Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [(18)F]FEPPA." Am J Psychiatry **174**(2): 118-124.

Hartmann, M. N., O. M. Hager, A. V. Reimann, J. R. Chumbley, M. Kirschner, E. Seifritz, P. N. Tobler and S. Kaiser (2015). "Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort." Schizophr Bull **41**(2): 503-512.

Holmes, S. E., R. Hinz, R. J. Drake, C. J. Gregory, S. Conen, J. C. Matthews, J. M. Anton-Rodriguez, A. Gerhard and P. S. Talbot (2016). "In vivo imaging of brain microglial activity in antipsychotic-free and medicated schizophrenia: a [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography study." Mol Psychiatry **21**(12): 1672-1679.

Howes, O., S. Bose, F. Turkheimer, I. Valli, A. Egerton, D. Stahl, L. Valmaggia, P. Allen, R. Murray and P. McGuire (2011). "Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study." Mol Psychiatry **16**(9): 885-886.

Howes, O. D., A. J. Montgomery, M. C. Asselin, R. M. Murray, I. Valli, P. Tabraham, E. Bramon-Bosch, L. Valmaggia, L. Johns, M. Broome, P. K. McGuire and P. M. Grasby (2009). "Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **66**(1): 13-20.

Juckel, G., F. Schlagenhauf, M. Koslowski, T. Wustenberg, A. Villringer, B. Knutson, J. Wrase and A. Heinz (2006). "Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia." Neuroimage **29**(2): 409-416.

Kato, T. A., A. Monji, Y. Mizoguchi, S. Hashioka, H. Horikawa, Y. Seki, M. Kasai, H. Utsumi and S. Kanba (2011). "Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia?" Mini Rev Med Chem **11**(7): 565-574.

Kegeles, L. F., William & Gil, Roberto (2006). "Schizophrenia is associated with increased synaptic dopamine in associative rather than limbic regions of the striatum: Implications for mechanisms of action of antipsychotic drugs." J Nucl Med. **47**(139P).

Kegeles, L. S., A. Abi-Dargham, W. G. Frankle, R. Gil, T. B. Cooper, M. Slifstein, D. R. Hwang, Y. Huang, S. N. Haber and M. Laruelle (2010). "Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **67**(3): 231-239.

Kenk, M., T. Selvanathan, N. Rao, I. Suridjan, P. Rusjan, G. Remington, J. H. Meyer, A. A. Wilson, S. Houle and R. Mizrahi (2015). "Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [18F]-FEPPA." Schizophr Bull **41**(1): 85-93.

Kopeck, A. M., C. J. Smith, N. R. Ayre, S. C. Sweat and S. D. Bilbo (2018). "Microglial dopamine receptor elimination defines sex-specific nucleus accumbens development and social behavior in adolescent rats." Nat Commun **9**(1): 3769.

Kubota, M., T. Nagashima, H. Takano, F. Kodaka, H. Fujiwara, K. Takahata, S. Moriguchi, Y. Kimura, M. Higuchi, Y. Okubo, H. Takahashi, H. Ito and T. Suhara (2017). "Affinity States of Striatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia." Int J Neuropsychopharmacol **20**(11): 928-935.

Laurikainen, H., A. Vuorela, A. Toivonen, L. Reinert-Hartwall, K. Trontti, M. Lindgren, J. Keinänen, T. Mäntylä, J. Paju, T. Ilonen, R. L. Armio, M. Walta, J. Tuisku, S. Helin, P. Marjamäki, I. Hovatta, S. Therman, O. Vaarala, O. Linnaranta, T. Kieseppä, R. K. R. Salokangas, J. Honkanen, J. Hietala and J. Suvisaari (2020). "Elevated serum chemokine CCL22 levels in first-episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function." Transl Psychiatry **10**(1): 94.

Lee, J. W., H. Nam and S. W. Yu (2016). "Systematic Analysis of Translocator Protein 18 kDa (TSPO) Ligands on Toll-like Receptors-mediated Pro-inflammatory Responses in Microglia and Astrocytes." Exp Neurol **25**(5): 262-268.

Lewitus, G. M., S. C. Konefal, A. D. Greenhalgh, H. Pribyl, K. Augereau and D. Stellwagen (2016). "Microglial TNF- α Suppresses Cocaine-Induced Plasticity and Behavioral Sensitization." Neuron **90**(3): 483-491.

Manji, H., T. Kato, N. A. Di Prospero, S. Ness, M. F. Beal, M. Krams and G. Chen (2012). "Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders." Nat Rev Neurosci **13**(5): 293-307.

Marques, T. R., A. H. Ashok, T. Pillinger, M. Veronese, F. E. Turkheimer, P. Dazzan, I. E. C. Sommer and O. D. Howes (2018). "Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies." Psychol Med: 1-11.

Matthysse, S. (1973). "Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia?" Fed Proc **32**(2): 200-205.

Misiak, B., F. Bartoli, G. Carrà, B. Stańczykiewicz, A. Gładka, D. Frydecka, J. Samochowiec, K. Jarosz, T. Hadryś and B. J. Miller (2021). "Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis." Psychoneuroendocrinology **127**: 105200.

Monji, A., T. Kato and S. Kanba (2009). "Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia." Psychiatry Clin Neurosci **63**(3): 257-265.

Najjar, S. and D. M. Pearlman (2015). "Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review." Schizophr Res **161**(1): 102-112.

North, H. F., C. Weissleder, J. M. Fullerton, R. Sager, M. J. Webster and C. S. Weickert (2021). "A schizophrenia subgroup with elevated inflammation displays reduced microglia, increased peripheral immune cell and altered neurogenesis marker gene expression in the subependymal zone." Translational Psychiatry **11**(1): 635.

Notter, T., J. M. Coughlin, T. Gschwind, U. Weber-Stadlbauer, Y. Wang, M. Kassiou, A. C. Vernon, D. Benke, M. G. Pomper, A. Sawa and U. Meyer (2018). "Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia." Mol Psychiatry **23**(2): 323-334.

Okusaga, O. O. (2014). "6R-l-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (BH4): a potential treatment for all symptom domains of schizophrenia." Med Hypotheses **82**(3): 395-397.

Olivetti, P. R., P. D. Balsam, E. H. Simpson and C. Kellendonk (2019). "Emerging roles of striatal dopamine D2 receptors in motivated behaviour: Implications for psychiatric disorders." Basic Clin Pharmacol Toxicol.

Ottoy, J., L. De Picker, J. Verhaeghe, S. Deleye, L. Wyffels, L. Kosten, B. Sabbe, V. Coppens, M. Timmers, L. van Nueten, S. Ceyssens, S. Stroobants, M. Morrens and S. Staelens (2018). "(18)F-PBR111 PET Imaging in Healthy Controls and Schizophrenia: Test-Retest Reproducibility and Quantification of Neuroinflammation." J Nucl Med **59**(8): 1267-1274.

Owen, D. R., N. Narayan, L. Wells, L. Healy, E. Smyth, E. A. Rabiner, D. Galloway, J. B. Williams, J. Lehr, H. Mandhair, L. A. Peferoen, P. C. Taylor, S. Amor, J. P. Antel, P. M. Matthews and C. S. Moore (2017). "Pro-inflammatory activation of primary microglia and macrophages increases 18 kDa translocator protein expression in rodents but not humans." J Cereb Blood Flow Metab **37**(8): 2679-2690.

Plaven-Sigray, P., G. J. Matheson, K. Collste, A. H. Ashok, J. M. Coughlin, O. D. Howes, R. Mizrahi, M. G. Pomper, P. Rusjan, M. Veronese, Y. Wang and S. Cervenka (2018). "Positron Emission Tomography Studies of the Glial Cell Marker Translocator Protein in Patients With Psychosis: A Meta-analysis Using Individual Participant Data." Biol Psychiatry **84**(6): 433-442.

Plavén-Sigray, P., G. J. Matheson, J. M. Coughlin, S. Hafizi, H. Laurikainen, J. Ottoy, L. De Picker, P. Rusjan, J. Hietala, O. D. Howes, R. Mizrahi, M. Morrens, M. G. Pomper and S. Cervenka (2021). "Meta-analysis of the Glial Marker TSPO in Psychosis Revisited: Reconciling Inconclusive Findings of Patient-Control Differences." Biol Psychiatry **89**(3): e5-e8.

Pozzo, E. D., C. Tremolanti, B. Costa, C. Giacomelli, V. M. Milenkovic, S. Bader, C. H. Wetzel, R. Rupprecht, S. Taliani, F. D. Settimo and C. Martini (2019). "Microglial Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Phenotypes Are Modulated by Translocator Protein Activation." Int J Mol Sci **20**(18).

Rao, N., G. Northoff, A. Tagore, P. Rusjan, M. Kenk, A. Wilson, S. Houle, A. Strafella, G. Remington and R. Mizrahi (2019). "Impaired Prefrontal Cortical Dopamine Release in Schizophrenia During a Cognitive Task: A [11C]FLB 457 Positron Emission Tomography Study." Schizophr Bull **45**(3): 670-679.

Ripke, S., C. O'Dushlaine, K. Chambert, J. L. Moran, A. K. Kähler, S. Akterin, S. E. Bergen, A. L. Collins, J. J. Crowley, M. Fromer, Y. Kim, S. H. Lee, P. K. Magnusson, N. Sanchez, E.

A. Stahl, S. Williams, N. R. Wray, K. Xia, F. Bettella, A. D. Borglum, B. K. Bulik-Sullivan, P. Cormican, N. Craddock, C. de Leeuw, N. Durmishi, M. Gill, V. Golimbet, M. L. Hamshire, P. Holmans, D. M. Hougaard, K. S. Kendler, K. Lin, D. W. Morris, O. Mors, P. B. Mortensen, B. M. Neale, F. A. O'Neill, M. J. Owen, M. P. Milovancevic, D. Posthuma, J. Powell, A. L. Richards, B. P. Riley, D. Ruderfer, D. Rujescu, E. Sigurdsson, T. Silagadze, A. B. Smit, H. Stefansson, S. Steinberg, J. Suvisaari, S. Tosato, M. Verhage, J. T. Walters, D. F. Levinson, P. V. Gejman, K. S. Kendler, C. Laurent, B. J. Mowry, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, A. E. Pulver, B. P. Riley, S. G. Schwab, D. B. Wildenauer, F. Dudbridge, P. Holmans, J. Shi, M. Albus, M. Alexander, D. Campion, D. Cohen, D. Dikeos, J. Duan, P. Eichhammer, S. Godard, M. Hansen, F. B. Lerer, K. Y. Liang, W. Maier, J. Mallet, D. A. Nertney, G. Nestadt, N. Norton, F. A. O'Neill, G. N. Papadimitriou, R. Ribble, A. R. Sanders, J. M. Silverman, D. Walsh, N. M. Williams, B. Wormley, M. J. Arranz, S. Bakker, S. Bender, E. Bramon, D. Collier, B. Crespo-Facorro, J. Hall, C. Iyegbe, A. Jablensky, R. S. Kahn, L. Kalaydjieva, S. Lawrie, C. M. Lewis, K. Lin, D. H. Linszen, I. Mata, A. McIntosh, R. M. Murray, R. A. Ophoff, J. Powell, D. Rujescu, J. Van Os, M. Walshe, M. Weisbrod, D. Wiersma, P. Donnelly, I. Barroso, J. M. Blackwell, E. Bramon, M. A. Brown, J. P. Casas, A. P. Corvin, P. Deloukas, A. Duncanson, J. Jankowski, H. S. Markus, C. G. Mathew, C. N. Palmer, R. Plomin, A. Rautanen, S. J. Sawcer, R. C. Trembath, A. C. Viswanathan, N. W. Wood, C. C. Spencer, G. Band, C. Bellenguez, C. Freeman, G. Hellenthal, E. Giannoulatou, M. Pirinen, R. D. Pearson, A. Strange, Z. Su, D. Vukcevic, P. Donnelly, C. Langford, S. E. Hunt, S. Eddins, R. Gwilliam, H. Blackburn, S. J. Bumpstead, S. Dronov, M. Gillman, E. Gray, N. Hammond, A. Jayakumar, O. T. McCann, J. Liddle, S. C. Potter, R. Ravindrarajah, M. Ricketts, A. Tashakkori-Ghanbaria, M. J. Waller, P. Weston, S. Widaa, P. Whittaker, I. Barroso, P. Deloukas, C. G. Mathew, J. M. Blackwell, M. A. Brown, A. P. Corvin, M. I. McCarthy, C. C. Spencer, E. Bramon, A. P. Corvin, M. C. O'Donovan, K. Stefansson, E. Scolnick, S. Purcell, S. A. McCarroll, P. Sklar, C. M. Hultman and P. F. Sullivan (2013). "Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia." *Nat Genet* **45**(10): 1150-1159.

Scott, G., H. Zetterberg, A. Jolly, J. H. Cole, S. De Simoni, P. O. Jenkins, C. Feeney, D. R. Owen, A. Lingford-Hughes, O. Howes, M. C. Patel, A. P. Goldstone, R. N. Gunn, K. Blennow, P. M. Matthews and D. J. Sharp (2018). "Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration." *Brain* **141**(2): 459-471.

Seeman, P. and T. Lee (1975). "Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons." *Science* **188**(4194): 1217-1219.

Singh, S., A. Mishra, N. Srivastava, R. Shukla and S. Shukla (2018). "Acetyl-L-Carnitine via Upregulating Dopamine D1 Receptor and Attenuating Microglial Activation Prevents Neuronal Loss and Improves Memory Functions in Parkinsonian Rats." *Mol Neurobiol* **55**(1): 583-602.

Slifstein, M., E. van de Giessen, J. Van Snellenberg, J. L. Thompson, R. Narendran, R. Gil, E. Hackett, R. Girgis, N. Ojeil, H. Moore, D. D'Souza, R. T. Malison, Y. Huang, K. Lim, N. Nabulsi, R. E. Carson, J. A. Lieberman and A. Abi-Dargham (2015). "Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study." *JAMA Psychiatry* **72**(4): 316-324.

Somerville, S. M., R. R. Conley and R. C. Roberts (2011). "Mitochondria in the striatum of subjects with schizophrenia." *World J Biol Psychiatry* **12**(1): 48-56.

Sommer, I. E., R. van Westrhenen, M. J. Begemann, L. D. de Witte, S. Leucht and R. S. Kahn (2014). "Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update." *Schizophr Bull* **40**(1): 181-191.

Steiner, J., T. Frodl, K. Schiltz, H. Dobrowolny, R. Jacobs, B. S. Fernandes, P. C. Guest, G. Meyer-Lotz, K. Borucki, S. Bahn, B. Bogerts, P. Falkai and H. G. Bernstein (2020). "Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment." *Schizophr Bull* **46**(2): 363-373.

Takano, A., R. Arakawa, H. Ito, A. Tateno, H. Takahashi, R. Matsumoto, Y. Okubo and T. Suhara (2010). "Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [¹¹C]DAA1106." *Int J Neuropsychopharmacol* **13**(7): 943-950.

Trépanier, M. O., K. E. Hopperton, R. Mizrahi, N. Mechawar and R. P. Bazinet (2016). "Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review." Molecular Psychiatry **21**(8): 1009-1026.

Turkheimer, F. E., G. Rizzo, P. S. Bloomfield, O. Howes, P. Zanotti-Fregonara, A. Bertoldo and M. Veronese (2015). "The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography." Biochem Soc Trans **43**(4): 586-592.

van Berckel, B. N., M. G. Bossong, R. Boellaard, R. Kloet, A. Schuitmaker, E. Caspers, G. Luurtsema, A. D. Windhorst, W. Cahn, A. A. Lammertsma and R. S. Kahn (2008). "Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study." Biol Psychiatry **64**(9): 820-822.

van der Doef, T. F., L. D. de Witte, A. L. Sutherland, E. Jobse, M. Yaqub, R. Boellaard, L. de Haan, J. Eriksson, A. A. Lammertsma, R. S. Kahn and B. N. van Berckel (2016). "In vivo (R)-[(11)C]PK11195 PET imaging of 18kDa translocator protein in recent onset psychosis." NPJ Schizophr **2**: 16031.

Vivash, L. and T. J. O'Brien (2016). "Imaging Microglial Activation with TSPO PET: Lighting Up Neurologic Diseases?" J Nucl Med **57**(2): 165-168.

Wang, B., T. Chen, G. Li, Y. Jia, J. Wang, L. Xue and Y. Chen (2019). "Dopamine Alters Lipopolysaccharide-Induced Nitric Oxide Production in Microglial Cells via Activation of D1-Like Receptors." Neurochem Res **44**(4): 947-958.

Werry, E. L., F. M. Bright, O. Pigué, L. M. Ittner, G. M. Halliday, J. R. Hodges, M. C. Kiernan, C. T. Loy, J. J. Kril and M. Kassiou (2019). "Recent Developments in TSPO PET Imaging as A Biomarker of Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders." Int J Mol Sci **20**(13).

Wolf, B. J., M. Brackhan, P. Bascuñana, I. Leiter, B. L. N. Langer, T. L. Ross, J. P. Bankstahl and M. Bankstahl (2020). "TSPO PET Identifies Different Anti-inflammatory Minocycline Treatment Response in Two Rodent Models of Epileptogenesis." Neurotherapeutics **17**(3): 1228-1238.

Yang, S., Y. J. Lee, J. M. Kim, S. Park, J. Peris, P. Laipis, Y. S. Park, J. H. Chung and S. P. Oh (2006). "A murine model for human sepiapterin-reductase deficiency." Am J Hum Genet **78**(4): 575-587.

Younes-Rapozo, V., E. G. Moura, A. C. Manhaes, C. R. Pinheiro, J. C. Carvalho, P. C. Barradas, E. de Oliveira and P. C. Lisboa (2015). "Neonatal Nicotine Exposure Leads to Hypothalamic Gliosis in Adult Overweight Rats." J Neuroendocrinol **27**(12): 887-898.

Zelikoff, J. T., N. L. Parmalee, K. Corbett, T. Gordon, C. B. Klein and M. Aschner (2018). "Microglia Activation and Gene Expression Alteration of Neurotrophins in the Hippocampus Following Early-Life Exposure to E-Cigarette Aerosols in a Murine Model." Toxicol Sci **162**(1): 276-286.

Zhou, D., L. Ji and Y. Chen (2020). "TSPO Modulates IL-4-Induced Microglia/Macrophage M2 Polarization via PPAR-γ Pathway." J Mol Neurosci **70**(4): 542-549.

Dopamine and Neuroinflammation in Schizophrenia – Interpreting the Findings from Translocator Protein (18kDa) PET Imaging

Sotiria Maria Iliopoulou¹
Stergios Tsartsalis²
Stefan Kaiser^{1,2}
Philippe Millet^{1,2}
Benjamin B Tournier^{1,2}

¹Adult Psychiatry Division, Department of Psychiatry, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, 1225, Switzerland; ²Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, 1204, Switzerland

Abstract: Schizophrenia is a complex disease whose pathophysiology is not yet fully understood. In addition to the long prevailing dopaminergic hypothesis, the evidence suggests that neuroinflammation plays a role in the pathophysiology of the disease. Recent studies using positron emission tomography (PET) that target a 18kDa translocator protein (TSPO) in activated microglial cells in an attempt to measure neuroinflammation in patients have shown a decrease or a lack of an increase in TSPO binding. Many biological and methodological considerations have been formulated to explain these findings. Although dopamine has been described as an immunomodulatory molecule, its potential role in neuroinflammation has not been explored in the aforementioned studies. In this review, we discuss the interactions between dopamine and neuroinflammation in psychotic states. Dopamine may inhibit neuroinflammation in activated microglia. Proinflammatory molecules released from microglia may decrease dopaminergic transmission. This could potentially explain why the levels of neuroinflammation in the brain of patients with schizophrenia seem to be unchanged or decreased compared to those in healthy subjects. However, most data are indirect and are derived from animal studies or from studies performed outside the field of schizophrenia. Further studies are needed to combine TSPO and dopamine imaging to study the association between microglial activation and dopamine system function.

Keywords: microglia, inflammation, biomarker, neuroimaging, PET, translocator protein

Introduction

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder characterized by positive, negative and cognitive symptoms. The etiology of the disease is not clearly understood. Disturbances in several neurotransmitter pathways, various inflammatory mechanisms, environmental risk factors and genetic components have been suggested to be among the underlying mechanisms.¹

The dopaminergic hypothesis has been the most prevailing theory about the pathophysiology of the illness. It associates symptoms of schizophrenia with frontal hypodopaminergia and striatal hyperdopaminergia.² In addition to its function as a neurotransmitter, dopamine also acts on dopamine receptors on human and rodent microglia, as well as on peripheral immune cells.^{3–5} Interestingly, dopamine seems to modulate microglial activation state, their motility and their phagocytic activity, possibly exercising a recently reviewed immunomodulatory role in several affections.^{6,7}

An increasing body of evidence suggests that inflammatory processes in the central nervous system (CNS) contribute to the development of schizophrenia,

Correspondence: Sotiria Maria Iliopoulou
Rue de Lausanne 20bis, 1225 Chêne
Bourg, Geneva, Switzerland
Tel +41766897182
Fax +41223054599
Email soil@hcuge.ch

mainly via proinflammatory cytokines, glial and peripheral immune cells.⁸ Firstly, elevated levels of proinflammatory cytokines have been found in the serum and cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia.^{9,10} Although penetration into the CNS of peripheral pro-inflammatory molecules is limited because of the blood-brain barrier, there is evidence of a certain level of permeability between the CNS and the periphery.¹¹ Secondly, postmortem studies have demonstrated elevated levels of pro-inflammatory markers and microglial density in the brains of patients with schizophrenia, but the results have been heterogeneous.^{12–14} Supporting the hypothesis of glial activation, a transcriptional profiling study recently demonstrated the over-expression of genes linked to the inflammatory response in the cortex, hippocampus and striatum in schizophrenia.¹⁵ Thirdly, a meta-analysis of clinical trials showed that anti-inflammatory drugs may alleviate psychotic symptoms and cognitive deficits, although the sample sizes in the original studies were small.¹⁶

In recent years, the study of neuroinflammation in schizophrenia has become possible with the use of positron emission tomography (PET) and the development of radiotracers that target the 18 kDa translocator protein (TSPO). TSPO is overexpressed in activated microglial cells and astrocytes, and it has been suggested that it reflects inflammation in the brain.^{17–19} However, recent in vivo studies have shown decreased or similar levels of TSPO in patients with first-episode or chronic schizophrenia as compared to controls.¹⁹

In this review, we explore the role of dopamine on microglial activation and TSPO binding in schizophrenia, after reviewing the results of in vivo PET randomized controlled trials using second-generation TSPO radioligands as a biomarker of microglial activation. We thus examine whether a dopamine-induced microglial modulation could be a possible explanation for the decreased/unaltered TSPO levels shown in these studies, in addition to their methodological and biological limitations that have been discussed so far.

Search Strategy

Concerning the review of the in vivo findings on TSPO binding in schizophrenia, the PubMed database was searched with the following keywords:

((Positron Emission Tomography OR PET) AND (schizophrenia OR schizophreniform OR psychosis)) AND

(microglia* OR microglia* activation OR TSPO OR Translocator protein OR peripheral benzodiazepine receptor)

up to 30 September 2021. The research yielded 112 results. We identified three meta-analysis and thirteen in vivo imaging studies which are discussed below.

Concerning the review of the interactions between neuroinflammation and the dopaminergic system, PubMed was searched using the following keywords: (dopamine[Text Word] OR “dopamine synthesis” OR BH4 OR tetrahydrobiopterin OR “dopamine transporter” OR VMAT OR “dopamine receptor”) AND (microglia [Text Word] OR cytokines[Text Word] OR pro inflammatory[Text Word] OR neuroinflammation OR TSPO) which yielded 2878 results (Microglia AND TSPO) with 464 results (Dopamine AND TSPO AND Microglia) with 12 results and (schizophrenia OR schizophreniform OR psychosis) AND (imaging OR PET OR SPECT) AND (dopamine OR receptor) with 2598 results. Sixty-four studies were included to represent the heterogeneous results of every query. Thirty-seven out of 64 were selected among the results of the search algorithms, and 27 out of 64 were used as support/evidence of the pathways or theories mentioned in this review. Given the scarcity of human in vivo studies in schizophrenia patients, we also mentioned representative findings from in vitro and animal studies as well as studies out of the field of schizophrenia research.

TSPO Binding Alterations in Patients with Schizophrenia Overview of the Meta-Analytic Findings

The three recent meta-analysis of the literature identified thirteen in vivo imaging PET TSPO studies with approximately 200 subjects suffering from early or chronic schizophrenia-spectrum disorders.^{20–22}

In the study of Marques et al, two separate meta-analysis were conducted depending on the measure used to quantify TSPO tracing in total grey matter.²² All but one study used the first-generation radioligand [11C]-PK11195, which has a high nonspecific binding and lipophilicity, characteristics that limit the accuracy of its quantification.²³ Several parameters are used to measure the density of radiotracer receptors and quantify the tracer distribution, such as the binding potential (BP), distribution volume ratio (DVR) and total volume of distribution (VT). A significant elevation of TSPO binding potential (BP) in patients was found across all studies ($g = 0.31$,

Confidence Intervals CI: 0.02–0.6) with moderate heterogeneity ($I^2 = 58\%$).^{24–28} A sensitivity analysis restricted to the five studies using PK11195 found a similar effect size of 0.35 (CI: 0.01–0.7). The only study using the second-generation ligand [11C]-DAA1106 found no difference in patients versus controls but was not identified as an outlier in the funnel plot.²⁹ No difference in results was observed when adjusting for publication bias.

The authors found no difference in TSPO VT between patients and controls.^{30–35} The majority of the studies in this meta-analysis used second-generation radioligands, which presents considerably less nonspecific binding than [11C]-PK11195 and has an increased signal-to-noise ratio. This ligand thus has an increased potential to detect more subtle alterations in TSPO binding. Heterogeneity was found to be moderate to high ($I^2 = 53\%$).

Plavén-Sigra et al conducted an individual participant data meta-analysis of second-generation radioligand studies using VT in three regions of interest (frontal and temporal lobe and hippocampus) as the outcome measure.²⁰ These results were recently extended to include two additional datasets.²¹ Using Bayesian model comparison, a reduction in VT in all three regions in patients versus controls was found (estimated standardized difference in VT in patients versus controls: –0.42 (CI: –0.74, –0.08) in the frontal cortex, –0.38 (CI: –0.73, –0.04) in the temporal cortex and –0.52 (CI: –0.84, –0.21) in the hippocampus). Heterogeneity was low with an I^2 found less than 15% in all analyses.

Overall, both Plavén-Sigra et al and Marques et al do not observe an increase in VT in patients with schizophrenia compared to controls. While Plavén-Sigra et al found decreased levels of TSPO in patients versus controls, Marques et al did not observe a significant difference between groups. Some possible explanations for the different results between the two studies have been mentioned by Plavén-Sigra et al: the authors included one more in vivo study showing lower levels in VT without regional specificity between 13 patients suffering from a first psychotic episode versus 15 controls.³⁶ They also excluded two patients out of fourteen in the study of Bloomfield et al, due to lack of controls with the same TSPO genotype, and they did not include the second-generation study by Takano et al that did not control for TSPO genotype for this very reason.²⁰ This study was included in the meta-analysis by Marques et al.²² Finally, they identified an overlap of fourteen control subjects in Kenk et al and Hafizi et al, assigning these subjects to

Hafizi et al data set, as to best match the patient group.²⁰ Methodologically, Plavén-Sigra et al estimated the effect sizes using individual patient data, which permitted them to control for potential confounding effects, such as age, sex, or medication, rather than using aggregate data as did Marques et al.³⁷

Limitations of TSPO Measurement Accuracy

Possible confounders such as age, gender and duration of illness have been recently discussed by De Picker et al.³⁸ Gender and duration of illness were not found to account for differences in TSPO in patients versus controls in the meta-analysis by Plavén-Sigra et al as mentioned above. Most studies found no difference in TSPO levels in patients suffering from recent-onset or chronic schizophrenia versus those in healthy controls.^{29–33,35,39} The meta-analysis of Plavén-Sigra et al found no age-by-group interaction effect on VT in the examined regions.²¹ However, a recent retrospective multicenter study found positive correlations between age and TSPO V_T in the frontal and temporal cortex of 140 healthy subjects with a positive correlation between V_T and age in all regions in male subjects.⁴⁰ The same study found a significant negative correlation of BMI with tracer binding but came with several limitations such as heterogeneity in demographic participants' data and the unknown smoking status of several subjects.⁴⁰

As far as smoking is concerned, two trials controlled for smoking, and no correlation was found.^{28,32} Given the scarcity of data directly examining the effect of smoking on neuroinflammation in vivo, further research is needed to make robust conclusions.

As far as antipsychotics are concerned, preclinical evidence suggests that antipsychotic medication may alter neuroinflammatory reactions by attenuating microglial activity.^{41–43} The meta-analysis by Plavén-Sigra et al showed no changes in radioligand binding in medicated subjects versus controls.²⁰ The inverse effects have been observed in an in vivo rodent study after chronic antipsychotic treatment with haloperidol and olanzapine at high doses.⁴⁴

The parameters used to measure the density of radio-tracer receptors have each their own strengths and weaknesses, and the selection of a specific measure may alter the results of TSPO studies. For example, the systematic review of Marques et al reported a significant elevation in tracer

binding in trials using BP as the outcome measure; this was not the case with VT.²² The methodological differences of TSPO quantification have been explored in the literature, but their description is out of the scope of this study.⁴⁵

As far as radioligands are concerned, Conen et al published a large dataset using PK11195, showing no difference in BP TSPO levels in the anterior cingulate gyrus between recent onset or chronic schizophrenia patients versus their age-matched controls, likely reflecting that this methodology is not sensitive to detect subtle differences in TSPO.⁴⁶ This lack of reduction may be dependent not only on the tracer properties but also on the poor reliability of the outcome measures used, as noted in the previous paragraph.^{47,48} Second-generation radioligands are considered to display inter- and within-subject variability.⁴⁹ Interindividual variations in binding affinity have been found to be associated with a single nucleotide polymorphism (rs6971) in TSPO, resulting in the existence of apparent “low-affinity binders”, “high-affinity binders” and “mixed-affinity binders” when second-generation radioligand are used. Low-affinity binders present no measurable TSPO radiotracer binding and are currently routinely excluded from PET studies.^{50,51} While the majority of trials account for this polymorphism, one out of the eight second-generation tracer trials did not, suggesting that the results may underestimate tracer binding if low-affinity binders are included in the study.²⁹ For this very reason, this study was not included in the meta-analysis of Plavén-Sigra et al; hence, this limitation does not apply for this meta-analysis. The effect of genotype rs6971 in the TSPO gene was studied in two separate sub-analysis of the five studies using the VT method that accounted for genotyping in the meta-analysis of Marques et al.^{22,31–35} The authors showed significant group differences in mixed-affinity binders (effect size -0.56 , CI -1.08 , -0.04), but not in high-affinity binder group.

Biological Explanations for Decreased TSPO Levels in Schizophrenia

It has been implied that alterations in TSPO binding may not be directly correlated with glial cell activation markers.⁵² An infection-mediated schizophrenia mouse model study by Notter et al demonstrated reduced TSPO binding in the prefrontal cortex of symptomatic female mice and a lack of association between microglial morphology and TSPO expression.⁵³ Another in vitro animal study found that TSPO ligands inhibit toll-like receptor (TRL)-activated microglia

and astrocytes.⁵⁴ Furthermore, studies concerning TSPO expression in M1 microglia have been inconclusive. In in vitro rodent microglia, mRNA TSPO expression was increased after pro-inflammatory stimulation, but only a slight increase on protein levels was observed.⁵⁵ Similar findings stem from a recent study.⁵⁶ On the other hand, an in vitro study showed that TSPO expression did not increase in primary human microglia upon pro-inflammatory activation contrary to rodent microglia.⁵⁷ TSPO expression decreased during anti-inflammatory M2 microglial polarization in a mice model of brain hypoxia.⁵⁸

Moreover, reduced TSPO levels in schizophrenia patients could reflect mitochondrial dysfunction in this patient group, including a decrease in the number of mitochondria or the alternation of the number of TSPO binding sites.^{59–61}

Indirect data outside the field of schizophrenia research have shown that systemic proinflammatory signals may reduce TSPO levels in the brain, suggesting the existence of compensatory mechanisms to attenuate neuroinflammation or processes unrelated to the activation of glial cells.⁶² Increased levels of peripheral proinflammatory cytokines have been shown to exist along with the downregulation of TSPO in the prefrontal cortex in a schizophrenia mouse model, and this occurred without an elevation in local cytokine expression, which might be explained by the anti-inflammatory role of TSPO.^{53,63,64} Animal and human models have suggested that TSPO immunoreactivity is also found in vascular endothelial cells, which may play a role in modifying TSPO levels in the brain, as proposed in a schizophrenia animal model.^{53,65}

Recent studies on Alzheimer’s disease suggest that not every microglial subtype expresses TSPO.^{66–68} Some studies failed to show the upregulation in TSPO mRNA in human activated microglia ex vivo, but the results were heterogeneous and not specific to schizophrenia.^{69,70}

The aforementioned considerations strengthen the hypothesis that the conceptualization of TSPO alterations as indicators of neuroinflammatory status is not straightforward.

Reciprocal Interactions Between Neuroinflammation and the Dopaminergic System Overview

In terms of the biological interpretation of the findings on PET-TSPO binding, the complex interaction between dopamine and neuroinflammation has received little attention so far. In vitro, microglia can express five dopamine

receptors (D1 to D5) depending on the species.^{4,71} Different microglia populations may express different dopamine receptors and exhibit different responses to dopamine according to their activation phenotype.^{72,73} For example, M1 or pro-inflammatory microglia produce proinflammatory cytokines (such as tumor necrosis factor α , interleukin (IL)-1 β and IL-12) and high levels of inducible nitric oxide (iNOS) in response to dopamine. On the other hand, M2 or anti-inflammatory microglia express anti-inflammatory cytokines (such as IL-10 and Transforming growth factor beta TGF β).⁷⁴

Influence of Dopamine on Neuroinflammation

In vitro evidence suggests that dopamine decreases lipopolysaccharide (LPS)-induced nitric oxide (NO) release, but not TNF- α and IL-6, via D1-like (D1DR) and D2-like dopamine receptors (D2DR).^{71,75,76} It has been shown that in LPS-treated microglia, the stimulation of D1DR and D2DR inhibits the activity of the local renin-angiotensin system in the brain, leading to the suppression of the pro-inflammatory AT1/NADPH-oxidase/superoxide axis, a major intermediate in oxidative stress pathways.⁷⁷ A possible mechanism proposed is the downregulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) (Figure 1).^{73,78,79} It has also been reported that D1/2DR in microglial cells inhibits the NLRP3 inflammasome and interleukin-1 beta in an in vitro mouse model of intracerebral hemorrhage.⁷⁶ Indirectly, astrocytic D2DR has also been shown to inhibit microglial pro-inflammatory activation through the production of α B-crystallin in astrocytes.⁸⁰

Findings outside of the field of schizophrenia research are in line with the aforementioned data. In Parkinson's disease, animal studies have shown that acetyl-L-carnitine-induced upregulation of D1 receptors, attenuating microglial activation in the prefrontal cortex and hippocampus.⁸¹ Genetic deficiency of the D3 receptor has been found to inhibit neuroinflammatory pathways in a murine model of Parkinson's disease (PD).^{82,83} De novo synthesized D2 receptors on microglia inhibit astrogliosis and neuroinflammation after ischemic stroke.⁸⁴ Conversely, an increase of dopamine release in the striatum after cocaine injections in mice temporarily increased TNF- α mRNA and protein levels in microglia by acting on their D2 receptors in an in vivo study about addiction.⁸⁵

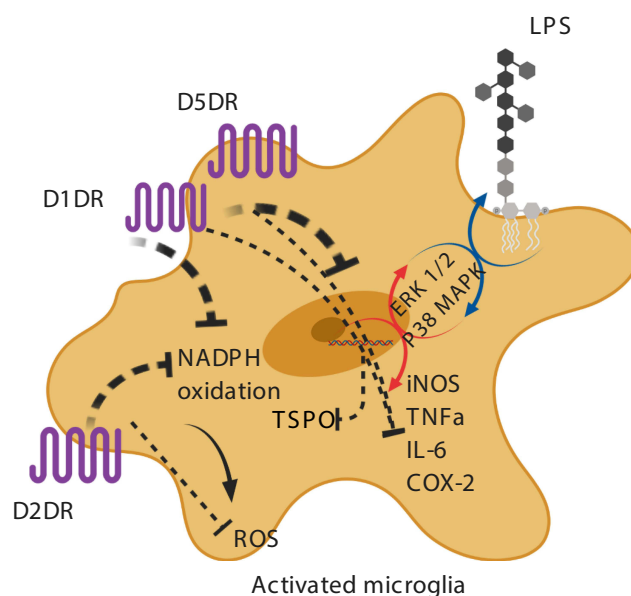


Figure 1 Activation of dopamine receptors on microglia and microglial inhibition. **Notes:** In LPS-treated microglia, it has been shown that dopamine inhibits the AT1/NADPHoxidase/superoxide axis and the synthesis of NO and pro-inflammatory cytokines. Dopamine-induced downregulation of ERK 1/2 and p38MAPK activity has been suggested as a potential mechanism. Created with BioRender.com.

Abbreviations: LPS, lipopolysaccharide; D1DR, D1 dopamine receptor; D2DR, D2 dopamine receptor; D5DR, D5 dopamine receptor; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ERK, extracellular signal-regulated kinase; p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinase; iNOS, inducible nitric oxide synthase; TNF α , tumor necrosis factor α ; IL-6, interleukin-6; COX-2, cyclooxygenase-2; ROS, reactive oxygen species; TSPO, translocator protein; dotted line, inhibition; circular arrow, uninhibited pathway; colorful arrow, uninhibited pathway. Image created with biorender.com.

Overall, high levels of dopamine may inhibit microglial activation by acting on their D1 and D2 dopaminergic receptors.

Microglial Modulation by Dopamine and PET-TSPO Findings

Dopamine synthesis and release has been shown to be increased in the striatum of patients with schizophrenia. Therefore, the dopamine-mediated attenuation of pro-inflammatory microglial activity could account at least in part for the absence of statistically significant differences in TSPO binding in the striatum of patients versus controls.^{29,33,86} The lack of increase in TSPO binding in the thalamus of patients, where an excess innervation of dopaminergic terminals was initially suspected in post-mortem findings, could also be in line with dopamine-induced microglial inhibition.^{29,35,46,87}

In contrast, in the prefrontal cortex and other extra-striatal areas decreased dopamine release has been suggested.⁸⁸ Concerning the frontal cortex, Kenk et al did not show an increase in TSPO binding, while Plaven-Sigay et al found decreased TSPO binding.^{88,89} As far as

other extra-striatal regions are concerned, the meta-analysis of Plaven-Sigray showed a decrease in TSPO binding in temporal cortex and hippocampus where dopamine synthesis and release has been shown to be decreased.⁸⁹ Controversially, preliminary findings of a recent cross-sectional in vivo study found a TSPO over-expression in the hippocampus in a subset of participants, which included antipsychotic-free schizophrenia patients and subjects at clinical high risk of psychosis.⁹⁰ However, authors did not provide data about dopamine release or D1/2DR in the hippocampus per se but suggest another potential mechanism explaining the potential neuroinflammation in this region.⁹⁰

Outside of the field of schizophrenia research, the reduction of microglial activation by dopamine has been explored in PD and Alzheimer's disease (AD). Firstly, in vivo imaging data in PD have shown that TSPO binding may be increased or unchanged in nigrostriatal and cortical regions of patients where lower levels of dopamine have been found.^{91,92} Secondly, in rodent models of Alzheimer's disease (AD), the dopaminergic degeneration of the ventral tegmental area (VTA) was associated with reduced dopamine levels in the hippocampus where microglial TSPO binding has been found to be increased.^{93,94} However, we did not find any in vivo trials in patients measuring regionally both TSPO and dopamine levels, and the evidence for an association is only indirect so far.

On a receptor level, increased or unaltered levels in striatal D2/3DR radioligand binding in drug-free and drug-naïve patients, respectively, has been observed, whereas findings about extrastriatal binding of D2/3DR have been mixed.^{95,96} However, associating existent data concerning D2/D3 receptors in schizophrenia and regional specific microglial modulation by these receptors is not feasible. Firstly, it has not been specified if and up to which extent alternations in dopamine receptor-binding concern microglia. Furthermore, DRD2 exists in an active and inactive state and the increase of the first is not necessarily associated with an increase in total receptor binding in patients.⁹⁷ Finally, it has been suggested that antipsychotics may increase active DRD2 in the striatum.⁹⁸ In sum, we cannot exclude that possible alterations on DR levels in several brain regions in schizophrenia may concern microglia, but if and how these changes interfere with dopamine-induced microglial inhibition is unclear.

Whether or not the dopamine-induced microglial inhibition is followed by a decrease or a lack of an increase in

TSPO binding in patients suffering from schizophrenia versus controls remains to be established. Rodent studies have shown that inhibiting microglial activation with minocycline decreases gliosis and TSPO binding.⁹⁹ Decreased microglial activation seemed to be the case after 12 weeks of administration of oral minocycline in patients suffering from brain injury.¹⁰⁰ A recent study showed unaltered TSPO binding in patients suffering from chronic major depressive disorder after administration of oral minocycline, which may be a disease-specific effect according to the authors.¹⁰¹

In sum, further studies are warranted to measure both TSPO and dopamine release and specify whether a causal and regionally specific link exists between them in schizophrenia.

Influence of TSPO on Microglial Activation in Animal and Human Studies

While trying to elucidate dopamine and microglial interactions, it should be taken into consideration that TSPO itself may modulate microglial activation.

Interestingly, in vivo and in vitro findings in animal models of neurodegenerating diseases showed that TSPO ligands significantly reduced microgliosis and dopamine depletion with neuroprotecting effects.^{102–104} Contradictory in vitro data on rodent microglia exist about the action of TSPO ligands on microglial activation concerning both their pro – and their anti-inflammatory polarization. TSPO ligands may reduce M1 polarization or increase the production of reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines from microglia or contribute to M2 polarization.^{58,103,105–107} Those differences may be associated with the different ligands and mitochondrial inflammatory induction methods that have been used. In a human microglial in vitro study, two TSPO ligands stimulated the release of anti-inflammatory cytokines, and TSPO knock-down microglia released more pro-inflammatory cytokines in comparison with wildtype microglia after mitochondrial activation.⁵⁵ It is currently unknown if TSPO further inhibits pro-inflammatory microglial activation along with dopamine in schizophrenia.

Influence of (Neuro)inflammation and TSPO on Dopamine

It would be simplistic to consider that dopamine-mediated microglial modulation is unidirectional. Interestingly, the role of inflammation on mesolimbic dopamine modulation and motivational drive has been recently reviewed.¹⁰⁸

However, no study, to our knowledge, has examined the association – if any – between inflammatory cytokines and regional dopamine alterations and symptoms in schizophrenia. Three potential mechanisms by which pro-inflammatory cytokines interfere with dopaminergic pathways are discussed below.

Altered Dopamine Synthesis

To our knowledge, little is known of the effects of TSPO ligands on dopamine. In a PD mouse model, a TSPO agonist decreased dopamine turnover rates in MPTP-treated animals and dopamine levels became comparable with those measured in control animals.¹⁰⁴

Besides TSPO, pro-inflammatory cytokines have been shown to activate the biosynthesis and the oxidative use of 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (BH4), a cofactor involved in the synthesis of dopamine, serotonin and nitric oxide.¹⁰⁹ Furthermore, increased glutamate release under the influence of pro-inflammatory cytokines may increase the effects of oxidative stress on BH4 and dopamine synthesis according to in vitro studies.^{110–112}

In patients with schizophrenia, a significant decrease in plasma BH4 was observed and was correlated with CSF levels.¹¹³ The hypothesis of a dopaminergic hypofunction due to deficiency of BH4 has thus been tested in animal studies. Yang and colleagues developed a strain of genetically modified mice that produced approximately 60% less BH4 in the brain compared to wildtype that had a significant reduction (over 90%) in the levels of dopamine in the caudate putamen and cortex and presented symptoms similar to those observed in phencyclidine or amphetamine-induced animal models of schizophrenia.^{114,115}

Impaired Packaging and Release

The cytoplasmic dopamine concentration is mainly regulated by two transporters: the membranous dopamine transporter (DAT), which translocates dopamine from extracellular spaces into the extravesicular cytoplasmic compartment of neurons, and the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) on synaptic vesicles, which mediates the packaging of dopamine into cytoplasmic vesicles.^{116,117}

In rat enterochromaffin-like cells, IL-1 and TNF have been associated with decreased expression of VMAT2.¹¹⁸ In an animal study, the anti-inflammatory pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 38 was shown to increase VMAT2 expression and thus lead to reduced

dopamine release from and/or increased reuptake into vesicles after METH administration, potentially resulting in elevated cytoplasmic dopamine levels, auto-oxidation and generation of reactive oxygen species.^{119,120} Reduced dopamine release in the striatum of rhesus monkeys after four weeks of peripheral interferon- α (INF- α) has been observed and associated with anhedonia-like symptoms.¹²¹

In patients with hepatitis C, peripheral administration of INF- α for four to six weeks was followed by increased dopamine uptake and decreased turnover in ventral striatum during winning trials when a gambling task was performed.¹²² A decreased activity in those regions was also demonstrated and associated to anhedonia, similarly to findings in schizophrenia suggesting a negative association between ventral striatal activation and apathy.^{122,123}

However, no direct evidence concerning the interactions of neuro-inflammatory mechanisms and DAT/VMAT dysregulation or dopamine release in schizophrenia has been published to our knowledge.

Impaired Dopamine Receptor Signaling

Less is known about the effects of inflammation on dopamine receptor signaling. Decreased D2 receptor binding (but not DAT binding) was observed in the striatum of rhesus monkeys in the study of Felger et al.¹²¹ A recent study showed that interactions between the microglial complement C3 receptor and complement C3 protein are associated with immune activation and downregulation of D1 receptors in the nucleus accumbens in adolescent male rats.¹²⁴

In sum, the in vitro and indirect data suggest that pro-inflammatory cytokines and the modulation of TSPO activity may alter dopamine synthesis, trigger oxidative stress in neurons by increasing intracellular dopamine levels and impair dopamine receptor function. However, these functions in schizophrenia have yet to be demonstrated, and it is not known up to which extent specific brain regions are concerned, whether the alterations in dopamine receptors number or activation status are concerned and how or if the dopamine receptors on microglia are influenced in order to conclude in an association between TSPO levels and neuro-inflammation based on imaging trials (Figure 2). For example, while a cytokine-induced decrease in dopamine release was confirmed in brain regions where reduced dopamine levels have been demonstrated, it is not known if an increase in microglial activation and in TSPO levels is present, and the latter has not been found increased in the frontal cortex in schizophrenia patients in in vivo PET-TSPO trials. Further

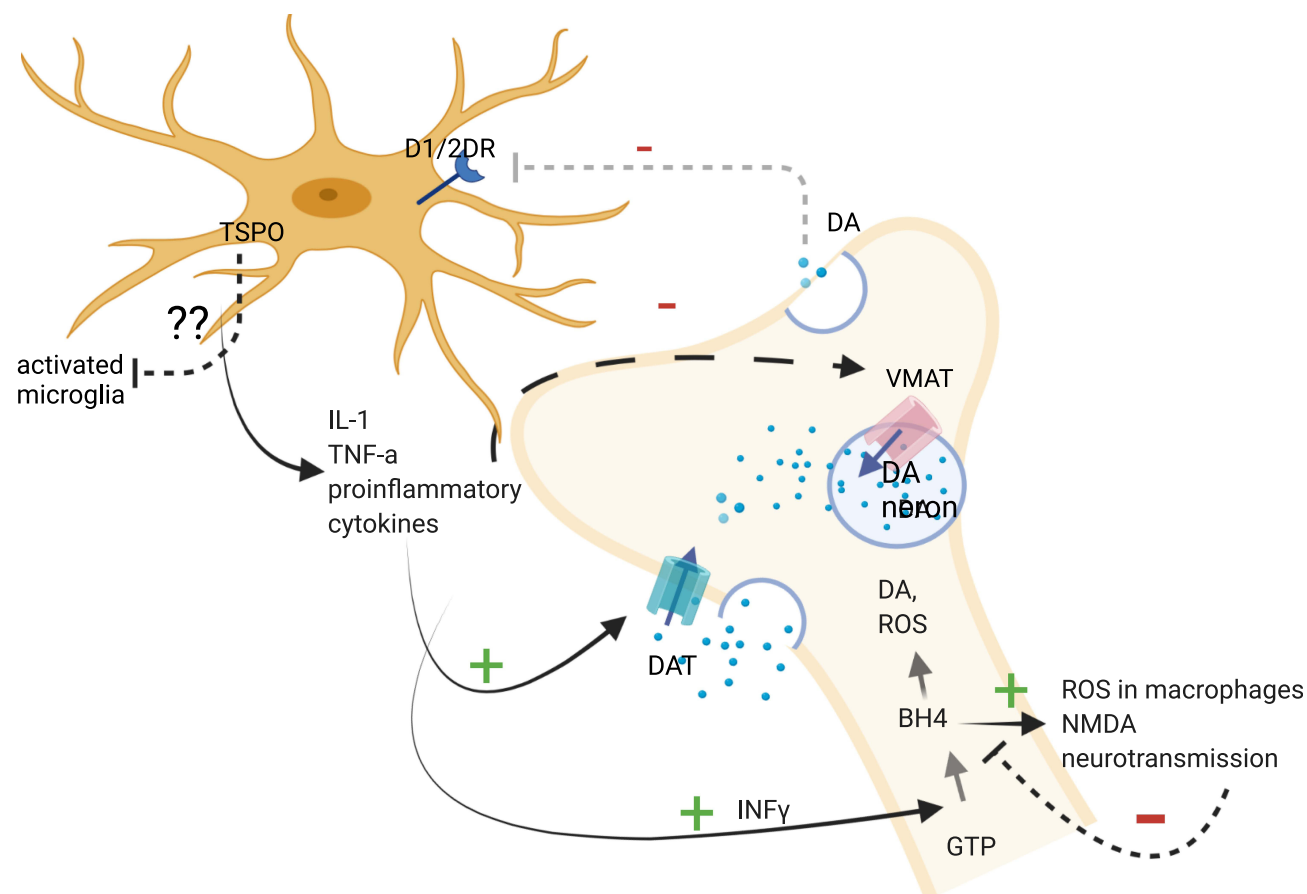


Figure 2 Pathways between proinflammatory cytokines, dopaminergic neurons and microglia.

Notes: Proinflammatory cytokines have been shown to activate the biosynthesis of BH4, which is involved in the synthesis of dopamine and stimulates the production of reactive oxygen species in macrophages and NMDA neurotransmission. IL-1 and TNF have been associated with decreased expression of VMAT2. Pro-inflammatory cytokines have been associated with increased expression of DAT, which results in the elevation of cytoplasmic DA levels in neurons. Decreases in dopamine release may result in decreased dopamine-induced microglial inhibition. The role of TSPO on activated microglia where it is expressed remains to be established, but some studies suggested that it promotes anti-inflammatory microglial polarization. Created with BioRender.com.

Abbreviations: GTP, guanosine triphosphate; INF γ , interferon gamma; BH4, tetrahydrobiopterin; DA, dopamine; VMAT, vesicular monoamine transporter; DAT, dopamine transporter; ROS, reactive oxygen species; IL-1, interleukin-1; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; DRD1,2, dopamine receptor 1,2; dotted line/arrow, inhibition; arrows, activated pathway; +, activation; -, inhibition; ??, unknown. Image created with biorender.com.

research is warranted in order to measure dopamine receptors number and activation status in microglia which can be done with already described techniques, along with cytokine levels in specific brain regions in patients.¹²⁵

Non-Dopaminergic Neurotransmitter Receptors on Microglia

Microglial cells also express glutamate receptors (recently reviewed by Spampinato et al), as well as other neurotransmitter receptors.^{126,127} In vitro, metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) inhibits microglial activation with a reduction in nitric oxide, reactive oxygen species, and TNF α production, whereas mGluR2 but not mGluR3 receptors induce TNF α release and microglial activation.^{128–132} In

rodent models of schizophrenia, mGlu2 and mGlu3 mRNA and protein levels have been found to be decreased in the frontal cortex, but this decrease was not necessarily microglial-specific.¹³³ Post-mortem findings showed a reduction in mGlu5 receptor signaling in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia.¹³⁴ However, this does not seem to be in line with the lack of increase in TSPO binding observed in this region of interest.³³ Although glutamate and glutamine levels have been measured in several brain regions in patients, imaging limitations with glutamate proton magnetic resonance spectroscopy need to be taken into account as this method does not differentiate between intra- and extracellular compartments.¹³⁵ Further research is warranted in order to specify how and where glutamate transmission modulates microglial activation as reflected by TSPO imaging, taking into consideration the methodological limitations of

glutamate imaging and its interactions with N-methyl-D-aspartate receptors and dopaminergic neurons. The overview of the role of neurotransmitters other than dopamine on microglia is out of the scope of this study.

Conclusion and Future Directions

The goal of this review was to explore the role of dopamine in the modulation of microglial activity, as reflected by TSPO levels in schizophrenia, according to the two most recent meta-analysis of in vivo human trials. Previously investigated confounding factors in these trials, biological and methodological interpretations seem unlikely to fully account for the decreased/unaltered TSPO findings in schizophrenia. We have proposed a new theoretical framework in which dopamine may inhibit microglial activation leaving TSPO levels unaltered or decreased in patients compared to controls. However, the interactions between dopamine and neuroinflammation are not uni-directional and the TSPO itself may exercise possible immunomodulatory effects as presented above. Furthermore, it remains to be elucidated which extent TSPO expression reflects a pro- or anti-inflammatory microglial activation, given the conflicting evidence discussed above and the fact that the spectrum of microglial phenotypes is actually thought to be wider and more complex than the simplified M1/2 classification.⁷⁴

It is known that the dopamine levels and D2 availability differ across different brain regions of patients, but a regionally specific alteration of TSPO levels due to dopamine-induced microglial inhibition does not seem to be the case for the most part according to existing data.^{89,136–139} A possible explanation could be that PET TSPO studies have not tested for the receptor's density in the same brain regions as PET DA studies.²² Dopamine release in schizophrenia is not fully mapped, and the dopamine receptor density measured in patients is not specific for microglia to our knowledge. Future research is needed to test our hypothesis, combining TSPO and dopamine imaging to explore the association between microglial activation and dopamine levels brain region by brain region, ideally quantifying microglial dopamine receptors at the same time. Shedding light on these mechanisms will both ameliorate our understanding of how the microglia respond to altered dopamine levels and if they are affected by dopamine receptors' dysregulation in schizophrenia.

Acknowledgments

This work was supported by the Swiss National Science Foundation (no. 320030-184713).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:322. doi:10.3389/fnhum.2017.00322
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):549–562. doi:10.1093/schbul/sbp006
- Arreola R, Alvarez-Herrera S, Perez-Sanchez G, et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res*. 2016;2016:3160486. doi:10.1155/2016/3160486
- Mastroeni D, Grover A, Leonard B, et al. Microglial responses to dopamine in a cell culture model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(11):1805–1817. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.001
- Sarkar C, Basu B, Chakroborty D, Dasgupta PS, Basu S. The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav Immun*. 2010;24(4):525–528. doi:10.1016/j.bbi.2009.10.015
- Feng Y, Lu Y. Immunomodulatory Effects of Dopamine in Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:663102. doi:10.3389/fimmu.2021.663102
- Albertini G, Etienne F, Roumier A. Regulation of microglia by neuromodulators: modulations in major and minor modes. *Neurosci Lett*. 2020;733:135000. doi:10.1016/j.neulet.2020.135000
- Mongan D, Ramesar M, Focking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: a review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2019;14(4):385.
- Upthegrove R, Manzanarez-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014;155(1–3):101–108. doi:10.1016/j.schres.2014.03.005
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016;42(1):134–141. doi:10.1093/schbul/sbv108
- Mueller NBK. The mild encephalitis concept for psychiatric disorders revisited in the light of current psychoneuroimmunological findings. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2013;19:87–101. doi:10.1016/j.npbr.2013.04.004
- Trepanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2016;21(8):1009–1026. doi:10.1038/mp.2016.90
- van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1075. doi:10.1038/tp.2017.4
- Murphy CE, Lawther AJ, Webster MJ, et al. Nuclear factor kappa B activation appears weaker in schizophrenia patients with high brain cytokines than in non-schizophrenic controls with high brain cytokines. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):215. doi:10.1186/s12974-020-01890-6
- Lanz TA, Reinhart V, Sheehan MJ, 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(1):151. doi:10.1038/s41398-019-0492-8

16. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: a Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(1):10–24. doi:10.9758/cpn.2020.18.1.10
17. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(12):971–988. doi:10.1038/nrd3295
18. Guilarte TR. TSPO in diverse CNS pathologies and psychiatric disease: a critical review and a way forward. *Pharmacol Ther*. 2019;194:44–58. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.09.003
19. Tournier BB, Tsartsalis S, Ceyzeriat K, Garibotto V, Millet P. In Vivo TSPO Signal and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2020;9(9):1941. doi:10.3390/cells9091941
20. Plavén-Sigra P, Matheson GJ, Collste K, et al. Positron Emission Tomography Studies of the Glial Cell Marker Translocator Protein in Patients With Psychosis: a Meta-analysis Using Individual Participant Data. *Biol Psychiatry*. 2018;84(6):433–442. doi:10.1016/j.biopsych.2018.02.1171
21. Plavén-Sigra P, Matheson GJ, Coughlin JM, et al. Meta-analysis of the Glial Marker TSPO in Psychosis Revisited: reconciling Inconclusive Findings of Patient-Control Differences. *Biol Psychiatry*. 2020;(3):e5–e8. doi:10.1016/j.biopsych.2020.05.028
22. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med*. 2019;49(13):2186–2196. doi:10.1017/S0033291718003057
23. Fujita M, Imaizumi M, Zoghbi SS, et al. Kinetic analysis in healthy humans of a novel positron emission tomography radioligand to image the peripheral benzodiazepine receptor, a potential biomarker for inflammation. *NeuroImage*. 2008;40(1):43–52. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.011
24. Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nuclear Med*. 2009;50(11):1801–1807. doi:10.2967/jnumed.109.066647
25. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):820–822. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.025
26. Holmes SE, Hinz R, Drake RJ, et al. In vivo imaging of brain microglial activity in antipsychotic-free and medicated schizophrenia: a [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1672–1679. doi:10.1038/mp.2016.180
27. Di Biase MA, Zalesky A, O'Keefe G, et al. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017;7(8):e1225. doi:10.1038/tp.2017.193
28. van der Doef TF, de Witte LD, Sutherland AL, et al. In vivo (R)-[(11)C]PK11195 PET imaging of 18kDa translocator protein in recent onset psychosis. *NPJ Schizophrenia*. 2016;2:16031. doi:10.1038/npschz.2016.31
29. Takano A, Arakawa R, Ito H, et al. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(7):943–950. doi:10.1017/S1461145710000313
30. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: an [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):44–52. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101358
31. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, et al. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: a PET Study With [(18)F] FEPPA. *Am J Psychiatry*. 2017;174(2):118–124. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16020171
32. Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, et al. In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e777. doi:10.1038/tp.2016.40
33. Kenk M, Selvanathan T, Rao N, et al. Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [(18)F]-FEPPA. *Schizophr Bull*. 2015;41(1):85–93. doi:10.1093/schbul/sbu157
34. Collste K, Plavén-Sigra P, Fatouros-Bergman H, et al. Lower levels of the glial cell marker TSPO in drug-naïve first-episode psychosis patients as measured using PET and [(11)C]PBR28. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):850–856. doi:10.1038/mp.2016.247
35. Ottoy J, De Picker L, Verhaeghe J, et al. (18)F-PBR111 PET Imaging in Healthy Controls and Schizophrenia: test-Retest Reproducibility and Quantification of Neuroinflammation. *J Nuclear Med*. 2018;59(8):1267–1274. doi:10.2967/jnumed.117.203315
36. Laurikainen H, Vuorela A, Toivonen A, et al. Elevated serum chemokine CCL22 levels in first-episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):94. doi:10.1038/s41398-020-0776-z
37. Tierney JF, Fisher DJ, Burdett S, Stewart LA, Parmar MKB. Comparison of aggregate and individual participant data approaches to meta-analysis of randomised trials: an observational study. *PLoS Med*. 2020;17(1):e1003019. doi:10.1371/journal.pmed.1003019
38. De Picker L, Morrens M. Perspective: solving the Heterogeneity Conundrum of TSPO PET Imaging in Psychosis. *Front Psychiatry*. 2020;11:362. doi:10.3389/fpsy.2020.00362
39. De Picker L, Ottoy J, Verhaeghe J, et al. State-associated changes in longitudinal [(18)F]-PBR111 TSPO PET imaging of psychosis patients: evidence for the accelerated ageing hypothesis? *Brain Behav Immun*. 2019;77:46–54. doi:10.1016/j.bbi.2018.11.318
40. Tuisku J, Plavén-Sigra P, Gaiser EC, et al. Effects of age, BMI and sex on the glial cell marker TSPO - a multicentre [(11)C] PBR28 HRRT PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(11):2329–2338. doi:10.1007/s00259-019-04403-7
41. Bian Q, Kato T, Monji A, et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):42–48. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.06.031
42. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, et al. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem*. 2011;11(7):565–574. doi:10.2174/138955711795906941
43. Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, et al. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS One*. 2014;9(4):e93966. doi:10.1371/journal.pone.0093966
44. Cotel MC, Lenartowicz EM, Natesan S, et al. Microglial activation in the rat brain following chronic antipsychotic treatment at clinically relevant doses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):2098–2107. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.08.004
45. Turkheimer FE, Rizzo G, Bloomfield PS, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography. *Biochem Soc Trans*. 2015;43(4):586–592. doi:10.1042/BST20150058
46. Conen S, Gregory CJ, Hinz R, et al. Neuroinflammation as measured by positron emission tomography in patients with recent onset and established schizophrenia: implications for immune pathogenesis. *Mol Psychiatry*. 2020. doi:10.1038/s41380-020-0829-y
47. Plavén-Sigra P, Matheson GJ, Csélenyi Z, Jucaite A, Farde L, Cervenka S. Test-retest reliability and convergent validity of (R)-[(11)C]PK11195 outcome measures without arterial input function. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):102. doi:10.1186/s13550-018-0455-8

48. Plavén-Sigray P, Cervenka S. Meta-analytic studies of the glial cell marker TSPO in psychosis - a question of apples and pears?: a commentary on 'Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in-vivo microglial imaging' by Marques et al. - ERRATUM. *Psychol Med*. 2019;49(9):1583–1584. doi:10.1017/S0033291719000746
49. Guo Q, Owen DR, Rabiner EA, Turkheimer FE, Gunn RN. Identifying improved TSPO PET imaging probes through biomathematics: the impact of multiple TSPO binding sites in vivo. *NeuroImage*. 2012;60(2):902–910. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.078
50. Owen DR, Howell OW, Tang SP, et al. Two binding sites for [3H] PBR28 in human brain: implications for TSPO PET imaging of neuroinflammation. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 2010;30(9):1608–1618. doi:10.1038/jcbfm.2010.63
51. Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, et al. An 18-kDa translocator protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 2012;32(1):1–5. doi:10.1038/jcbfm.2011.147
52. Sneebouer MAM, van der Doef T, Litjens M, et al. Microglial activation in schizophrenia: is translocator 18kDa protein (TSPO) the right marker? *Schizophr Res*. 2020;215:167–172. doi:10.1093/schbul/13.4.589
53. Notter T, Coughlin JM, Gschwind T, et al. Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):323–334. doi:10.1038/mp.2016.248
54. Lee JW, Nam H, Yu SW. Systematic Analysis of Translocator Protein 18 kDa (TSPO) Ligands on Toll-like Receptors-mediated Pro-inflammatory Responses in Microglia and Astrocytes. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):262–268. doi:10.5607/en.2016.25.5.262
55. Pozzo ED, Tremolanti C, Costa B, et al. Microglial Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Phenotypes Are Modulated by Translocator Protein Activation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4467. doi:10.3390/ijms20184467
56. Pannell M, Economopoulos V, Wilson TC, et al. Imaging of translocator protein upregulation is selective for pro-inflammatory polarized astrocytes and microglia. *Glia*. 2020;68(2):280–297. doi:10.1002/glia.23716
57. Owen DR, Narayan N, Wells L, et al. Pro-inflammatory activation of primary microglia and macrophages increases 18 kDa translocator protein expression in rodents but not humans. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 2017;37(8):2679–2690. doi:10.1177/0271678X17710182
58. Zhou D, Ji L, Chen Y. TSPO Modulates IL-4-Induced Microglia/Macrophage M2 Polarization via PPAR- γ Pathway. *J Mol Neurosci*. 2020;70(4):542–549. doi:10.1007/s12031-019-01454-1
59. Manji H, Kato T, Di Prospero NA, et al. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):293–307. doi:10.1038/nrn3229
60. Roberts RC. Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017;187:17–25. doi:10.1016/j.schres.2017.01.056
61. Somerville SM, Conley RR, Roberts RC. Mitochondria in the striatum of subjects with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(1):48–56. doi:10.3109/15622975.2010.505662
62. Forsberg A, Cervenka S, Jonsson Fagerlund M, et al. The immune response of the human brain to abdominal surgery. *Ann Neurol*. 2017;81(4):572–582. doi:10.1002/ana.24909
63. Zhang H, Ma L, Yin YL, et al. Over-expression of TSPO in the hippocampal CA1 area alleviates cognitive dysfunction caused by lipopolysaccharide in mice. *Brain Res*. 2016;1646:402–409. doi:10.1016/j.brainres.2016.06.001
64. Daugherty DJ, Selvaraj V, Chechneva OV, Liu XB, Pleasure DE, Deng W. A TSPO ligand is protective in a mouse model of multiple sclerosis. *EMBO Mol Med*. 2013;5(6):891–903. doi:10.1002/emmm.201202124
65. Cosenza-Nashat M, Zhao ML, Suh HS, et al. Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35(3):306–328. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.01006.x
66. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2017;169(7):1276–1290.e1217. doi:10.1016/j.cell.2017.05.018
67. Friedman BA, Srinivasan K, Ayalon G, et al. Diverse Brain Myeloid Expression Profiles Reveal Distinct Microglial Activation States and Aspects of Alzheimer's Disease Not Evident in Mouse Models. *Cell Rep*. 2018;22(3):832–847. doi:10.1016/j.celrep.2017.12.066
68. Rangaraju S, Dammer EB, Raza SA, et al. Identification and therapeutic modulation of a pro-inflammatory subset of disease-associated-microglia in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):24. doi:10.1186/s13024-018-0254-8
69. Narayan N, Mandhair H, Smyth E, et al. The macrophage marker translocator protein (TSPO) is down-regulated on pro-inflammatory 'M1' human macrophages. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185767. doi:10.1371/journal.pone.0185767
70. Beaino W, Janssen B, Kooij G, et al. Purinergic receptors P2Y12R and P2X7R: potential targets for PET imaging of microglia phenotypes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):259. doi:10.1186/s12974-017-1034-z
71. Farber K, Pannasch U, Kettenmann H. Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Mol Cell Neurosci*. 2005;29(1):128–138. doi:10.1016/j.mcn.2005.01.003
72. McKenna F, McLaughlin PJ, Lewis BJ, et al. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J Neuroimmunol*. 2002;132(1–2):34–40. doi:10.1016/S0165-5728(02)00280-1
73. Fan Y, Chen Z, Pathak JL, Carneiro AMD, Chung CY. Differential Regulation of Adhesion and Phagocytosis of Resting and Activated Microglia by Dopamine. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:309. doi:10.3389/fncel.2018.00309
74. Jurga AM, Paleczna M, Kuter KZ. Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:198. doi:10.3389/fncel.2020.00198
75. Chang JY, Liu LZ. Catecholamines inhibit microglial nitric oxide production. *Brain Res Bull*. 2000;52(6):525–530. doi:10.1016/S0361-9230(00)00291-4
76. Wang T, Nowrangi D, Yu L, et al. Activation of dopamine D1 receptor decreased NLRP3-mediated inflammation in intracerebral hemorrhage mice. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):2. doi:10.1186/s12974-017-1039-7
77. Dominguez-Mejide A, Rodriguez-Perez AI, Diaz-Ruiz C, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Dopamine modulates astroglial and microglial activity via glial renin-angiotensin system in cultures. *Brain Behav Immun*. 2017;62:277–290. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.013
78. Borroto-Escuela DO, Tarakanov AO, Bechter K, Fuxe K. IL1R2, CCR2, and CXCR4 May Form Heteroreceptor Complexes with NMDAR and D2R: relevance for Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2017;8:24. doi:10.3389/fpsy.2017.00024
79. Sun J, Nan G. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway in neurological diseases: a potential therapeutic target (Review). *Int J Mol Med*. 2017;39(6):1338–1346. doi:10.3892/ijmm.2017.2962
80. Shao W, Zhang SZ, Tang M, et al. Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via alphaB-crystallin. *Nature*. 2013;494(7435):90–94. doi:10.1038/nature11748

81. Singh S, Mishra A, Srivastava N, Shukla R, Shukla S. Acetyl-L-Carnitine via Upregulating Dopamine D1 Receptor and Attenuating Microglial Activation Prevents Neuronal Loss and Improves Memory Functions in Parkinsonian Rats. *Mol Neurobiol.* **2018**;55(1):583–602. doi:10.1007/s12035-016-0293-5
82. Chen Y, Ni YY, Liu J, et al. Dopamine receptor 3 might be an essential molecule in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. *BMC Neurosci.* **2013**;14:76. doi:10.1186/1471-2202-14-76
83. Gonzalez H, Contreras F, Prado C, et al. Dopamine receptor D3 expressed on CD4+ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease. *J Immunol.* **2013**;190(10):5048–5056. doi:10.4049/jimmunol.1203121
84. Huck JH, Freyer D, Bottcher C, et al. De novo expression of dopamine D2 receptors on microglia after stroke. *J Cerebral Blood Flow Metab.* **2015**;35(11):1804–1811.
85. Lewitus GM, Konefal SC, Greenhalgh AD, Pribram H, Augereau K, Stellwagen D. Microglial TNF- α Suppresses Cocaine-Induced Plasticity and Behavioral Sensitization. *Neuron.* **2016**;90(3):483–491. doi:10.1016/j.neuron.2016.03.030
86. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Grasby PM, McGuire PK. Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* **2007**;51:s13–18. doi:10.1192/bjp.191.51.s13
87. Oke AF, Adams RN. Elevated thalamic dopamine: possible link to sensory dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull.* **1987**;13(4):589–604.
88. Rao N, Northoff G, Tagore A, et al. Impaired Prefrontal Cortical Dopamine Release in Schizophrenia During a Cognitive Task: a [11C]FLB 457 Positron Emission Tomography Study. *Schizophr Bull.* **2019**;45(3):670–679. doi:10.1093/schbul/sby076
89. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry.* **2015**;72(4):316–324.
90. Schifani C, Hafizi S, Tseng HH, et al. Preliminary data indicating a connection between stress-induced prefrontal dopamine release and hippocampal TSPO expression in the psychosis spectrum. *Schizophr Res.* **2019**;213:80–86. doi:10.1016/j.schres.2018.10.008
91. Gröger A, Kolb R, Schäfer R, Klose U. Dopamine reduction in the substantia nigra of Parkinson's disease patients confirmed by in vivo magnetic resonance spectroscopic imaging. *PLoS One.* **2014**;9(1):e84081. doi:10.1371/journal.pone.0084081
92. Belloli S, Morari M, Murtaj V, Valtorta S, Moresco RM, Gilardi MC. Translation Imaging in Parkinson's Disease: focus on Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* **2020**;12:152. doi:10.3389/fnagi.2020.00152
93. Tournier BB, Tsartsalis S, Rigaud D, et al. TSPO and amyloid deposits in sub-regions of the hippocampus in the 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* **2019**;121:95–105. doi:10.1016/j.nbd.2018.09.022
94. Nobili A, Latagliata EC, Viscomi MT, et al. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. *Nat Commun.* **2017**;8:14727. doi:10.1038/ncomms14727
95. Yang YK, Yu L, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Lee IH. Associated alterations of striatal dopamine D2/D3 receptor and transporter binding in drug-naïve patients with schizophrenia: a dual-isotope SPECT study. *Am J Psychiatry.* **2004**;161(8):1496–1498. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1496
96. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* **2010**;67(3):231–239. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.10
97. Kubota M, Nagashima T, Takano H, et al. Affinity States of Striatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2017**;20(11):928–935. doi:10.1093/ijnp/pyx063
98. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom.* **2017**;86(4):189–219. doi:10.1159/000477313
99. Wolf BJ, Brackhan M, Bascuñana P, et al. TSPO PET Identifies Different Anti-inflammatory Minocycline Treatment Response in Two Rodent Models of Epileptogenesis. *Neurotherapeutics.* **2020**;17(3):1228–1238. doi:10.1007/s13311-020-00834-5
100. Scott G, Zetterberg H, Jolly A, et al. Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration. *Brain.* **2018**;141(2):459–471. doi:10.1093/brain/awx339
101. Attwells S, Setiawan E, Rusjan PM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of minocycline on translocator protein distribution volume in treatment-resistant major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* **2021**;11(1):334. doi:10.1038/s41398-021-01450-3
102. Scholz R, Caramoy A, Bhuckory MB, et al. Targeting translocator protein (18 kDa) (TSPO) dampens pro-inflammatory microglia reactivity in the retina and protects from degeneration. *J Neuroinflammation.* **2015**;12:201. doi:10.1186/s12974-015-0422-5
103. Choi J, Ifuku M, Noda M, Guilarte TR. Translocator protein (18 kDa)/peripheral benzodiazepine receptor specific ligands induce microglia functions consistent with an activated state. *Glia.* **2011**;59(2):219–230. doi:10.1002/glia.21091
104. Gong J, Szego EM, Leonov A, et al. Translocator Protein Ligand Protects against Neurodegeneration in the MPTP Mouse Model of Parkinsonism. *J Neurosci.* **2019**;39(19):3752–3769. doi:10.1523/JNEUROSCI.2070-18.2019
105. Monga S, Denora N, Laquintana V, et al. The protective effect of the TSPO ligands 2,4-Di-Cl-MGV-1, CB86, and CB204 against LPS-induced M1 pro-inflammatory activation of microglia. *Brain Behavior Immunity.* **2020**;5:100083. doi:10.1016/j.bbih.2020.100083
106. Azrad M, Zeineh N, Weizman A, Veenman L, Gavish M. The TSPO Ligands 2-Cl-MGV-1, MGV-1, and PK11195 Differentially Suppress the Inflammatory Response of BV-2 Microglial Cell to LPS. *Int J Mol Sci.* **2019**;20:3. doi:10.3390/ijms20030594
107. Zhou J, Zhang X, Peng J, et al. TSPO ligand Ro5-4864 modulates microglia/macrophages polarization after subarachnoid hemorrhage in mice. *Neurosci Lett.* **2020**;729:134977. doi:10.1016/j.neulet.2020.134977
108. Treadway MT, Cooper JA, Miller AH. Can't or Won't? Immunometabolic Constraints on Dopaminergic Drive. *Trends Cogn Sci.* **2019**;23(5):435–448. doi:10.1016/j.tics.2019.03.003
109. Shi W, Meininger CJ, Haynes TE, Hatakeyama K, Wu G. Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells. *Cell Biochem Biophys.* **2004**;41(3):415–434. doi:10.1385/CBB:41:3:415
110. Takaki J, Fujimori K, Miura M, Suzuki T, Sekino Y, Sato K. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* **2012**;9:275. doi:10.1186/1742-2094-9-275
111. Guillemain GJ. Quinolinic acid: neurotoxicity. *FEBS J.* **2012**;279(8):1355. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08493.x
112. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res.* **2007**;85(10):2059–2070. doi:10.1002/jnr.21325
113. Richardson MA, Read LL, Taylor Clelland CL, et al. Evidence for a tetrahydrobiopterin deficit in schizophrenia. *Neuropsychobiology.* **2005**;52(4):190–201. doi:10.1159/000089002

114. Yang S, Lee YJ, Kim JM, et al. A murine model for human sepiapterin-reductase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2006;78(4):575–587. doi:10.1086/501372
115. Choi YK, Tarazi FI. Alterations in dopamine and glutamate neurotransmission in tetrahydrobiopterin deficient spr-/ mice: relevance to schizophrenia. *BMB Rep.* 2010;43(9):593–598. doi:10.5483/BMBRep.2010.43.9.593
116. Giros B, El Mestikawy S, Godinot N, et al. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol.* 1992;42(3):383–390.
117. Lawal HO, Krantz DE. SLC18: vesicular neurotransmitter transporters for monoamines and acetylcholine. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2–3):360–372. doi:10.1016/j.mam.2012.07.005
118. Kazumori H, Ishihara S, Rumi MA, Ortega-Cava CF, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Transforming growth factor- α directly augments histidine decarboxylase and vesicular monoamine transporter 2 production in rat enterochromaffin-like cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(3):G508–514. doi:10.1152/ajpgi.00269.2003
119. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(3):315–327. doi:10.1016/j.yfrne.2012.09.003
120. Guillot TS, Richardson JR, Wang MZ, et al. PACAP38 increases vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression and attenuates methamphetamine toxicity. *Neuropeptides.* 2008;42(4):423–434. doi:10.1016/j.npep.2008.04.003
121. Felger JC, Mun J, Kimmel HL, et al. Chronic interferon- α decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(11):2179–2187. doi:10.1038/npp.2013.115
122. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, et al. Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon α administration. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(10):1044–1053. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094
123. Bègue I, Kaiser S, Kirschner M. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia - Current developments and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;116:74–88. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.06.004
124. Kopeck AM, Smith CJ, Ayre NR, Sweat SC, Bilbo SD. Microglial dopamine receptor elimination defines sex-specific nucleus accumbens development and social behavior in adolescent rats. *Nat Commun.* 2018;9(1):3769. doi:10.1038/s41467-018-06118-z
125. Tournier BB, Tsartsalis S, Ceyzeriat K, et al. Fluorescence-activated cell sorting to reveal the cell origin of radioligand binding. *J Cerebral Blood Flow Metab.* 2020;40(6):1242–1255. doi:10.1177/0271678X19860408
126. Liu H, Leak RK, Hu X. Neurotransmitter receptors on microglia. *Stroke Vascular Neurol.* 2016;1(2):52–58. doi:10.1136/svn-2016-000012
127. Spampinato SF, Copani A, Nicoletti F, Sortino MA, Caraci F. Metabotropic Glutamate Receptors in Glial Cells: a New Potential Target for Neuroprotection? *Front Mol Neurosci.* 2018;11:414. doi:10.3389/fnmol.2018.00414
128. Taylor DL, Jones F, Kubota ES, Pocock JM. Stimulation of microglial metabotropic glutamate receptor mGlu2 triggers tumor necrosis factor α -induced neurotoxicity in concert with microglial-derived Fas ligand. *J Neurosci.* 2005;25(11):2952–2964. doi:10.1523/JNEUROSCI.4456-04.2005
129. Loane DJ, Stoica BA, Tchantchou F, et al. Novel mGluR5 positive allosteric modulator improves functional recovery, attenuates neurodegeneration, and alters microglial polarization after experimental traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2014;11(4):857–869. doi:10.1007/s13311-014-0298-6
130. Qiu JL, Zhu WL, Lu YJ, et al. The selective mGluR5 agonist CHPG attenuates SO₂-induced oxidative stress and inflammation through TSG-6/NF- κ B pathway in BV2 microglial cells. *Neurochem Int.* 2015;85–86:46–52. doi:10.1016/j.neuint.2015.04.007
131. Byrnes KR, Stoica B, Loane DJ, Riccio A, Davis MI, Faden AI. Metabotropic glutamate receptor 5 activation inhibits microglial associated inflammation and neurotoxicity. *Glia.* 2009;57(5):550–560. doi:10.1002/glia.20783
132. Zinni M, Mairesse J, Pansiot J, et al. mGlu3 receptor regulates microglial cell reactivity in neonatal rats. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):13. doi:10.1186/s12974-020-02049-z
133. Matrisciano F, Tueting P, Maccari S, Nicoletti F, Guidotti A. Pharmacological activation of group-II metabotropic glutamate receptors corrects a schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(4):929–938. doi:10.1038/npp.2011.274
134. Wang H-Y, MacDonald ML, Borgmann-Winter KE, et al. mGluR5 hypofunction is integral to glutamatergic dysregulation in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2020;25(4):750–760. doi:10.1038/s41380-018-0234-y
135. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: a Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(7):665–674. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0442
136. Kegeles LS, Slifstein M, Xu X, et al. Striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in schizophrenia evaluated with [18F] fallypride positron emission tomography. *Biol Psychiatry.* 2010;68(7):634–641. doi:10.1016/j.biopsych.2010.05.027
137. Lehrer DS, Christian BT, Mantil J, et al. Thalamic and prefrontal FDG uptake in never medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):931–938. doi:10.1176/appi.ajp.162.5.931
138. Talvik M, Nordström AL, Olsson H, Halldin C, Farde L. Decreased thalamic D2/D3 receptor binding in drug-naïve patients with schizophrenia: a PET study with [11C]FLB 457. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):361–370. doi:10.1017/S1461145703003699
139. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, et al. Low dopamine D(2) receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1016–1022. doi:10.1176/appi.ajp.161.6.1016

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Publish your work in this journal

Neuropsychiatric Disease and Treatment is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical or pre-clinical studies on a range of neuropsychiatric and neurological disorders. This journal is indexed on PubMed Central, the 'PsycINFO' database and CAS, and

is the official journal of The International Neuropsychiatric Association (INA). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal>