

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Fyziologie živočichů



**Mgr. Kristýna Malenínská**

**Kognitivní a behaviorální změny u neurovývojových a farmakologických  
animálních modelů schizofrenie**

**Cognitive and behavioral alterations in neurodevelopmental and  
pharmacological animal models of schizophrenia**

Disertační práce

Vedoucí práce: prof. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D.

Praha, 2023

# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem „Kognitivní a behaviorální změny u neurovývojových a farmakologických animálních modelů schizofrenie“ vypracovala samostatně, a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum, místo: .....

Podpis: .....

# Poděkování

Ráda bych chtěla poděkovat svému školiteli prof. Aleši Stuchlíkovi za odborné vedení práce, za pomoc, trpělivost a čas, který mi věnoval během mého doktorského studia. Stejně tak za mnohé vděčím mé konzultantce doktorce Tereze Nekovářové, která mě doprovází na mé výzkumné cestě a je mi vstřícným mentorem i důležitou podporou již několik let. Jsem také nesmírně vděčná všem svým kolegům a spolupracovníkům z Fyziologického ústavu AV ČR a z Národního ústavu duševního zdraví, díky kterým byla radost každý den chodit do práce a celý výzkum s nimi provádět.

V neposlední řadě děkuji i mé rodině a přátelům za vřelou podporu během celého mého studia. Zvláště jsem vděčná Jakubovi za jeho společnost, trpělivost a lásku, neboť se mnou ušel velký kus mé životní cesty.

A nakonec bych chtěla poděkovat všem potkanům a myším, kteří položili oběť na oltář vědy a bez kterých by tato práce postrádala veškerý smysl.

# Abstrakt

Vytváření spolehlivých animálních modelů psychiatrických onemocnění, jako je schizofrenie, je klíčové pro zlepšení našeho porozumění neurobiologického, behaviorálního a genetického základu této poruchy a pro vývoj nových léčiv s vyšší terapeutickou účinností. Tyto modely umožňují studovat různé aspekty schizofrenie, včetně pozitivních, negativních a kognitivních schizofrenii podobných příznaků. Všechny dostupné zvířecí modely schizofrenie lze zařadit do čtyř různých kategorií indukce: vývojové, farmakologické, genetické a navozené lézí. Ani jeden z těchto modelů ovšem dokonale nekopíruje všechny aspekty schizofrenie u lidí, a je tak zásadní přesně definovat vliv jednotlivých manipulací. Tato práce se zaměřuje na studium farmakologických a vývojových animálních modelů schizofrenie s důrazem na výzkum kognitivních a behaviorálních změn souvisejících s touto poruchou. Konkrétně se jedná o farmakologické navození schizofrenii podobných příznaků akutní aplikací MK-801, o vývojové *two-hit* modely kombinující imunitní reakci matky po podání poly (I:C) a následný stres potomků v dospívání a o opakované prenatální a neonatální podání lipopolysacharidu (LPS). U farmakologického modelu jsme zkoumali citlivost časové a prostorové kognice na akutní podání MK-801 v modifikované úloze Kolotočového bludiště. Časová strategie, uplatňovaná ve fázi tmy, prokázala větší citlivost na změny způsobené podáním MK-801. Vývojový *two-hit* model kombinující prenatální expozici poly (I:C) a stres v dospívání vykazoval rozdíly závislé na pohlaví především v kognitivní flexibilitě v úloze prostorového přeučení (*set-shifting*). Opakovaná prenatální expozice LPS vedla u potomků k různým behaviorálním deficitům, jež se lišily u samců a samic. Jako poslední jsme zkoumali vliv opakované neonatální administrace LPS, která ovlivnila především emoční reaktivitu, ale jinak nevykazovala jiné schizofrenii podobné příznaky. Tímto komplexním přístupem k různým animálním modelům schizofrenie jsme se snažili přispět k lepšímu pochopení této komplexní psychiatrické poruchy a poukázat na zásadní význam mnoha různých faktorů experimentálních protokolů.

# Abstract

Establishing reliable animal models of psychiatric diseases such as schizophrenia is essential to better understand the neurobiological, behavioural and genetic basis of the disorder and to develop new drugs with greater therapeutic efficacy. These models allow the study of different aspects of schizophrenia, including positive, negative and cognitive symptoms similar to schizophrenia. All available animal models of schizophrenia can be divided into four different categories of induction: developmental, pharmacological, genetic and lesion-induced. However, none of these models perfectly replicates all aspects of schizophrenia in humans, and it is therefore necessary to precisely define the influence of each manipulation. This thesis focuses on the study of pharmacological and developmental animal models of schizophrenia, with an emphasis on examining the cognitive and behavioral changes associated with the disorder. Specifically, we investigated the pharmacological induction of schizophrenia-like symptoms by acute administration of MK-801, developmental models of two interventions combining the maternal immune response following poly(I:C) administration and subsequent stress of offspring in adolescence, and repeated prenatal and neonatal administration of lipopolysaccharide (LPS). In the pharmacological model, we examined the sensitivity of temporal and spatial cognition to acute administration of MK-801 in a modified Carousel maze task. The temporal strategy, applied in the dark phase, showed greater sensitivity to changes induced by MK-801 administration. A developmental two-hit model combining prenatal poly (I:C) exposure and adolescent stress showed sex-dependent differences primarily in cognitive flexibility in a spatial relearning (set-shifting) task. Repeated prenatal exposure to LPS led to behavioral deficits in offspring that differed between males and females. Finally, we investigated the effect of repeated neonatal LPS administration, which primarily affected emotional reactivity but did not otherwise show other schizophrenia-like symptoms. By taking this comprehensive approach to different animal models of schizophrenia, we sought to contribute to a better understanding of this complex psychiatric disorder and to highlight the critical importance of many different factors in experimental protocols.

# Seznam zkratek

5-CSRTT = *five-choice serial reaction time task*

5-HT = serotonin

5C-CPT = *5-choice continuous performance test*

ASST = *attentional set-shifting task*

CA = *cornu Ammonis* (oblast hipokampu)

CNTRICS = *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

COMT = catechol-O-methyltransferáza

DA = dopamin

DISC1, DISC2 = *Disrupted in Schizophrenia 1 a 2* (gen)

DMS-5 = diagnostický a statistický manuál duševních poruch verze 5

DMTP = *delayed match-to-place*

DTNBP1 = *dystobrevin-binding protein 1*

DRD3 = dopaminový receptor D3

DTNBP1 = dystobrevin-vázající protein 1 (gen)

EPM = vyvýšené křížové bludiště (*elevated plus maze*)

GABA = kyselina  $\gamma$ -aminomáselná ( *$\gamma$ -aminobutyric acid*)

GAD65, GAD67 = glutamát dekarboxyláza 65 a 67

GD = gestační den

HPA = osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky

IL = interleukin

IRF3 = interferon regulační faktor 3

IVC = individuálně ventilované klece

LI = latentní inhibice

LPS = lipopolysacharid

LSD = diethylamid kyseliny lysergové

MAM = metylazoxymetanol acetátu

MIA = maternální imunitní aktivace

MK-801 = dizocilpin

NMDA = N-methyl-D-aspartát

MWM = Morrisovo vodní bludiště  
NF-  $\kappa$ B = nukleární faktor zesilující lehké řetězce kappa  
nLPS = neonatální podání LPS  
NORT = test rozpoznání nového objektu (*novel object recognition task*)  
NRG1 = *Neuregulin 1* (gen)  
NVH = neonatální ventrální hipokampus  
OF = test otevřeného pole (*open field*)  
PCP = fencyklidin  
PD = postnatální den  
PFC = prefrontální kůra  
pLPS = prenatální podání LPS  
Poly (I:C) = *polyinosinic:polycytidylic acid* (kyselina)  
PPI = prepulsní inhibice  
PV+ interneurony, PVI = parvalbumin-pozitivní interneurony  
RGS4 = regulační G-protein signalizace 4 (gen)  
RNA = ribonukleová kyselina  
SEM = *scalar expectancy theory*  
TLR = *Toll-like receptor*  
TNF = *tumor necrosis factor*  
TST = *tail suspension test*  
WHO = Světová zdravotnická organizace (*World Health Organization*)

# Obsah

1. TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY.....	10
1.1. Schizofrenie a její příznaky.....	10
1.1.1. Pozitivní symptomy.....	11
1.1.2. Negativní symptomy.....	12
1.1.3. Kognitivní symptomy.....	13
1.2. Etiologie .....	16
1.3. Patofyziologie .....	18
1.4. Animální modely schizofrenie.....	20
1.4.1. Úlohy využívané ke studiu animálních modelů schizofrenie.....	21
1.4.1.1. Úlohy sledující pozitivní symptomy.....	22
1.4.1.1.1. Test otevřeného pole.....	23
1.4.1.1.2. Test prepulzní inhibice.....	23
1.4.1.2. Úlohy zkoumající negativní symptomy.....	24
1.4.1.2.1. Sociální interakce.....	24
1.4.1.2.2. Anhedonie.....	24
1.4.1.2.3. Anxiózní chování.....	25
1.4.1.3. Testy sledující kognitivní změny.....	25
1.4.1.3.1. Pracovní a dlouhodobá paměť.....	26
1.4.1.3.2. Kognitivní flexibilita.....	27
1.4.1.3.3. Pozornost.....	28
1.4.2. Vývojové modely.....	28
1.4.2.1. Modely založené na maternální infekci.....	29
1.4.2.1.1. Poly (I:C).....	30
1.4.2.1.2. Lipopolysacharid.....	32
1.4.2.1.3. Two-hit modely.....	33
1.4.2.1.4. Další faktory ovlivňující experimentální výstupy.....	35
1.4.3. Farmakologické modely.....	36
1.4.3.1. Agonisté dopaminu.....	37
1.4.3.2. Antagonisté glutamátu.....	37
1.4.3.2.1. MK-801.....	38

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	40
2.1. Cíle práce.....	40
2.2. Přehled publikací přiložených k disertační práci.....	41
2.3. Metody.....	43
2.3.1. Zvířata.....	43
2.3.2. Navození modelů schizofrenie.....	43
2.3.3. Behaviorální testy.....	44
2.4. Shrnutí hlavních výsledků.....	46
2.4.1. Publikace A: Změny v časové a prostorové percepci u farmakologického animálního modelu schizofrenie.....	46
2.4.2. Neurovývojový animální two-hit model schizofrenie založený na poly (I:C) maternální imunitní aktivaci a stresování během dospívání: vliv typu ustájení (publikace B a nepublikované výsledky).....	46
2.4.3. Behaviorální profil animálního modelu schizofrenie navozeného prenatalním a časně postnatálním opakovaným podáním LPS (publikace C a D).....	47
2.5. Diskuse.....	49
2.5.1. Selektivní narušení časové percepce u farmakologického animálního modelu schizofrenie.....	49
2.5.2. Two-hit poly (I:C) vývojový animální model schizofrenie a specifické deficity v prostorové set-shifting úloze: vliv typu ustájení.....	51
2.5.3. Prenatální a neonatální podání lipopolysacharidu u Wistar potkanů: odlišné změny v chování v závislosti na pohlaví a způsobu navození modelu.....	53
2.6. Shrnutí & Závěr.....	57
2.7. Summary & Conclusions.....	58
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	59
Další publikace autorky.....	80
Přiložené publikace.....	81

# 1. TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Schizofrenie je vyčerpávající duševní onemocnění chronického charakteru, které se začíná projevovat až v adolescenci či rané dospělosti a postihuje stejný počet mužů i žen ve všech kulturách. Prevalence činí dle WHO 0,45 %, avšak v literatuře nalezneme odhady až okolo 1 % (Javitt, 2010). Schizofrenie se vyznačuje pozitivními a negativními příznaky, které mohou výrazně ovlivňovat mentální procesy, vnímání, emocionální reakce a chování jedince. Toto onemocnění má také významný dopad na kvalitu života pacienta a představuje značnou zátěž nejen pro něj samotného, ale i pro jeho okolí. Většina lidí, u nichž se schizofrenie rozvine, není schopna vrátit se do zaměstnání nebo do školy a často prožívá omezený sociální kontakt. Přestože farmakologická léčba a kognitivně-behaviorální terapie mohou zmírnit projevy nemoci, lék na ni v současné době neexistuje. Diagnóza se stanovuje na základě příznaků popsaných pacientem a příznaků pozorovaných klinickým lékařem, neboť doposud nebyly nalezeny žádné fyziologické markery schizofrenie (Fletcher & Frith, 2009).

## 1.1. Schizofrenie a její příznaky

Škála příznaků schizofrenie zahrnuje typické i méně specifické symptomy, které se dle charakteru dělí do tří hlavních kategorií, a to na pozitivní, negativní a kognitivní (obr. 1; Javitt, 2010). Pozitivní příznaky odrážejí zkreslení nebo přebytek normálních funkcí, negativní se naopak vyznačují ztrátou či potlačením určitých funkcí. Kognitivní příznaky vedou k neschopnosti efektivně organizovat svůj život a práci. Ačkoli jsou pozitivní symptomy nejcharakterističtějšími a nejvýraznějšími příznaky schizofrenie, antipsychotická léčba je dokáže výrazně zlepšit, zatímco negativní a kognitivní příznaky nikoli (Keefe et al., 2007).

Schizofrenie má celou řadu příznaků, a není nutné, aby všechny byly přítomny u každého jedince s tímto onemocněním. Pro diagnostikování schizofrenie je podle páté edice Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5) potřeba nalézt alespoň dva z následujících symptomů: bludy, halucinace, dezorganizovanou řeč, abnormální chování či negativní příznaky (jako je apatie a

omezená emocionalita). Tyto příznaky musí trvat alespoň šest měsíců a dále musí být vyloučeny jiné možné příčiny těchto symptomů (American Psychiatric Association, 2013).



**Obr. 1.** Tři hlavní kategorie symptomů schizofrenie a jejich nejčastěji pozorované příznaky.

### 1.1.1. Pozitivní symptomy

Mezi pozitivní příznaky schizofrenie patří projevy, které u zdravého člověka nejsou přítomny a přesahují typický rozsah fungování. Řadí se mezi ně halucinace, bludy, dezorganizované myšlení či katatonní chování (Fletcher & Frith, 2009).

Halucinace a bludy patří mezi jedny z nejobtížněji pochopitelných rysů schizofrenie. Tyto prožitky u pacienta vedou ke ztrátě kontaktu s realitou, neboť dlouhodobě mění vnímání a vytváří falešná přesvědčení. Halucinace nejčastěji bývají sluchové a tvoří je hlasy lidí, které daná osoba slyší v bdělém stavu, avšak nejedná se o její vlastní myšlenky, a vedou tak ke zmatení pacienta (Stephane, 2013). Bludy mají stejné následky, neboť zahrnují špatnou interpretaci vjemů a v jejich důsledku vznikají mylná přesvědčení, která i navzdory důkazům o opaku přetrvávají (American Psychiatric Association, 2013; Bell et al., 2006).

Dezorganizované myšlení ovlivňuje schopnost jedince logicky uspořádat své myšlenky, díky kterému pak vznikají potíže s udržení tématu během konverzace, opakování neodbytné myšlenky nebo scestné odpovídání na otázky. Efektivita konverzace se může snižovat až do té míry, kdy člověk používá slova zvláštním způsobem nebo si některá vymýšlí. Všechny výše popsané potíže pak vedou k sociálnímu oploštění a dalším obtížím v každodenním životě (American Psychiatric Association, 2013; Minor et al., 2019).

Katatonní chování se projevuje motorickými abnormalitami jako je stupor, změněné držení těla nebo naopak nadměrnou aktivitou. Jedinec může být ve stavu až úplné absence pohybu, držet neobvyklé polohy i po několik hodin a zároveň vzdorovat pokusům o změnu této polohy (negativismus). Na opačné straně spektra pak leží abnormální motorická aktivita, která se vyznačuje mimovolnými a opakovanými pohyby nebo přehnanými gesty a postoji (Walther & Strik, 2012).

### **1.1.2. Negativní symptomy**

Negativní příznaky schizofrenie jsou charakteristické svým snižováním nebo až úplnou absencí typického chování. Klasicky se mezi ně řadí těchto pět základních symptomů: anhedonie, avolice, sociální oploštění, alogie a afektivní oploštění (Correll & Schooler, 2020). Negativní příznaky mohou být nejen projevem nemoci samotné, ale také mohou vznikat sekundárně jako důsledek pozitivních symptomů, kdy se člověk například stahuje ze sociálních kontaktů v důsledku bludů (Mosolov & Yaltonskaya, 2022). Sekundárně vzniklé příznaky se ovšem mohou s léčbou antipsychotiky zlepšit, zatím co primární negativní symptomy obecně na tuto léčbu nereagují (Correll & Schooler, 2020).

První ze zmíněných příznaků, anhedonie, znamená sníženou schopnost prožívat příjemné emoce nebo mít zájem o obvykle uspokojující činnosti. Schopnost pociťovat natěšení ze zážitků a činností je snížena či úplně chybí. Anhedonie tak zasahuje do kvality života pacienta v různých aspektech, jako jsou koníčky, intimita nebo sociální interakce, a může vést až k těžkým depresím. Lidi se schizofrenií charakterizuje anticipační subtyp anhedonie, která se týká schopnosti předvídat budoucí potěšení (Marder & Galderisi, 2017).

Se zhoršenou schopností aktivně se věnovat činnostem souvisí také avolice, neboť v tomto případě pacient postrádá motivaci k jejich vykonávání a dokončování. Ztráta motivace vede k malému zájmu o činnosti, které jim dříve přinášely potěšení, ale také ke snížené snaze o vykonávání každodenní úkonů, které souvisí například s osobní hygienou, chozením do práce nebo udržováním společenských vztahů. Avolice ovšem nutně nemusí být spojována s depresemi či pocity viny, spíše souvisí s celkovou prázdnotou, neboť zde chybí i úzkostné stavy (Strauss et al., 2021).

Další z častých negativních příznaků schizofrenie, alogie, je definována jako snížené množství řeči. Při hodnocení klinikem během klinického rozhovoru se hodnotí nejen stručnost odpovědí, ale také třeba spontánnost a plynulost řeči či latence odpovědi. Lidé s alogií mohou mít potíže se zapojením se do hovoru, během rozhovoru mají tendence spíše mlčet a k odpovědi musí být vybídnuti; jejich projev je často stručný a krátký a může postrádat smysluplný obsah (Marder & Galderisi, 2017).

Při kontaktu s okolím může být pro pacienty se schizofrenií překážkou také afektivní oploštění, které se často vyskytuje spolu s alogií. Tento symptom je charakterizován sníženou mimikou a hlasovými projevy a minimálním používáním expresivních gest v reakci na emoční podnět. Afektivní oploštění tak ovšem vytváří nesoulad, protože jeho projevy nutně nemusí odrážet vnitřní emoční nastavení jedince, ale pouze odráží nedostatečné zobrazení emocí v obličeji (Grigoriou & Upthegrove, 2020).

Všechny výše zmíněné negativní symptomy často vedou k sociálnímu oploštění a stažení. Asociálnost tak jako jeden ze samostatných příznaků schizofrenie nabývá poněkud nejednoznačného postavení. Nejasné je v tomto případě i to, jestli sociální stažení určitou měrou nevychází také ze životního stylu pacientů a není spíše jeho artefaktem, jelikož často mají menší počet uložených povinností, které během dne vykonávají, a které vedou ke kontaktu s ostatními lidmi (Kasanova et al., 2018).

### **1.1.3. Kognitivní symptomy**

Kognitivní symptomy schizofrenie podobně jako negativní příznaky není možné zlepšit léčbou antipsychotiky, a tak mohou významně ovlivňovat každodenní fungování jedince. Kognitivní příznaky zahrnují deficity v procesech paměti, zpracování informací, pozornosti, vnímání času a exekutivních funkcí. Kognitivní deficit je tak považován za jeden z klíčových znaků schizofrenie. S negativními příznaky je klinicky kognitivní zhoršení často spojováno, na rozdíl od pozitivních symptomů, které s nimi většinou nekorelují (Heydebrand et al., 2004).

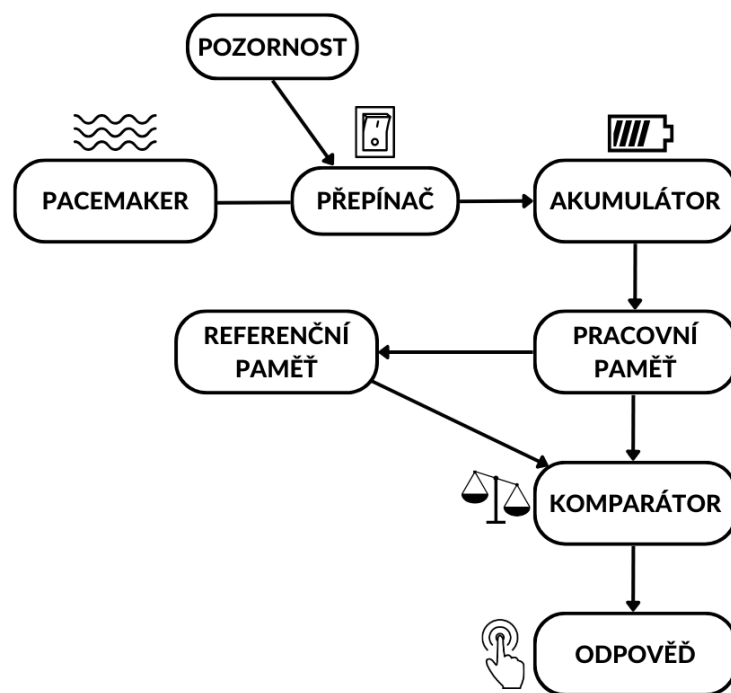
Poruchy paměti patří k hlavním kognitivním deficitům schizofrenie. Postihují různé aspekty, a to především paměť pracovní, epizodickou a sémantickou, kterým

výzkum věnuje hlavní pozornost, zatímco paměť procedurální je prozkoumaná méně, avšak dle dosavadních výsledků zůstává převážně intaktní (Kern et al., 2010). Výzkum narušení epizodické složky se zaměřuje více na verbální testy, které poruchy verbální epizodické paměti řadí mezi jedny z nejobvyklejších deficitů (Saykin et al., 1991). I přes menší pozornost experimentálních studií ovšem vizuální složka paměti také bývá zásadním způsobem narušena, a to hlavně ve fázi získávání a zpracování informace (Kim et al., 2008). Sémantická složka paměti je zhoršena napříč všemi testy s různými kognitivními nároky, avšak také primárně na úrovni ukládání znalostí spíše než ve fázi zachování nebo vybavování informací (Doughty & Done, 2009). Všechny tyto nálezy úzce souvisí s narušením pracovní paměti, která je u schizofrenie zhoršena ve všech svých doménách čítajících fonologickou smyčku, centrální exekutivu i vizuálně-prostorový náčrtník. V tomto případě se ovšem nejedná o dlouhodobé uchování informace, ale týká se primárně jejího zhoršeného zpracování a krátkodobého udržení (Forbes et al., 2009). Některé studie tak považují narušenou pracovní paměť za jeden z klíčových kognitivních symptomů schizofrenie, protože její zhoršená kapacita omezuje rychlost a správnost při provádění dalších kognitivních operací (Silver et al., 2003).

Spolu s pamětí je pozornost hlavním předmětem zájmu studií kognitivních poruch u schizofrenie. Oba tyto procesy umožňují cíleně zaměřené zpracování zdrojů tím, že zvyšují dostupnost relevantních informací oproti irelevantním (Fioravanti et al., 2005). Pozornost zde v tomto případě slouží jako jakýsi „hlídač“ pracovní paměti, který zaměřuje kódování informací směrem k důležitým položkám (Awh et al., 2006). Klinické nálezy naznačují, že lidé se schizofrenií vykazují poruchy selektivní pozornosti (schopnost držet se relevantních informací a ignorovat distraktory), trvalé pozornosti (držení nepřetržité koncentrace v situacích náročných na pozornost) a také mají zhoršený reakční čas (Mirsky & Duncan, 1986). Pozornost u jednoduchých úkonů často narušena nebývá, poruchy se projevují až se stoupající náročností úloh. Stejně tak je možné pozorovat zhoršení při dělení pozornosti při plnění dvou úkolů současně, avšak samostatně tyto testy u pacientů zhoršenou pozornost nenalézají (González-Andrade et al., 2021).

Komplexní povahu kognitivních deficitů schizofrenie a jejich vzájemné propojení představují také deficity ve vnímání času. V případě takzvaného intervalového časování, které se pohybuje v rozmezí jednotek až desítek sekund, je

u pacientů se schizofrenií častým nálezem hlavně menší přesnost a větší variabilita v časování intervalů (Ward et al., 2012). Celý proces správného odhadu času je v jednom z hlavních modelů časování, tzv. SET (*scalar expectancy theory*) modelu, úzce propojen s pozorností a pracovní i dlouhodobou pamětí, neboť aby subjekt podal dobrý výkon, musí vnímat kontinuálně ubíhající čas, pamatovat si ho a rozhodnout, zda již daný interval uplynul porovnáním uběhlého času během pokusu s dříve zapamatovaným intervalem (obr.2; Matthews & Meck, 2016). Propojení jednotlivých typů příznaků v tomto případě podporuje i fakt, že zhoršené vnímání času může přispívat k rozvoji bludného myšlení. Pacient se schizofrenií má zkrácené vnímání času a není tak schopen přisoudit vlastním činům dobrovolnou kontrolu (Ward et al., 2012).



**Obr. 2.** Schématické znázornění jednotlivých fází zpracování časové informace podle SEM modelu. Pacemaker kontinuálně vytváří pulsy, které přepínač dle alokované pozornosti v menší či větší míře propouští do akumulátoru. Informace nahromaděná v akumulátoru je neustále porovnávána s dřívější představou o délce intervalu v referenční paměti. Pokud se délky těchto porovnávaných intervalů shodují, je vyslán signál pro provedení akce. Upraveno podle Matthews & Meck, 2016.

Jedinci se schizofrenií mají často problémy nejen se správným časováním, ale obecně s úkoly vyžadujícími trvalou pozornost, pracovní paměť, kognitivní flexibilitu a inhibiční kontrolu – tedy se souborem schopností nazývaným exekutivní funkce

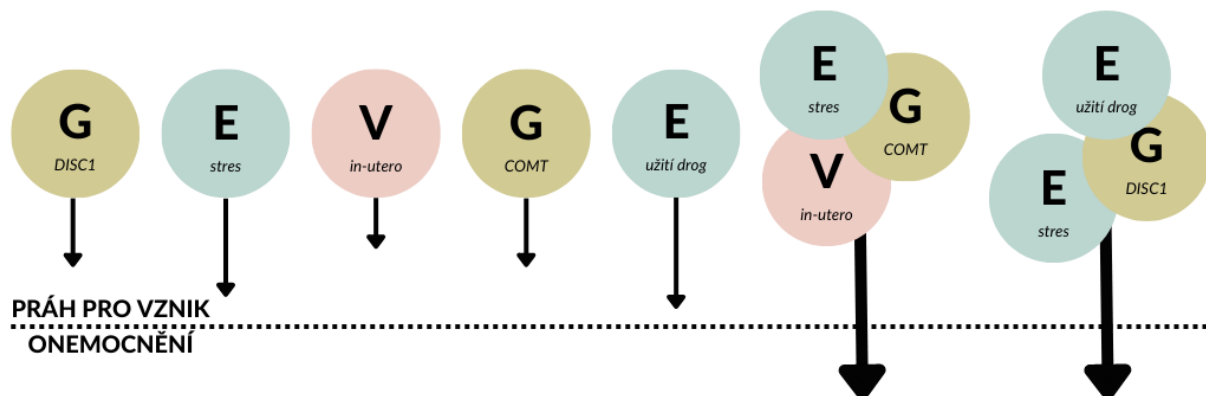
(Diamond, 2013). Ty člověku umožňují správně a rychle jednat a myslet v reakci nejen na vnější události, ale také ve vztahu k vnitřním stavům a cílům (Orellana & Slachevsky, 2013).

Schopnost přizpůsobit své chování měnícímu se prostředí podle kontextu situací zajišťuje kognitivní flexibilita. U schizofrenie bývá kognitivní flexibilita zásadně narušena a pacient tak často zůstává ve stavu takzvaného uvíznutí, ve kterém není schopný přepnout na jiný typ chování i přesto, že současná strategie již nefunguje (Waltz, 2017). Schopnost přepínat mezi dvěma perspektivami podle požadavků situace je zásadní i v rámci sociálních kontaktů, neboť jedinci umožňuje správně přisuzovat duševní stav druhým. Pacienti se schizofrenií a narušenou kognitivní flexibilitou tak například nevyvodí z kontextu ironii i přesto, že zde určitou neshodu vnímají (Champagne-Lavau et al., 2012).

Impulsivní chování je další z faktorů, který může zásadně ovlivňovat každodenní fungování pacientů se schizofrenií. Impulsivita označuje tendenci jednat na základě okamžitých nutkání, aniž by byly zváženy možné následky. U schizofrenie impulzivní chování úzce souvisí s narušením pozornosti, neboť jak již bylo dříve zmíněno, narušená pozornost vede k neschopnosti ignorovat irelevantní a rušivé podněty a nedovoluje aktivaci procesů pro zlepšení zpracování relevantních signálů (Michael et al., 2014). V těchto případech pak u úkolů zahrnujících konflikty uvnitř systémů chybí inhibice obvyklých reakcí a díky impulsivnímu chování může docházet ke špatným rozhodnutím, náhlým výbuchům vzteku vedoucím až k agresivitě a sebepoškozování, a narušena může být také schopnost jedince dodržovat léčebný plán (Hoptman, Matthew, 2015).

## **1.2. Etiologie**

Příčina vzniku schizofrenie je studována více než sto let, a i přesto stále zůstává nejasná. S největší pravděpodobností ovšem rozličné fenotypy nemoci vznikají na základě více faktorů, které zahrnují primárně genetické, vývojové a environmentální činitele (obr. 3; Siever & Davis, 2004).



**Obr. 3.** Vznik schizofrenie na základě více různých typů faktorů. Pokud genetické (G), environmentální (E) a vývojové (V) faktory působí samostatně, nepřesáhnou práh pro rozvoj schizofrenie. Při jejich kombinaci je tento práh překročen a dojde k propuknutí nemoci.

Přepřacováno podle Green & Glausier, 2016.

Určitý genetický základ schizofrenie byl studiem jak s dvojčaty, tak s adoptovanými potomky, prokázán, ovšem povaha těchto genetických faktorů a rozsah fenotypového projevu zůstávají nejasné (Tsuang et al., 1999). Rodinné studie jednovaječných dvojčat se schizofrenií ale nenalézají úplnou fenotypovou shodu, takže genetické faktory tedy pravděpodobně nejsou jedinými činiteli, kteří projevy této poruchy ovlivňují (Hilker et al., 2018). Dále ovšem jistý genetický základ schizofrenie podporuje i fakt, že se nemoc u sourozenců často objevuje ve stejném věku (Dipiro et al., 2014). Mezi hlavní geny, jejichž změněné variace či polymorfismus se pojí se schizofrenií, patří neuregulin 1 (NRG1), dystrobrevin-vázající protein 1 (DTNBP1), regulační G-protein signalizace 4 (RGS4), catechol-O-methyltransferáza (COMT), prolin dehydrogenáza (PRODH), DISC1 a DISC2, 5HT<sub>2A</sub> receptor, a dopaminový receptor D<sub>3</sub> (DRD3; shrnuto v Fatemi & Folsom, 2009). Žádný z těchto kandidátních genů ovšem nebyl nalezen ve všech studiích, což podporují i důkazy, že psychotické a deficitní příznaky mohou mít nezávislou dědičnost a konkrétní gen či spíše soubor genů manifestuje specifický schizoidní fenotyp (Fanous et al., 2001; Kendler et al., 1991). Svoji roli v tomto případě může mít i vliv epigenetických změn, které vznikají v důsledku expozice různým vnějším či vnitřním stresorům. Epigenetické změny tak mohou v průběhu života vytvářet určitý „molekulární most“ mezi těmito stresory a formujícími se geny, a přispívat tak k různorodosti nálezů u jednotlivých pacientů (Akbarian, 2022).

Další teorie vysvětlují vznik schizofrenie na základě narušeného správného vývoje mozku plodu již během těhotenství. Nakažení chřipkou či jinými infekcemi primárně v druhém trimestru těhotenství zvedá hladinu specifických prozánětlivých cytokinů, a tak může až trojnásobně zvýšit riziko rozvoje schizofrenie u potomka (Brown, 2006; Brown et al., 2004). Ve stejném období těhotenství může mít zásadní vliv i podvýživa či stres matky (Beck et al., 2011). S pozdějším rozvojem schizofrenie jsou ovšem spojovány i samotné komplikace při porodu či nízká porodní hmotnost (Painter et al., 2005).

Na vzniku schizofrenie se podílejí také environmentální faktory, které se vyskytují v klíčových vývojových obdobích jako je rané dětství a dospívání. Patří mezi ně trauma v dětství, traumatické poškození mozku či užívání návykových látek (Barkus & Murray, 2010; Bendall et al., 2008; Orlovska et al., 2014). Za zmínku ovšem stojí i sociálně-environmentální faktory, které vykazují vyšší prevalenci rozvoje schizofrenie, jako městské prostředí či migrace nebo příslušnost k minoritní menšině (Van Os et al., 2010).

Výše zmíněný výčet rizikových faktorů pro rozvoj schizofrenie zdaleka nezahrnuje všechny potenciální činitele, avšak jak je z něho patrné, toto onemocnění pravděpodobně není výsledkem jednoho konkrétního zásahu. Etiologie schizofrenie vychází spíše z kumulativní interakce řady rizikových faktorů, které pak následně vedou k rozvoji nemoci v dospívání nebo rané dospělosti (Howes et al., 2004).

### **1.3. Patofyziologie**

Každý jedinec se schizofrenií disponuje určitým souborem rizikových faktorů, které vzájemnými interakcemi tvoří konkrétní etiologii a patofyziologii. Patofyziologické mechanismy, od neurochemické nerovnováhy, přes morfologické a funkční změny až po neurovývojové poruchy, pak vedou k různorodé škále příznaků schizofrenie.

Strukturální abnormality nalezené u schizofrenie zahrnují řadu změn, jež jsou často přítomny již před propuknutím samotného onemocnění. Typicky bývá u pacientů pozorováno zvětšení mozkových komor (Rimol et al., 2010) a redukce objemu primárně v limbickém systému mediálního temporálního laloku, specificky v amygdale a hipokampu, tedy oblastech, které funkčně úzce souvisí s pamětí a emocemi (Heckers, 2001; Lawrie, Stephen et al., 2003). Úbytek šedé hmoty se

vyskytuje i v dalších oblastech souvisejících se zhoršenými kognitivními funkcemi a negativními symptomy schizofrenie, a to ve frontálním laloku, stejně jako v temporálním laloku, který je asociován spíše s pozitivními příznaky (Nakamura et al., 2007).

Spolu se správnou funkčností jednotlivých korových oblastí souvisí poškozené přepínání mezi jednotlivými neuronálními sítěmi mozku, které pak vede k narušenému vnímání a uvědomování si svého „já“. Jedná se o centrální výkonnou síť (*central executive network*) zajišťující pozornost k vnějším stimulům a o síť implicitního režimu (*default mode network*), která se aktivuje během odpočinku a při zaměření pozornosti dovnitř na sebe samé. Přepínání mezi těmito dvěma sítěmi zajišťuje síť salience (*salience network*), která dle potřeby vždy aktivuje jednu ze dvou výše zmíněných sítí a aktivitu druhé naopak utlumí. Strukturálně jsou oblastmi této přepínací sítě salience, tedy insula a anteriorní cingulární kůra, jedny z nejčastěji narušených u pacientů se schizofrenií (Menon, 2011; Nekovarova et al., 2014).

Na úrovni jednotlivých neurotransmitterových systémů nalezneme u schizofrenie změny související primárně s dopaminergní, glutamátergní a serotonergní transmisí. Dysregulace dopaminu se dle současných nálezů projevuje striatální a subkortikální hyperdopaminergií, jenž pak má za následek rozvoj psychotických symptomů, naopak hypodopaminergie v prefrontální kůře může vést ke kognitivním a negativním příznakům (Davis et al., 1991; Howes & Kapur, 2009). Abnormality serotonergního systému zahrnují sníženou denzitu kortikálních 5-HT transportérů a zvýšenou vaznost 5-HT<sub>1A</sub> receptorů (Abi-Dargham, 2007). Glutamát, který má nezastupitelnou roli v učení a paměti, má u jedinců se schizofrenií sníženou aktivitu svých NMDA receptorů, což vede k disinhibici glutamátergních projekcí (Moghaddam & Javitt, 2012). Změny v těchto systémech mají zásadní vliv na strukturu mozku a klinické příznaky schizofrenie (Olney et al., 1999).

Glutamátergní dysfunkce u schizofrenie souvisí se změnami parvalbumin-pozitivních interneuronů (PVI) v mozkové kůře a hipokampu. PVIs patří mezi myelinizované GABAergní neurony a jejich hlavní funkcí je regulace synaptické transmise a zajištění správné vysokofrekvenční synchronizace neuronů (Gonzalez-Burgos et al., 2015). Hypofunkce NMDA receptorů může přímo snižovat pálení GABAergních interneuronů včetně PVIs, které pak způsobují nadměrnou excitabilitu

glutamátergních pyramidálních neuronů (Marsman et al., 2014). Výsledkem je pak narušení excitačně inhibiční rovnováhy a desynchronizace gama oscilací, což může vést například ke zhoršenému výkonu v kognitivně náročných úlohách (Basar-Eroglu et al., 2007; Ramyead et al., 2015).

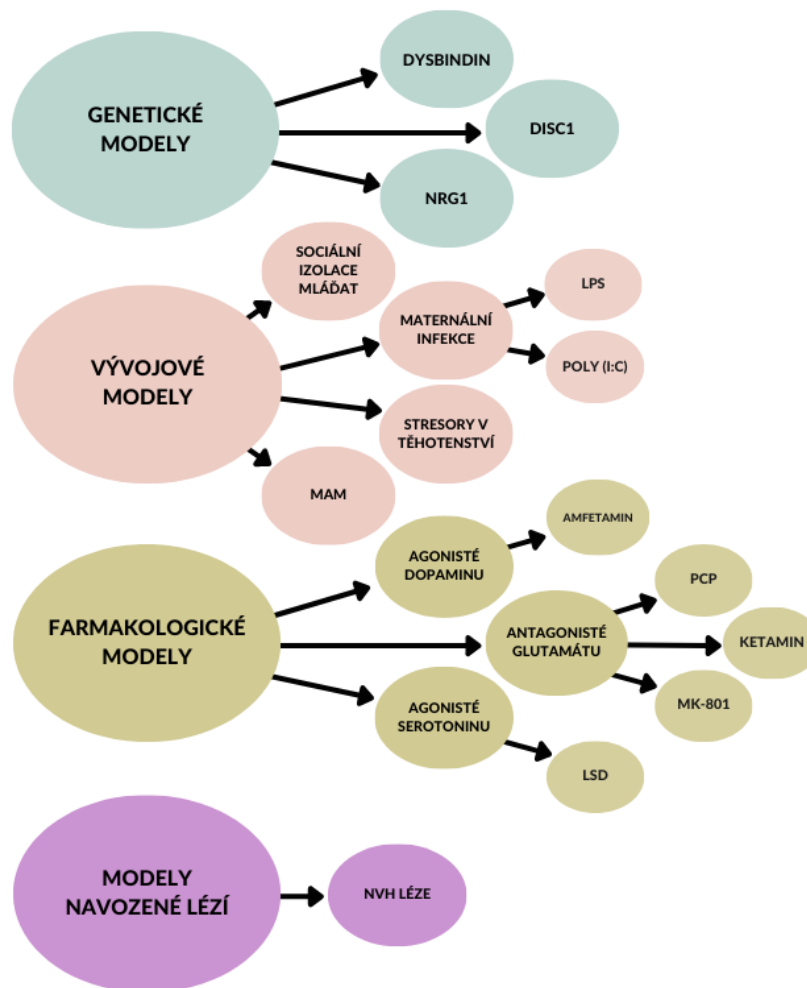
#### **1.4. Animální modely schizofrenie**

Animální modely schizofrenie jsou ve výzkumu původu této nemoci zásadní a nenahraditelné. Umožňují provádět invazivní sledování strukturálních a molekulárních změn a testovat nová potencionální terapeutika. U animálních modelů se obdobně jako u pacientů se schizofrenií objevují pozitivní i negativní příznaky a narušení kognice, avšak toto chování je terminologicky označováno pouze jako schizofrenii podobné, neboť už z principu animálních modelů zde vzniká spíše připodobnění než přímá replikace daného chování (Tordjman et al., 2007). Animální modely schizofrenie můžeme rozdělit dle typu jejich navození: vývojové, farmakologické, genetické či navozené lézí (obr. 4).

Některé symptomy schizofrenie, jako auditorní halucinace či bludy, jsou pozorovatelné pouze u lidí (Powell & Miyakawa, 2006) a stejně tak ani u animálních modelů nenalézáme vždy všechny schizofrenii podobné příznaky, ale pouze jejich určitou podmnožinu. U zvířat v tuto chvíli ani nejsou jasně daná kritéria, u kolika a u jakých kognitivních změn či příznaků je již můžeme považovat za animální model schizofrenie. Je tak možné, že do budoucna bude každý další nový animální model reprezentovat subpopulaci určitých příznaků či dokonce bude tvořit nový endofenotyp schizofrenie.

Je však zásadní, aby i přes odlišnosti ve sledovaných příznacích animální modely schizofrenie splňovaly tři zásadní kritéria fenomenologické, konstruktivní a prediktivní validity (Jones et al., 2011). Fenomenologická validita zohledňuje míru podobnosti symptomů, konstruktivní validita řeší shodu z patofyziologického a etiologického hlediska a prediktivní validita určuje reakci na nová či zavedená terapeutika (Young et al., 2010). Na tomto základě pak vznikly behaviorální úlohy jak pro testování schizofrenii podobných příznaků u animálních modelů, tak pro výzkum symptomů pacientů, které jsou co nejvíce homologní, a tedy srovnatelné ve svých výstupech (Canetta & Kellendonk, 2018).

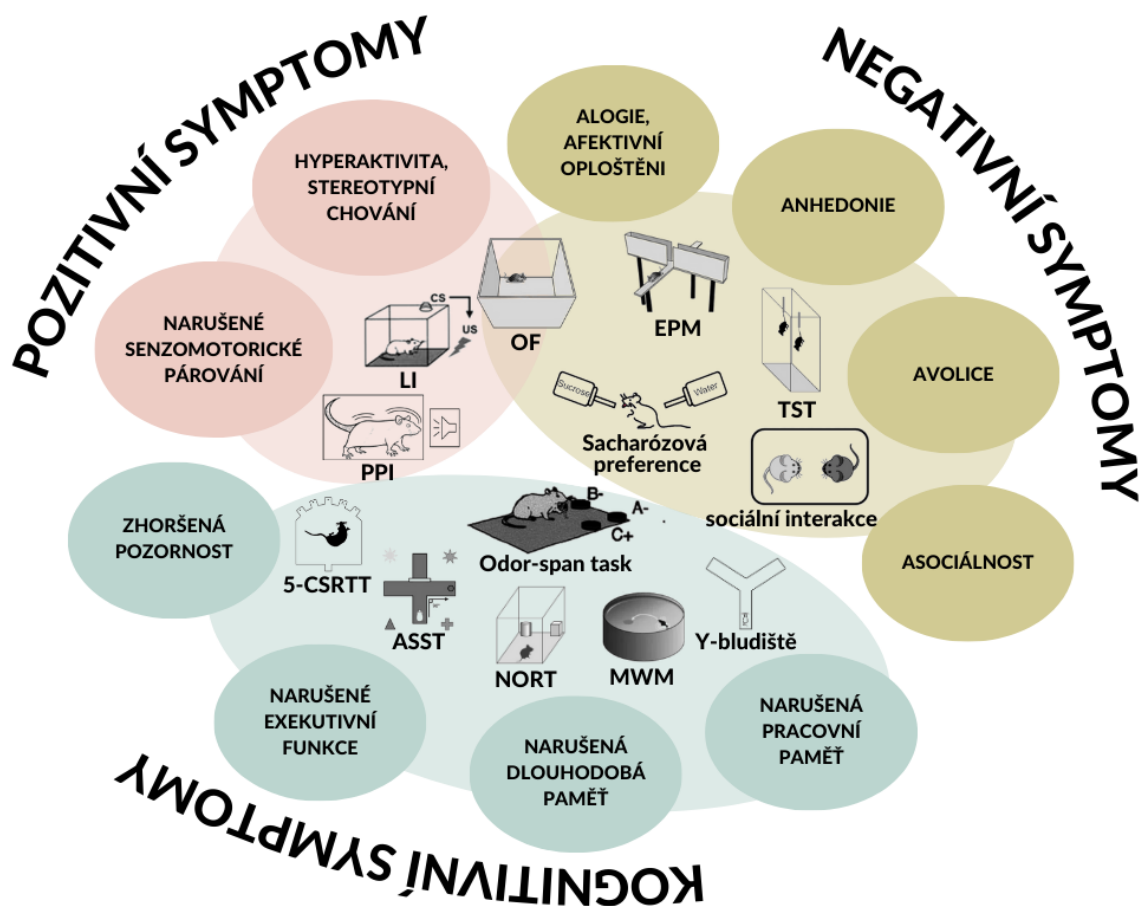
# ANIMÁLNÍ MODELY SCHIZOFRENIE



**Obr. 4.** Základní rozdělení animálních modelů schizofrenie. V ilustraci jsou zobrazeny nejobvykleji studované animální modely se schizofrenii podobnými příznaky. DISC1 = *disrupted-in-schizophrenia 1*; LPS = lipopolysacharid; LSD = diethylamid kyseliny lysergové; MAM = metylazoxymetanol acetátu; NRG1 = neuregulin 1; NVH = neonatální ventrální hipokampus; PCP = fencyklidin.

## 1.4.1. Úlohy využívané ke studiu animálních modelů schizofrenie

V současné době nejsou známy žádné biologické markery schizofrenie, a proto je diagnostika tohoto onemocnění závislá na určení klinických symptomů. Současně se tyto symptomy u každého pacienta liší a je díky tomu složité reprodukovat schizofrenii u experimentálních zvířat (Kellendonk et al., 2009). Na tomto základě spolu se základy fenomenologické a konstruktivní validity byly zvoleny nebo vytvořeny behaviorální testy, které napomáhají s určením přesných symptomů jednotlivých animálních modelů schizofrenie. Jejich rozdělení je souhrnně zobrazeno v obr. 5.



**Obr. 5.** Přehled příznaků schizofrenie a konkrétních behaviorálních úloh využívaných při testování schizofrenii podobných příznaků u animálních modelů. Ilustrováno podle tabulky v Ang et al., 2020. 5-CSRTT = *five-choice serial reaction time task*; ASST = *attentional set-shifting task*; EPM = vyvýšené křížové bludiště; LI = latentní inhibice; MWM = Morrisovo vodní bludiště; NORT = test rozpoznání nového objektu; OF = test otevřeného pole; PPI = prepulzní inhibice; TST = *tail suspension test*.

#### 1.4.1.1. Úlohy sledující pozitivní symptomy

Mezi jedny z nejčastěji popisovaných pozitivních symptomů u pacientů se schizofrenií patří halucinace či paranoia, avšak přímo tyto příznaky není možné testovat u animálních modelů, minimálně ne v rámci konstruktivní validity (Jones et al., 2008). Na pomezí pozitivního symptomu ve formě psychózy a kognitivního narušení se pak řadí i unikátní endofenotyp typický pro schizofrenii – narušení v senzomotorickém párování (Young et al., 2009). U některých pacientů se také objevuje hyperaktivita či repetitivní chování, jež sice nejsou jedinečnými příznaky schizofrenie, avšak často se jejich testování využívá v preklinickém výzkumu (Van

Den Buuse, 2010). Mezi nejčastěji používané behaviorální úlohy patří test otevřeného pole a prepulzní inhibice.

#### **1.4.1.1.1. Test otevřeného pole**

Jedním z nejčastěji používaných testů na měření lokomoční aktivity v novém či již známém prostředí je test otevřeného pole. V této úloze se měří aktivita zvířete v aparatuře, která je obvykle čtvercového tvaru s průhlednými či neprůhlednými stěnami. Sledování a následná analýza dat probíhá skrze kameru, a zvíře tak může bez stresu z experimentátora přirozeně explarovat (Cummins & Walsh, 1976).

Zvýšená lokomoční aktivita patří mezi časté změny pozorovatelné u animálních modelů schizofrenie. Potenciální narušení se dají sledovat i skrze reakci na psychotomimetické látky, mezi které patří například MK-801, amfetamin či ketamin. V reakci na tyto látky experimentální zvířata vykazují větší změny v chování, které se přikládají narušené funkci dopaminergních a glutamatergních systémů (Gainetdinov et al., 2001). Stejně tak je tomu i u pacientů, u kterých tyto látky zhoršují psychotické projevy (Lahti et al., 2001). Zvýšená lokomoce u animálních modelů schizofrenie a zhoršení psychotických projevů u pacientů jsou tedy v rámci výzkumu srovnatelnými výstupy pro testování pozitivních symptomů onemocnění.

#### **1.4.1.1.2. Test prepulzní inhibice**

Test prepulzní inhibice (PPI) akustického úlekového reflexu patří mezi hlavní úlohy využívané ke zmapování behaviorálního profilu schizofrenii podobných příznaků. Tato úloha byla původně vyvinuta pro testování v psychofyziologickém výzkumu pacientů se schizofrenií, kteří obvykle vykazují snížené senzomotorické párování, a až později našla své využití i u animálních experimentů (Braff & Geyer, 1988). Její základ představuje automatická motorická reakce a měření její míry v reakci na zvukové stimuly. Pro měření PPI musí být jako první nahraná reakce na základní zvuk, jenž obvykle tvoří pulz hlasitého bílého šumu. Dále se pak měří reakce na tento zvukový stimul v přítomnosti či absenci krátkého pulzu, který velmi těsně (100 ms) předchází samotnému stimulu. I přesto, že tato úloha tvoří zásadní součást testových baterií, výsledky se dle různých parametrů, jako je například věk, pohlaví, kmen zvířat či typ animálního modelu, mohou zásadně lišit a nemusí vykazovat konzistentní výsledky (viz. tabulka 1 v přehledovém článku Ang et al., 2020).

#### **1.4.1.2. Úlohy zkoumající negativní symptomy**

Negativní symptomy charakterizuje hlavně snižování kvality života pacientů se schizofrenií. Některé z nich, konkrétně anhedonie, úbytek motivace či narušené sociální chování, se v preklinických testech dají zkoumat také u experimentálních zvířat (O'Tuathaigh et al., 2010). Tato narušení souvisí primárně s hypofunkcí NMDA systémů a korových interneuronů a mohou výrazně zhoršovat míru negativních symptomů. Jejich výzkum je tedy v rámci schizofrenie zásadní, neboť většina terapeutik funguje na principu dopaminergního antagonismu a nezlepšuje tedy negativní symptomy (Sahin et al., 2016). Testů pro zkoumání negativních symptomů nalezneme s různými modifikacemi větší množství, v následujících podkapitolách tedy jejich rozdělení bude zachováno dle konkrétních symptomů.

##### **1.4.1.2.1. Sociální interakce**

Úlohy měřící míru prosociálního chování jsou přímo srovnatelné pro experimentální zvířata i pacienty se schizofrenií. Ve výzkumu existuje několik typů testů, jež jsou odlišeny například použitou aparaturou, novostí prostředí či možností přímého kontaktu s neznámým jedincem.

Nejčastěji se test sociální interakce provádí v otevřené aréně, která obvykle slouží k testu lokomoční aktivity a anxiety (Miyakawa et al., 2003). Cizí jedinec zde může být buďto umístěn v menší klínce či se může volně pohybovat po aréně (Miyakawa et al., 2003; Nadler et al., 2004). Další používanou metodou je takzvaný tříkomorový test (*three chamber test*), jež se, jak již název napovídá, skládá ze tří propojených komor. Každá krajní komora pak disponuje ještě menší klíčkou, do které se umístí buďto známý či neznámý jedinec. V této úloze pak je možné sledovat jak preferenci kontaktu se známým a neznámým jedincem, tak samotná ochota komunikaci vůbec navazovat (Kaidanovich-Beilin et al., 2010).

##### **1.4.1.2.2. Anhedonie**

Anhedonie jako jeden z příznaků schizofrenních pacientů zhoršuje schopnost vnímat prožitek a často se projevuje například spolu s depresemi. I u hlodavců jde tento typ chování zkoumat, a to konkrétně na testech chuťových preferencí. V testu sacharózové preference mají experimentální zvířata na výběr mezi normální vodou a sacharózovým roztokem. Zdraví jedinci v tomto testu zpravidla preferují sladký

roztok, ovšem v případě depresí tato preference mizí (Liu et al., 2018). Podobné výsledky nalezneme i u některých animálních modelů schizofrenie, kde se snížená preference sacharóзовého roztoku spojuje primárně se změněnou hladinou dopaminu (de Matos et al., 2018), maternální imunoaktivací (Labouesse et al., 2015) či s narušenou funkcí parvalbuminových interneuronů (Grimm et al., 2018).

#### **1.4.1.2.3. Anxiózní chování**

Někteří autoři interpretují narušené anxiózní chování u experimentálních zvířat jako synonymum omezení obličejových a emočních gest u pacientů se schizofrenií (O'Tuathaigh et al., 2010). Testování těchto změn se zakládá primárně na přirozeném chování hlodavců, kteří obvykle zkoumají nová prostředí, ale zároveň se vyhýbají otevřeným a vyvýšeným prostorům (Walf & Frye, 2007). Jedním z hlavních aparatur, které nacházejí využití v testech anxiety, je vyvýšené křížové bludiště (*elevated plus maze*; EPM). EPM se skládá ze dvou otevřených a dvou uzavřených ramen, jenž tvoří kříž se středovou platformou, kam je zvíře umístěno na začátku experimentu. Tento test sleduje, v jaké míře je zvíře ochotné zkoumat otevřená vyvýšená ramena oproti pobytu v ramenech uzavřených. Zvýšená anxiety je v EPM pozorovatelná primárně u genetických modelů schizofrenie (Ang et al., 2020). EPM patří ve výzkumu anxiety mezi jedny z nejznámějších, své využití ale nalézají i další úlohy mezi které patří sledování thigmotaxe v testu otevřeného pole či různé verze sociálních interakcí (Himanshu et al., 2020).

#### **1.4.1.3. Testy sledující kognitivní změny**

Kognitivní deficity patří spolu s pozitivními a negativními symptomy mezi hlavní poruchy u schizofrenie. Jedná se primárně o narušení pozornosti, paměti a kognitivní flexibility (Tripathi et al., 2018). U lidí stejně jako u hlodavců tyto změny souvisí se změněnou funkcí prefrontální kůry, a to i přesto, že jsou testy založené na použití jiných sensorických modalit (Young et al., 2009). Kognitivní procesy spojované se schizofrenií se u animálních modelů dále dají rozdělit dle CNTRICS (*Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) iniciativy do několika kategorií tak, aby byla co nejvíce zmenšena translační mezera při jejich porovnání s příznaky u pacientů se schizofrenií. Hlavní domény v tomto případě tvoří

pozornost, pracovní a dlouhodobá paměť, afektivní procesy či exekutivní funkce (Moore et al., 2013).

#### **1.4.1.3.1. Pracovní a dlouhodobá paměť**

Narušení pracovní paměti patří nejen u lidí mezi jeden z nejvíce studovaných symptomů schizofrenie. Testování pracovní paměti poukazuje nejen na poruchy paměti samotné, ale také na sníženou behaviorální adaptabilitu a flexibilitu (Powell & Miyakawa, 2006). U preklinického výzkumu s animálními modely se pak úlohy testující pracovní paměť dělí primárně dle toho, jestli jsou nebo nejsou založeny na prostorové paměti. Za zmínku prostorově založených úloh stojí především Morrisovo vodní bludiště (*Morris water maze*; MWM), radiální bludiště či sledování spontánní alterace v T-bludišti a Y-bludišti. Mezi neprostorové testy patří například tzn. úloha s mnohačetnými čichovými podněty (*odor span task*; Dudchenko, 2004; Morris, 1984). V Y-bludišti a T-bludišti se k jednoduchému měření pracovní paměti využívá přirozená tendence hlodavců střídat ramena v bludišti (spontánní alternace) při prozkoumávání nového prostředí (Hughes, 2004). V tomto případě je krátkodobá paměť potřeba k tomu, aby si zvíře zapamatovalo svoji předchozí volbu a přirozeně tak alterovalo mezi jednotlivými rameny aparatury. Pracovní paměť v Morrisově vodním bludišti, které využívá přirozené potřeby hlodavců dostat se z vody na souš, může být testována tzv. DMTP (*delayed matching-to-place*) úlohou. V tomto testu je třeba udržet prostorovou informaci po relativně krátkou dobu a nedochází zde k dlouhodobému učení, neboť se hledaný ostrůvek skrytý ve vodě každý den přesouvá (Whishaw, 1985). Zvíře si tedy musí daný den zjistit, kde ostrůvek je, a ignorovat informaci z předchozího učení. Tyto prostorové úlohy zkoumají jeden z aspektů pracovní paměti, a to tzv. udržování cíle. Jiný pohled na pracovní paměť ovšem mluví o tom, že její kapacitu specifikuje počet předmětů, který je jedinec schopný v paměti udržet (Johnson et al., 2013). Tento aspekt pak lze zkoumat například v úloze s mnohačetnými čichovými podněty, ve které zvíře nalézá odměnu pouze v nádobě, jejíž pach je pro něj nový, a musí jej odlišit od těch již dříve prezentovaných (Dudchenko et al., 2013).

Mezi aspekty kognitivních poruch u schizofrenie mimo jiné řadíme také narušení paměti dlouhodobé (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Tyto testy jsou u hlodavců často prováděny na stejných aparaturách jako testy pracovní paměti a liší

se pouze použitými experimentálními protokoly. Z klasických testů stojí za zmínku například osmiramenné bludiště (Hodges, 1996) či Morrisovo vodní bludiště a NORT (*novel object recognition task*), mezi testy novější a lépe porovnatelné s pacienty patří již výše zmíněná úloha s mnohačetnými čichovými podněty (MacQueen et al., 2016) či Kolotočové bludiště (Stuchlík et al., 2013).

Morrisovo vodní bludiště a Kolotočové bludiště slouží také k testování paměti dlouhodobé. V tomto případě se v MWM pozice hledaného ostrůvku během jednotlivých testovacích dní nemění, u Kolotočového bludiště je zvíře učeno vyhýbat se averzivnímu sektoru, který je též v průběhu učení stabilní. Tyto úlohy jsou využitelné translačně i u pacientů se schizofrenií, kteří ve virtuální realitě absolvují testy prostorové orientace založené na lokalizaci objektů (Fajnerová et al., 2015; Hanlon et al., 2006). Podobné translační využití má i úloha NORT, která je založena na přirozené potřebě potkanů zkoumat nové věci. Zvíře zde má nejdříve možnost zkoumat dva objekty, poté je z aparatury vyndáno a po určitém časovém odstupu jsou mu znovu prezentovány dva objekty, avšak jeden z nich je původní a druhý nový. V této úloze se jako míra dlouhodobé paměti měří čas věnovaný zkoumání nového objektu vůči objektu známému (Rajagopal et al., 2014).

#### **1.4.1.3.2. Kognitivní flexibilita**

Exekutivní funkce jsou nezbytné pro koordinaci a kontrolu našeho chování a mezi jeden z jejich aspektů patří i kognitivní flexibilita. Kognitivní flexibilita bývá u pacientů se schizofrenií často narušena a znemožňuje tak vytvoření adekvátních reakcí na neustále se měnící vnější podmínky (Gilmour et al., 2013). Míra narušení kognitivní flexibility se u pacientů obvykle zjišťuje například úlohou na intra a extradimenzionální přesun pozornosti (Jazbec et al., 2007). Stejně tak je tomu v preklinickém výzkumu, jenž k výzkumu využívá úlohu ASST (*attentional set-shifting task*) (Tait et al., 2014). V tomto testu musí experimentální zvíře správně vybrat misku s odměnou, která je zahrabaná ve specifickém typu materiálu (relevantní vodítko), a zároveň ignoruje s nimi spojený pach (irrelevantní vodítko). V další části se pak relevantnost jednotlivých dimenzí vymění a zvíře se naopak učí odměnu rozeznávat podle pachů a ignorovat materiál. Výkon v poslední fázi úlohy určuje míru kognitivní flexibility zvířete. Další ze způsobů výzkumu behaviorální flexibility je prostorová verze testu na změnu podmínek (*set-shifting*). V prostorové verzi se střídá

podmínka egocentrická, při které zvíře musí zahýbat např. vlevo a zároveň ignorovat, kde v bludišti je, s podmínkou alocentrickou, která naopak vyžaduje orientaci v bludišti, neboť je odměňováno vždy jen jedno konkrétní rameno (Torres-Berrío et al., 2019). Všechny tyto úlohy jsou u hlodavců vysoce závislé na prefrontální kůře a srovnání s klinickým výzkumem tak má vysokou translační hodnotu.

#### **1.4.1.3.3. Pozornost**

Mezi kognitivní funkce, které jsou u pacientů se schizofrenií narušeny, spadá také pozornost. Test průběžného výkonu (*continuous performance test*) je u lidí dlouhodobě velmi oblíbeným testem pozornosti a na jeho základě byla vytvořena i úloha animální. Jedná se o úlohu 5-CSRTT (*five-choice serial reaction time task*), jejíž podstatou je monitorování krátkého vizuálního signálu na pěti lokacích. Pokud na tento stimul zvíře zareaguje dobře a včas, je odměněno (Chudasama & Robbins, 2004). Zároveň je však možné touto úlohou sledovat i impulsivitu či repetitivní chování (Robbins, 2002). Modifikovaná verze této úlohy, tzv. 5C-CPT (*5-choice continuous performance test*), sleduje nejen míru reakcí subjektu, ale také jeho schopnost inhibovat odpověď v případě prezentace nerelevantních podnětů (Lustig et al., 2013).

#### **1.4.2. Vývojové modely**

Data z epidemiologických studií poskytují přesvědčivé důkazy o tom, že environmentální zásahy během těhotenství či v perinatálním období zvyšují riziko rozvoje schizofrenie. Řadí se mezi ně například infekce matky či stres v těhotenství, podvýživa dítěte nebo problémy při porodu (Dean & Murray, 2005; Opler & Susser, 2005). Tato zjištění pak vedla k novým způsobům modelování schizofrenie, které jsou zaměřeny na manipulace již v raných stádiích vývoje mozku. Časně narušení mozkového vývoje vede k široké škále neurovývojových změn, které v dospělosti ústí v řadu neuroanatomických a neurochemických abnormalit. Zároveň je u těchto raných modelů možné zkoumat vývoj mozku ve všech životních stádiích. Jedna z aktuálních hypotéz vzniku schizofrenie pak pracuje s předpokladem, že kombinace jednoho z těchto environmentálních faktorů s genetickou predispozicí či stresem v dospívání může vyústit v rozvoj onemocnění (tzv. *two-hit* modely; Wong & Josselyn, 2016).

Vývojové modely schizofrenie jsou ve výzkumu využívány hlavně u potkanů a myší, kteří ale mají v porovnání s lidmi odlišné časování jednotlivých fází vývoje mozku. Musí se tedy při srovnání animálních modelů s lidskými pacienty brát ohled na odlišné fáze vývoje plodu v době těhotenství. U potkanů a myší je v rámci vývojové biologie v těhotenství zastoupen jen první trimestr a první polovina druhého trimestru v porovnání s těhotenstvím u lidí (Clancy et al., 2001). Vývojově pak třetí trimestr u lidí spadá až do období prvních deseti dnů po porodu u hlodavců. V potaz také musíme brát i rozdíl mezi dvěma velmi blízkými druhy, neboť u potkanů je v porovnání s myši tento vývoj o dva dny opožděn (Clancy, Finlay, et al., 2007; Clancy, Kersh, et al., 2007). Pokud jsou manipulace dle těchto vývojových rozdílů přesně načasované, dávají nám unikátní možnost dlouhodobě sledovat změny ve vývoji mozku a v chování u potomků, jejichž matky byly vystaveny konkrétnímu environmentálnímu zásahu (Meyer et al., 2008).

#### **1.4.2.1. Modely založené na maternální infekci**

Expozice virové či bakteriální infekci během těhotenství u matky zvyšuje hladiny zánětlivých cytokinů a může tak ovlivnit vývoj mozku plodu a tím zvýšit riziko rozvoje schizofrenie (Brown, 2011). Na základě těchto informací byl zaveden první animální model, u kterého byl březím myším intranasálně aplikován neurotropní kmen lidského viru chřipky. U mláďat těchto samic vedla maternální imunitní aktivace (MIA) k rozvoji různých neuropatologií, které jsou podobné schizofrenii (Fatemi, Sidwell, Akhter, et al., 1998; Fatemi, Sidwell, Kist, et al., 1998). Na základě těchto zjištění se pak animální modely dají dělit podle toho, kterým infekčním agens byla samice nakažena a jaký typ imunitní odpovědi toto nakažení vyvolá. Obvykle se pro vyvolání bakteriální imunitní odpovědi používá lipopolysacharidový komplex ze stěn gramnegativních bakterií (LPS), virová infekce je zpravidla mimikována syntetickým dvouvláknovým RNA analogem poly (I:C) (Patterson, 2002).

MIA modely jsou nejčastěji navozeny v období od gestačního dne (GD) 9 do GD 18, neboť tato vývojová perioda koresponduje s koncem prvního až začátkem druhého trimestru u lidí, jenž je dle epidemiologických studií k narušení vývoje nejcitlivější. I přesto se jednotlivé fáze nedají srovnávat doslova, neboť se prenatální a postnatální vývoj lidí a hlodavců v určitých bodech liší (Workman et al., 2013). Jako

příklad se dá uvést synaptogeneze, která u lidí probíhá primárně prenatálně, kdežto u hlodavců nejvíce až v postnatálním období (shrnuto v Haddad et al., 2020).

Nejen den aplikace, ale i způsob provedení samotného experimentu zásadně ovlivňuje pozorované výstupy. Pokud chceme porovnávat rozdílné dny aplikace, není možné srovnávat různé studie, neboť se zásadně liší například ustájením zvířat, jejich dovozcem nebo kmenem či šarží a dodavatelem látky, kterou je infekce navozena (Kim et al., 2018; Mueller et al., 2018, 2019). Některé studie také využívají opakovaného vyvolání imunitní odpovědi, avšak tento postup znesnadňuje porovnání s epidemiologickými studii u lidí, neboť ani zde obvykle nebývá vystavení stejné infekci opakované a doba trvání je tedy poměrově srovnatelná s jednou uměle vyvolanou imunitní odpovědí u hlodavců (Haddad et al., 2020).

#### **1.4.2.1.1. Poly (I:C)**

Mezi jedny z nejčastěji používaných animálních modelů schizofrenie patří indukce maternální infekce syntetickým dvouvláknovým RNA analogem poly (I:C). Savčí imunitní systém je skrze vrozený *toll-like* receptor 3 (TLR3) schopen tuto dvouvláknovou RNA na sebe vázat a tím spustit prozánětlivé signální kaskády přes nukleární faktor zesilující lehké řetězce kappa (NF- $\kappa$ B) a interferon regulační faktor 3 (IRF3). Ze všech orgánů nalézáme nejvyšší hladiny TLR3 právě v placentě (Nishimura & Naito, 2005). Signalizace různých TLR kaskád probíhá stejným způsobem, avšak dle specifického typu mohou vyvolat vznik jednotlivých interferonů. Kupříkladu interferony prvního typu vznikají po aktivaci TLR3 či TLR4, avšak nevzniknou po aktivaci TLR2 a TLR5 (Takeda & Akira, 2005). Spuštění kaskád skrze TLR3 vede k expresi různých zánětlivých cytokinů, mezi které patří tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) či interleukin-8 (IL-8; Lundberg et al., 2007). Právě tyto cytokiny jsou v imunitní reakci na poly (I:C) klíčové a v nejvyšších koncentracích se objevují v rozmezí prvních 48 hodin po aplikaci látky, čímž mimikují akutní fázi virové imunitní odpovědi (Meyer et al., 2009).

Jedním z činitelů, který má vliv na výsledky MIA studií, je způsob podání a výše dávky poly (I:C). Nejčastěji se u tohoto modelu aplikuje 5 mg/kg poly (I:C), neboť se tato dávka jeví jako nejnižší možná pro navození celého spektra sledovaných behaviorálních deficitů (Meyer et al., 2005). Nižší dávky například nevykazují zvýšenou lokomoční reakci na amfetamin, avšak některé jiné změny tento

model vykazuje nezávisle na koncentraci. Výsledky použití různých dávek jsou pak srovnatelné u intraperitoneálního a intravenózního podání jak u myší (Shi et al., 2003), tak u potkanů (Fortier et al., 2007). Zvolená dávka poly (I:C) tedy vykazuje jistý práh imunitní odpovědi, který musí být pro navození dlouhodobých neurofyziologických a behaviorálních změn překročen.

Poly (I:C) MIA modely se nejčastěji rozdělují podle dne aplikace látky, neboť ten má zásadní vliv na budoucí neurovývojové i behaviorální změny. Dle srovnání vývojové biologie lidí a hlodavců se u myší nejčastěji používají aplikace v GD 9 a GD 17 (Garay et al., 2013; Meyer et al., 2006), neboť tyto dny vývojově korespondují s koncem prvního a druhého trimestru. Setkat se také můžeme s aplikacemi v období mezi těmito dvěma fázemi, tedy GD 13 u myší a srovnatelně GD 15 u potkanů (Reisinger et al., 2015). Rozdílné načasování maternální infekce vede k odlišným neurofyziologickým i behaviorálním abnormalitám a je tedy jedním z hlavních faktorů, které zásadně ovlivňují experimentální výstupy.

Časná aplikace v GD 9 ústí u potomků v řadu behaviorálních deficitů, avšak konzistentní výsledky studie nalézají pouze u úlohy PPI s vyššími dávkami poly (I:C) a také u sociálních testů (např. Giovanoli et al., 2013; Kim et al., 2018; Liu et al., 2013; Meyer & Feldon, 2010 a další). Zvýšená reakce na amfetamin se objevuje ve většině studií, ale existují i takové, které tento rozdíl nenalezly. Mezi neurovývojové změny řadíme abnormality v neurotransmitterových systémech v jednotlivých oblastech mozku. Mění se striatální hladiny dopaminu, hipokampus vykazuje nižší hladiny serotoninu, a i v dalších oblastech jsou narušeny také glutamatergní či GABAergní systémy. Jako prozánětlivé markery některé studie nalézají větší shluky mikroglií (jednotlivé výsledky jsou shrnuty v přehledovém článku Haddad et al., 2020). Tyto výsledky ovšem nejsou konzistentní napříč studiemi a velmi v tomto případě záleží jak na věku testování potomků, tak na zvolené dávce poly (I:C) (Juckel et al., 2011). U tohoto časného modelu se pomocí různých způsobů, jako je administrace protizánětlivých léků, antipsychotik ve stejnou dobu jako je podáno poly (I:C) či zvýšená dávka vitamínu D v dietě matky, daří zmírnit některé behaviorální deficity a snížit hladinu zánětlivých markerů v mozku (Song et al., 2011; Vuillermot et al., 2017).

Dalším obdobím aplikace poly (I:C), které je v literatuře zmiňováno, je u myši GD 13. Dospělá mláďata vykazují podobné změny v chování jako u GD 9 v PPI a sociálních testech, avšak přidává se k nim také anxiózní a repetitivní chování či změny v ultrazvukové vokalizaci (shrnuto v přehledovém článku Haddad et al., 2020). Molekulární studie u tohoto dne aplikace nalézají kupříkladu hipokampální narušení dlouhodobé potenciace (Khan et al., 2014) či korové abnormality ve fungování glutamatergických a GABAergických systémů (Coiro et al., 2015). Málokterá z těchto studií ovšem byla zreplikována se stejnými výstupy a není tedy možné s jistotou říci, zdali jsou tyto výsledky konzistentní.

Aplikace poly (I:C) v GD 15 je jako jedna z mála studovaná primárně u potkanů. I v tomto případě výsledky z behaviorálních testů zahrnují deficity v PPI, dále pak narušení LI a pracovní paměti či zvýšenou citlivost na amfetamin a MK-801. Objem mozku v tomto případě zůstává beze změny, avšak mění se objem některých oblastí, především hipokampu, striata či postranních komor. Hipokampus byl v případě těchto studií předmětem velkého zájmu a byly u něj pozorovány četné prozánětlivé markery (shrnuto v přehledovém článku Haddad et al., 2020).

Poslední ze dnů březosti, kdy se testuje vliv navozené infekce, je GD 17. U takto navozeného MIA modelu již nenalzáme deficity v PPI, ovšem stále zde přetrvává například narušení pracovní paměti nebo hypersenzitivita na látky jako je amfetamin či MK-801. Molekulární nálezy pochází pouze z několika studií a za zmínku stojí například změny v GABAergní transmisi (Luoni et al., 2017; Meyer et al., 2008).

#### **1.4.2.1.2. Lipopolysacharid**

Kromě poly (I:C) se k modelování schizofrenie pomocí MIA nejčastěji používá také lipopolysacharid, který pochází ze stěn gram-negativních bakterií, jako je například *Escherichia coli* (Meyer, 2014). Aplikace LPS způsobuje silnou prozánětlivou imunitní odpověď organismu přes své navázání se na TLR4. Následně spuštěná kaskáda je doprovázena tvorbou protizánětlivých cytokinů, mezi které patří IL-6 či TNF $\alpha$ , a také aktivací mikroglií v mozku (Boksa, 2010). Navozené změny přetrvávají do dospělosti a je možné je sledovat jak na úrovni behaviorální, tak fyziologické. I v tomto případě se ale různorodost změn odvíjí od použitého experimentálního designu. Ve studiích se objevují jak jednorázové a dvě opakované aplikace v průběhu těhotenství či

neonatalně ve vybraných dnech, tak expozice několikadenní, a použité dávky LPS se místy výrazně liší. Stejně tak jsou odlišné například kmeny hlodavců či typy použitých behaviorálních testů a věk zvířat v době testování (shrnutí v Bergdolt & Dunaevsky, 2019).

Narušení kognitivních funkcí u LPS modelu bylo popsáno v mnoha studiích a zahrnují hyperlokomoci (A. Basta-Kaim et al., 2015), změny v úlekové reakci PPI (Foley et al., 2015; Romero et al., 2010), sníženou socialibitu (Baharnoori et al., 2012) či zhoršené učení a paměť (Batinić et al., 2016; Wischhof et al., 2015). Zmíněné behaviorální změny ovšem nejsou konzistentní napříč všemi studiemi (shrnutí v Bergdolt & Dunaevsky, 2019).

Kromě behaviorálních změn studie LPS modelu zmiňují i změny na úrovni mozku. Administrace LPS skrze imunoregulační mechanismy aktivuje expresi cytokinů v centrální nervové soustavě, která následně může vést ke změnám v dopaminergních, glutamatergních či GABAergních systémech u mláďat (viz. přehledový článek Bergdolt & Dunaevsky, 2019). Mění se hladiny neurotransmiterů a jako důsledek aktivace stresové osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky se zvyšují hladiny glukokortikoidů, jenž přispívají k nesprávnému vývoji mozku, a následně mohou vést i k narušení kognitivních funkcí (Agnieszka Basta-Kaim et al., 2011; Beishuizen & Thijs, 2003; Haddad et al., 2002). Spolu se zvýšenou tvorbou cytokinů některé studie nalézají také narušené funkce mikroglíí, jenž v mozku zajišťují nejen samotnou imunitní odpověď při poranění a nemoci, ale také zastávají důležitou roli ve vývoji a udržování homeostázy (shrnutí v Bergdolt & Dunaevsky, 2019). Mění se jejich schopnost produkovat cytokiny, a to v závislosti jak na dané oblasti mozku, tak ale také na samotném designu experimentu. Mikroglie izolované z celého mozku po aplikaci LPS ve studii Schaafsma a kolegů (2017) vykazovaly snížení jejich tvorby. Oproti tomu při izolaci mikroglíí pouze z hipokampu tvorba cytokinů, konkrétně IL-1 $\beta$ , naopak vzrostla. V hipokampu, který je asociován s narušením paměti a kognitivními funkcemi, byla sledována snížená neurogeneze (Cui et al., 2009) a délka dendritů či redukovaný počet astrocytů (Baharnoori et al., 2012).

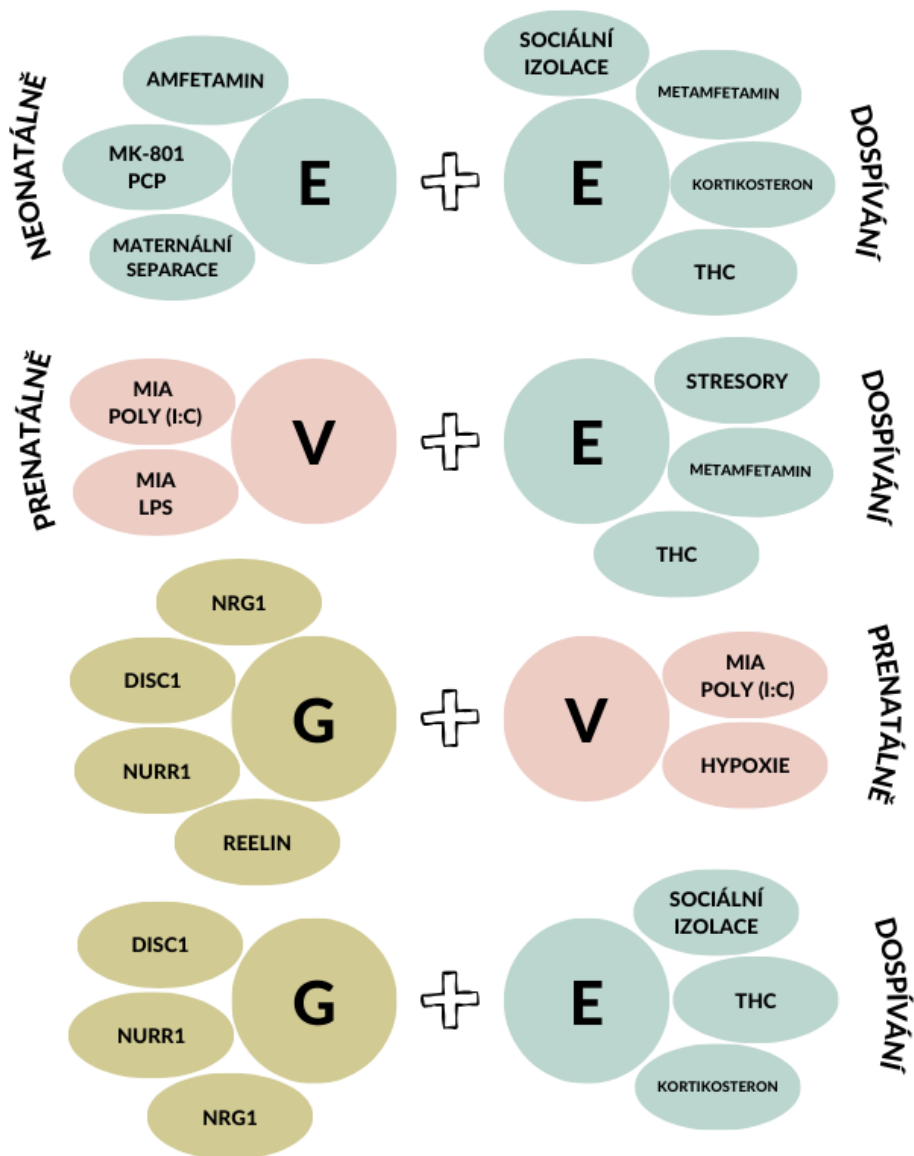
#### **1.4.2.1.3. Two-hit modely**

Neuropsychiatrické poruchy, jako například schizofrenie či autismus, nejsou často spojovány pouze s jedním rizikovým faktorem, ale spíše s multifaktoriálním

původem. Jedná se o kombinace různých vývojových, environmentálních a genetických faktorů, které pak u animálních modelů umožňují tato onemocnění mimikovat s větším spektrem relevantních příznaků (obr. 6; Meyer, 2014). V případě maternální infekce jako jednoho z faktorů se jedná o jeho kombinace buďto s faktorem genetickým či se stresem jako druhým environmentálním faktorem. Pokud je kombinace založena na určité genetické predispozici, MIA zde pak slouží jako spouštěč nemoci samotné (Clarke et al., 2009). V jiných kombinacích naopak MIA může být tím první faktorem, který pak do budoucna jedince hlavně v jeho dospívání učiní vulnerabilnějšího vůči situacím, jako je chronický stres či zneužívání drog, jež pak mohou rozvoj nemoci zapříčinit (Maynard et al., 2001).

Využití experimentálních hlodavců a MIA se ukazuje jako velmi vhodné v případě modelování schizofrenie pomocí *two-hit* modelů. Výrazné behaviorální i neurofyziologické změny byly zaznamenány u kombinace myší MIA spolu s jejich genetickými změnami jak u mutantní exprese DISC1 (Abazyan et al., 2010) tak u mutace transkripčního faktoru Nurr1 (Vuillermot et al., 2012). Změny navozené kombinací MIA a genetické predispozice pak nejen zhorší narušení, které vykazují jednotlivé manipulace samostatně, ale také vytvoří poruchy jiné, které se bez této kombinace nerozvinou (Meyer, 2014).

Další kombinací faktorů *two-hit* modelu založenou pouze na environmentálních faktorech je MIA a mírný opakovaný stres v pubertě. Tento typ modelování vyvolává změny, které se při expozici jednotlivým faktorům samostatně neprojevují, a patří mezi ně například zhoršené senzomotorické párování či zvýšená citlivost na psychotomimetické látky (Giovanoli et al., 2014). U myší byl prokázán efekt tohoto *two-hit* modelu u aplikace poly (I:C) v GD 9.5 (Giovanoli et al., 2014), avšak u potkanů při aplikaci v GD 14.5 stres v pubertě žádné další specifické behaviorální změny nevyvolal (Yee et al., 2011). Dle těchto poznatků je tedy načasování maternální infekce stěžejní, zároveň zde ale může mít zásadní vliv i řada dalších proměnných faktorů.



**Obr. 6.** Přehled nejčastěji využívaných kombinací rizikových faktorů u *two-hit* animálních modelů schizofrenie. Rizikové faktory se dělí na tři hlavní kategorie environmentálních (E), vývojových (V) a genetických (G) zásahů, které v různých kombinacích vedou k navození rozličných typů schizofrenii podobných příznaků. Dílčí studie, ze kterých ilustrace vychází, jsou zmíněny v textu.

#### 1.4.2.1.4. Další faktory ovlivňující experimentální výstupy

Všechny vývojové animální modely jsou vysoce citlivé na velké množství různých faktorů, které pak kromě samotné volby typu animálního modelu a přesného designu pokusu mohou zásadně ovlivnit experimentální výstupy. Kromě dne aplikace a samotné imunitní reakce matky patří mezi vlivné faktory také například použitý kmen zvířat, pohlaví mláďat, věk při testování, typ ustájení či dokonce i samotný dodavatel

zvířat. Zvolený kmen potkanů a myši zásadně ovlivňuje behaviorální výstupy, neboť se může lišit v celé škále faktorů jako je explorace, sociabilita či farmakologická senzitivita (Lucki et al., 2001; Moy et al., 2007). V tomto ohledu pak zásadní roli hraje i samotný dodavatel, a i u stejného kmene MIA může vyvolat odlišnou imunitní reakci, pokud zvířata byla dodána odjinud (Kim et al., 2018). Dalším z důležitých faktorů je i typ kletcí v ustájení, který může vyvolat rozdíly jak v samotné efektivitě reprodukce zvířat, tak v basálních hladinách stresových hormonů samic a behaviorálních výstupech u jejich mláďat (Mueller et al., 2018). S ustájením zvířat se pojí také prostředí, ve kterém vyrůstají a žijí, neboť míra jeho obohacení také zásadně ovlivňuje experimentální výstupy (Laviola et al., 2008).

Mláďata se v experimentech testují od svého narození až po dospělost, a u MIA modelů v závislosti na dni navození infekce pak studie nalézají rozdílné výstupy. Obecným trendem ovšem je fakt, že již časně postnatálně MIA více narušuje mozek na molekulární a buněčné úrovni, zatímco behaviorální změny se projevují převážně až u dospělých jedinců (shrnuto v Haddad et al., 2020).

Jeden z posledních, avšak velice důležitých faktorů, je pohlaví testovaných zvířat. U lidí vykazují muži více než ženy dřívější nástup nemoci, větší kognitivní deficity a nižší účinnost antipsychotik (Mendrek & Mancini-Marie, 2016). U poly (I:C) MIA modelu studie pohlavní rozdíly nalézají, avšak více závisí například na dni aplikace poly (I:C) a nejsou tak robustní jako u lidí (shrnuto v Haddad et al., 2020). LPS model vykazuje větší narušení hlavně u samců, a to s přetrvávajícím efektem až do dospělosti (Wischof et al., 2015).

### **1.4.3. Farmakologické modely**

Systémové navození schizofrenii podobných příznaků u laboratorních hlodavců pomocí farmak patří mezi jeden z nejběžnějších způsobů modelování schizofrenie. Právě u těchto animálních modelů mají svůj původ nejznámější hypotézy vzniku schizofrenie, neboť vykazují značnou míru prediktivní a konstruktivní validity. Jsou založené hlavně na krátkodobém nebo dlouhodobém podávání agonistů dopaminu, antagonistů glutamátu či agonistů serotoninu. Pokud se látky aplikují krátkodobě, tedy akutně, behaviorální testy jsou prováděny v čase, kdy látka v systému plně působí. Oproti tomu v případě dlouhodobého, tedy chronického, podávání daného

farmaka, zvířata podstupují testování v době, kdy tato látka již v těle nepůsobí (Young et al., 2010).

#### **1.4.3.1. Agonisté dopaminu**

Jedna z klíčových teorií vzniku schizofrenie je založena na hyperfunkci dopaminergního systému ve striatu (Murray et al., 2008). Tuto teorii podporuje samotná léčba psychotických příznaků, které se mírní blokací D<sub>2</sub> receptorů (Seeman, 2010). Také amfetamin jakožto agonista dopaminu může způsobit psychózu s auditorními halucinacemi či bludy totožné s příznaky u pacientů se schizofrenií (Shoptaw et al., 2009).

Schizofrenii podobné pozitivní příznaky je možné po administraci amfetaminu pozorovat i u laboratorních hlodavců. Spolu s podáním amfetaminu se v rámci animálních modelů schizofrenie pojí primárně jeho chronické podávání, jenž způsobuje širší škálu různých příznaků. Kromě hyperaktivity jsou zhoršeny výkony v některých kognitivních úlohách, které souvisí primárně s funkcí PFC. Jedná se o deficit v set-shiftingu či reversalu (Featherstone et al., 2008; Fletcher et al., 2005), avšak prostorové učení a paměť spojené primárně s funkcí hipokampu postiženo není (Russig et al., 2003). Také výkony v PPI po chronické aplikaci amfetaminu vykazují zhoršení, které se odvíjí od dávky farmaka (Featherstone et al., 2007). U tohoto animálního modelu také nenalezneme narušení sociální interakce (Sams-Dodd, 1995; 1998). Všechna narušení způsobená chronickým podáváním amfetaminu tedy nevykazují přesný behaviorální profil schizofrenie, ale primárně reflektují její pozitivní příznaky bez konzistentních negativních či kognitivních symptomů.

#### **1.4.3.2. Antagonisté glutamátu**

Dysfunkce glutamatergního systému patří mezi hlavní patofyziologické změny, které je možné pozorovat u schizofrenie (Goff & Coyle, 2001). Na rozdíl od agonistů dopaminu mimikují nekompetitivní antagonisté glutamátu nejen halucinace a bludy, ale také negativní a kognitivní symptomy (Krystal et al., 2003). Již jedno podání ketaminu, fencyklidinu (PCP) či dizocilpinu (MK-801) vyvolává u zdravých jedinců psychotické a negativní příznaky včetně narušení kognitivních funkcí (Javitt, 1991). Tyto tři nejčastěji využívaná farmaka rozlišuje hlavně jejich míra selektivity vůči

NMDA receptorům; největší inhibiční potenci má v tomto případě MK-801, nejnižší naopak ketamin (Wallach et al., 2016). Další rozdíly vychází také z rozdílného vlivu na motoriku či různé kognitivní funkce (Gilmour et al., 2009; Smith et al., 2011). S ohledem na tyto rozdíly tedy není možné preklinický kognitivní profil NMDA antagonistů zobecňovat.

Na základě sledování symptomů, které vyvolává podání PCP u zdravých jedinců, byla tato látka použita k modelování schizofrenních příznaků i u laboratorních hlodavců. Jeho akutní podání způsobuje celou škálu symptomů od hyperlokomoce v testu otevřeného pole a sociálního vyčlenění po různé kognitivní deficity například v úloze PPI (Kalinichev et al., 2008; Martinez et al., 1999; Sams-Dodd, 1995). Při porovnání s chronickým podáváním PCP by se akutní aplikace dala přirovnat spíše k první atace schizofrenie a chronické podávání právě spíše k jejím chronickým symptomům (Jentsch & Roth, 1999). U chronické administrace také můžeme sledovat celou řadu behaviorálních změn spojovaných se schizofrenií (Lee & Zhou, 2019).

Ketamin, nekomepetivní antagonist NMDA receptorů, byl derivován z PCP ve snaze najít jeho bezpečnější variantu bez výrazných neurotoxických účinků či navozování silných halucinací a delirií (Miyasaka & Domino, 1968). Přednostně se proto využívá v humánních studiích, neboť je bezpečný i při opakované administraci s méně závažnými vedlejšími účinky. Z těchto důvodů se brzy začal využívat jako anestetikum hlavně ve veterinární, avšak i humánní medicíně (Rowland, 2005). Akutní subanestetická dávka ketaminu u laboratorních hlodavců ústí hlavně v různorodé kognitivní deficity u prostorového a senzomotorického učení a paměti (De Bruin et al., 1999; Verma & Moghaddam, 1996). Dále také navozuje hyperlokomoci a stereotypní chování (Chatterjee et al., 2011).

#### **1.4.3.2.1. MK-801**

MK-801 je díky své silné selektivní vaznosti nejvhodnější pro mimikování hypofunkce NMDA receptorů (Wallach et al., 2016). Podobně jako ketamin působí primárně na NMDA receptory GABAergních interneuronů, přes které navozuje hyperexcitaci pyramidálních neuronů v neuronálním okruhu prefrontální kůry (Homayoun & Moghaddam, 2007). Toto narušení ovšem není způsobeno přímým vlivem v PFC, ale spíše nepřímým působením přes jiné oblasti mozku jako je ventrální část hipokampu

(Jodo, 2013), která skrze glutamatergní transmissi projikuje do mediální PFC (Jay et al., 1992). Zároveň MK-801 v PFC přímo způsobuje výlev dopaminu (Roemaker et al., 2012). S těmito změnami se pojí také narušená dlouhodobá potenciace a mnohé kognitivní změny (Manahan-Vaughan et al., 2008).

Akutní aplikace MK-801 vykazuje dobrou prediktivní validitu (Bubenikova-Valesova et al., 2008), ale také značnou fenomenologickou validitu, neboť navozuje mnohé behaviorální deficity jako hyperlokomoci a sníženou sociální interakci, ale také způsobuje celou řadu kognitivních změn včetně narušení pracovní a dlouhodobé paměti či kognitivní flexibility (shrnutí v Lee & Zhou, 2019). Doprovázena je také změnami v elektrofyziologii mozku; v hipokampu se snižuje síla v pásmu bety, a naopak zvyšuje signál gamy (Sullivan et al., 2015). Kromě mnohých kognitivních změn vyšší dávka MK-801 narušuje i časovou percepci (Welzl et al., 1991).

Chronická aplikace MK-801 oproti tomu sice také způsobuje podobné behaviorální deficity, avšak liší se například ve změnách lokomoční aktivity (Eyjolfsson et al., 2006; Latysheva & Rayevsky, 2003). U chronického postnatálního podávání MK-801 je lokomoce naopak snižena, spolu s narušením učení a zvýšenou anxiétou (Latysheva & Rayevsky, 2003). Liší se pak také dopaminergní a serotonergní aktivita ve frontální kůře či striatu, což podobně jako u dvou předchozích NMDA modelů nekoresponduje s hypodopaminergními stavy u pacientů se schizofrenií (Löscher et al., 1991).

## 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1. Cíle práce

1. Zjistit vliv akutní aplikace MK-801 na časovou a prostorovou kognici v modifikované úloze aktivnímu vyhýbání se místu v Kolotočovém bludišti.
2. Objasnit behaviorální a kognitivní změny u *two-hit* poly (I:C) vývojového animálního modelu schizofrenie se zaměřením na otestování kognitivní flexibility.
3. U *two-hit* poly (I:C) MIA modelu schizofrenie prozkoumat rozdílnost vlivu volného a individuálně ventilovaného typu ustájení.
4. Pomocí prenatálního a neonatálního opakovaného podávání LPS modelovat schizofrenii podobné příznaky ve vybraných behaviorálních úlohách.
5. Sledovat pohlavní rozdíly v behaviorálních testech u poly (I:C) a LPS vývojových animálních modelů schizofrenie.

## 2.2. Přehled publikací přiložených k disertační práci

### PUBLIKACE A

---

Maleninska, K., Jandourkova, P., Brozka, H., Stuchlik, A., & Nekovarova, T. (2022). **Selective impairment of timing in a NMDA hypofunction animal model of psychosis.** *Behavioural Brain Research*, 419, 113671, **IF=3.352**

Můj příspěvek: Design studie, provádění behaviorálních experimentů a analýza dat, interpretace výsledků, sepsání manuskriptu.

### PUBLIKACE B

---

Maleninska, K.<sup>1</sup>, Janikova, M.<sup>1</sup>, Radostova, D., Vojtechova, I., Petrasek, T., Kirdajova, D., ... & Stuchlik, A. (2022). **Selective deficits in attentional set-shifting in mice induced by maternal immune activation with poly (I: C).** *Behavioural Brain Research*, 419, 113678, **IF=3.352**

<sup>1</sup> sdílené prvoautorství

Můj příspěvek: Design studie, provádění behaviorálních experimentů a analýza dat, interpretace výsledků, sepsání manuskriptu.

### PUBLIKACE C

---

Vojtechova, I., Maleninska, K., Kutna, V., Klovřza, O., Tuckova, K., Petrasek, T., & Stuchlik, A. (2021). **Behavioral alterations and decreased number of parvalbumin-positive interneurons in wistar rats after maternal immune activation by lipopolysaccharide: sex matters.** *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3274, **IF=6.208**

Můj příspěvek: Spoluúčast na provedení a analýze behaviorálních testů.

## PUBLIKACE D

---

Vojtechova, I., Petrasek, T., Maleninska, K., Brozka, H., Tejkalova, H., Horacek, J., Stuchlik, A., & Vales, K. (2018). **Neonatal immune activation by lipopolysaccharide causes inadequate emotional responses to novel situations but no changes in anxiety or cognitive behavior in Wistar rats.** *Behavioural Brain Research*, 349, 42-53, **IF=2.770**

Můj příspěvek: Participace na provedení části behaviorálních testů.

## 2.3. Metody

Všechny níže popsané metody jsou podrobně popsány v příložených publikacích.

### 2.3.1. Zvířata

Zvířata byla ustájena za standardních podmínek (pelety a voda *ad libitum*, teplota  $23\pm 1$  °C, 12/12 h. cyklus světlo/tma) ve skupinách po 2-4 jedincích v otevřených klecích z plexiskla, v publikaci B byla zvířata do věku 8 týdnů ustájena v chovech v individuálně ventilovaných klecích. V experimentech byly použiti potkani kmene Long Evans (z chovného zařízení Fyziologického ústavu Akademie Věd) ve věku 10-12 týdnů (publikace A), myši kmene C57BL/6N (Charles River; publikace B a nepublikované výsledky) a potkani kmene Wistar (Velaz Ltd.; publikace C a D). Všechny postupy a experimentální protokoly byly schváleny etickou komisí Fyziologického ústavu AV ČR a Národního ústavu duševního zdraví a odpovídají Evropské úmluvě o ochraně zvířat a Pokynům pro používání zvířat ve výzkumu.

### 2.3.2. Navození modelů schizofrenie

V publikaci A byl animální model schizofrenie indukován akutní intraperitoneální aplikací MK-801 o dávce 0,1 mg/kg a 0,12 mg/kg 30 minut před začátkem experimentu. Vývojový *two-hit* poly (I:C) MIA model byl navozen jednou subkutánní injekcí poly (I:C) (5 mg/kg) březím samicím v GD 9, kontrolní skupině byl aplikován fyziologický roztok o stejném objemu. Druhý zásah u poly (I:C) modelu byl proveden mezi GD 30 a GD 40 stresovými procedurami, které zahrnovaly nucené plavání (2x1 min), opakovanou výměnu podestýlky (5x během 12 hodin v aktivní fázi dne), mírné elektrické šoky (3x šok o intenzitě 0,3 mA), odebrání vody na 16 h. a omezení pohybu na 45 min. Pro verifikaci modelu v publikaci A byl použit ELISA kit pro stanovení míry imunitní reakce, konkrétně hladiny IL-6, po aplikaci poly (I:C). LPS MIA model byl indukován opakovanou aplikací LPS v dávce 1 mg/kg, která byla prováděna jednou denně od GD 7 až do porodu (publikace C). V publikaci D byla použita intraperitoneální aplikace LPS (2 mg/kg) mláďatům od PD (postnatální den) 5 do PD 9.

### 2.3.3. Behaviorální testy

Ve všech publikacích byla použita behaviorální baterie složená z několika testů zkoumající rozličné schizofrenii podobné příznaky. Jejich přesné uspořádání je podrobně popsáno v jednotlivých publikacích. Ve vybraných úlohách byla nahrávána také ultrazvuková vokalizace zvířat.

V testu otevřeného pole byla sledována explorační aktivita a lokomoce zvířat v reakci na nové prostředí. V publikaci C a D byl test otevřeného pole jednodenní a trval 5 nebo 10 minut. Dvoudenní verze testu otevřeného pole zahrnovala 30 minut dlouhou exploraci první den a druhý den sledování aktivity bezprostředně po aplikaci amfetaminu v délce 90 minut (publikace B, nepublikované výsledky).

Vyvýšené křížové bludiště bylo použito pro hodnocení úzkostnosti zvířat. Po dobu 5 minut byl sledován a následně manuálně vyhodnocen jejich pobyt v uzavřených a otevřených ramenech a na středu bludiště (publikace B, nepublikované výsledky, publikace C a D).

Test sociální interakce slouží ke sledování sociálního chování. Do čtvercové aparatury bylo nejdříve umístěno kontrolní, nesledované zvíře (publikace B a nepublikované výsledky) nebo jedno ze sledovaných zvířat (publikace C a D) a následně experimentální jedinec. Sociální interakce trvala 5 minut (publikace C) nebo 10 minut (publikace B, nepublikované výsledky a publikace D). V publikaci D byla u postnatálního LPS modelu sociální interakce provedena podruhé, tentokrát byla ale sledována míra sociability pod vlivem MK-801 (0,12 mg/kg), které bylo aplikováno intraperitoneálně 30 minut před začátkem testu.

Set-shifting úloha se změnou prostorových podmínek v publikaci B a u nepublikovaných výsledků byla provedena ve 4ramenném bludišti vždy s jedním ramenem uzavřeným. Myši byly přeučovány z původní egocentrické („pro získání odměny je nutné zahrnout vždy vlevo“) podmínky na podmínku alocentrickou („odměna je vždy v severním rameni“) a za správnou volbu byly odměněny kapkou kondenzovaného mléka. Proces učení první egocentrické části trval pět dní, druhá alocentrická fáze trvala stejně dlouho, a sledovaný byl počet správných a špatných rozhodnutí, ve druhé části pak počet perseveračních chyb a chyb v původní podmínce.

Míra senzomotorického párování akustického úlekového reflexu byla sledována v úloze prepulzní inhibice (publikace B a C, nepublikované výsledky). Prezentovány byly pulzy samotné či prepulzy s pulzy o různých intenzitách, ze kterých se následně vypočítala míra reakcí a potlačení úlekového reflexu.

Kolotočové bludiště slouží k testování prostorového učení, kognitivní koordinace a behaviorální flexibility. Zvíře je v rotující aréně pohybem aparatury unášeno do zakázaného sektoru, který je pozicí stabilní v rámci místnosti, a tak se musí aktivně pohybovat, aby se tomuto místu vyhnulo. Po několikadenním učení byl sektor přemístěn na opačnou stranu místnosti (*reversal*) a potkani se tak museli přeučit na jeho novou pozici, zároveň byl ale v této fázi polovině zvířat před každým sezením administrován MK-801 v dávce 0,08 mg/kg, druhé polovině byl aplikován fyziologický roztok (publikace D). Další modifikace Kolotočového bludiště, která následovala po několika dnech učení základního principu úlohy, byla její časoprostorová verze. V postupně se prodlužujících intervalech bylo na určitou dobu na aréně zhasnuto a potkan se tak musel orientovat pouze podle svého naučeného pohybového vzorce, který zahrnoval překonání určité vzdálenosti za určitý časový úsek. Na konci experimentu již byl čas strávený plněním úlohy ve tmě a za světla v poměru 1:1 a v této fázi byli potkani otestováni pod vlivem akutní aplikace MK-801 v dávce 0,12 a 0,1 mg/kg (publikace A).

## **2.4. Shrnutí hlavních výsledku**

Hlavní nálezy jednotlivých studií jsou přehledně zobrazeny v tabulce 1 na konci této kapitoly.

### **2.4.1. Publikace A: Změny v časové a prostorové percepci u farmakologického animálního modelu schizofrenie**

V modifikované verzi rotující arény, která sestává z fází za světla (prostorová strategie) a za úplné tmy (časová strategie), se nejdříve samci potkanů Long-Evans naučili vyhýbat averzivnímu sektoru. Následně jsme ověřili, že strategie používané ve fázi světla a fázi tmy jsou odlišné. Fáze tmy závisí na konstantní rychlosti rotace arény a na aktualizaci polohy vstupem do averzivního sektoru. Naopak strategie ve fázi světla je závislá na externích prostorových vodítkách, a proto se výkon významně nelišil ani při změně rychlosti rotace arény, ani při odstranění averzivního sektoru. V poslední testové fázi obě použité dávky MK-801 (0,1 mg/kg a 0,12 mg/kg) signifikantně zhoršily výkon pouze ve fázi tmy a zároveň zvýšily lokomoční aktivitu. Nižší dávka MK-801 měla negativní vliv na úspěšné plnění úlohy i ve fázi světla.

### **2.4.2. Neurovývojový animální two-hit model schizofrenie založený na poly (I:C) maternální imunitní aktivaci a stresování během dospívání: vliv typu ustájení (publikace B a nepublikované výsledky)**

Publikace B prokázala působení poly (I:C) v dávce 5 mg/kg na samice kmene C57BL/6N naměřením signifikantně vyšší hladiny IL-6 v plasmě 3 hodiny po jeho podání. V behaviorální baterii u zvířat ustájených až do doby testování v individuálně ventilovaných klecích (IVC) bylo u poly (I:C) potomků hlavním nálezem narušení v obou částech prostorové *set-shifting* úlohy. V první egocentrické části úlohy měla experimentální skupina signifikantně vyšší počet chyb, a to konkrétně čtvrtý den učení. V druhé allocentrické části úlohy se menším počtem perseveračních chyb první den přeučení (tedy šestý den celé úlohy) signifikantně lišila poly (I:C) skupina od skupiny kontrolní. Ostatní behaviorální testy žádný signifikantní rozdíl neukázaly.

Nepublikovaná data jsou podrobněji popsána v *příloze 1*. V tomto experimentu bylo provedeno navození *two-hit* modelu podle stejného protokolu jako v publikaci B





s tím rozdílem, že matky i jejich potomci byli po celou ustájeni v otevřených klecích. Behaviorální baterie odhalila signifikantní rozdíly v první, egocentrické, fázi set-shifting úlohy, ve které se hůře učila poly (I:C) zvířata. Dále tato studie sledovala rozdíly v reakci na amfetamin v OF, a poly (I:C) potomci zde měli menší lokomoční aktivitu. Jako poslední byly nalezeny změny v PPI, ve které samice poly (I:C) skupiny měly signifikantně vyšší potlačení úlekové reakce.

### **2.4.3. Behaviorální profil animálního modelu schizofrenie navozeného prenatálním a časně postnatálním opakovaným podáním LPS (publikace C a D)**

Neurovývojový model navozený opakovanou prenatální aplikací LPS (pLPS) březím samicím potkanů kmene Wistar se u dospělých potomků těchto samic v chování lišil v závislosti na pohlaví. Deficity v sociálním chování byly nalezeny u experimentálních samců již u adolescentů v PD 45, u samic bylo srovnatelné chování pozorováno až v dospělosti v PD 90. Nezávisle na pohlaví se lišila anxieta jednotlivých skupin, neboť se v testu otevřeného pole dospělí LPS potkani drželi více u stěn. Rozdíl byl pozorován také u aktivity experimentálních zvířat, a to konkrétně sníženou aktivitou v testu otevřeného pole a EPM. V testu PPI byl zjištěn deficit u adolescentních LPS samic (publikace C).

Neonatální podávání LPS (nLPS) vedlo primárně k narušeným stresovým reakcím experimentálních potkanů. V úloze kolotočového bludiště vydávala LPS zvířata stresovou vokalizaci nezávisle na jejich úspěšnosti v úloze ve srovnání s kontrolní skupinou, u které výskyt stresové vokalizace byl na úspěšnosti závislý. EPM, sociální chování a přeučení v Kolotočovém bludišti po aplikaci MK-801 ani explorační aktivita v testu otevřeného pole nenalezly rozdíly mezi jednotlivými skupinami potkanů (publikace D).

# POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ JEDNOTLIVÝCH STUDIÍ

	AKUTNÍ PODÁNÍ MK-801 	POLY (I:C) TWO-HIT MIA IVC 	POLY (I:C) TWO-HIT MIA otevřené klece 	OPAKOVANÉ PODÁNÍ LPS prenatálně 	OPAKOVANÉ PODÁNÍ LPS neonatálně 
 TEST OTEVŘENÉHO POLE	-	ns	ns	A ↓ L ↓	ns
 VVVÝŠENÉ KRÍŽOVÉ BLUDIŠTĚ	-	ns	ns	L ↓ ↑ ♂ ↓ ♀ ↑	ns
 SOCIÁLNÍ INTERAKCE	-	ns	ns	↑ ♂ ↓ ♀ ↑	ns
 PREPULZNÍ INHIBICE	-	ns	♀ ↓	↑ ♂ ↓ ♀ ↑	ns
 KOLOTOČOVÉ BLUDIŠTĚ - AKTIVNÍ VYHÝBÁNÍ SE MÍSTU	-	-	-	-	ns
 KOLOTOČOVÉ BLUDIŠTĚ- REVERSAL	-	-	-	-	ns
 KOLOTOČOVÉ BLUDIŠTĚ - ČASOPROSTOROVÁ VERZE	↑	-	-	-	-
 PROSTOROVÝ SET-SHIFTING V T-BLUDIŠTI	-	♀ ↓ ♂ ↑	↑	-	-
 VOKALIZACE	-	-	-	-	↑
 CITLIVOST NA PODÁNÍ AMFETAMINU A MK-801	-	ns	AMF ↓	-	ns

**Tabulka 1.** Souhrnné porovnání výsledků jednotlivých studií. A = anxieta; AMF = amfetamin; L = lokomoce; ns = nesignifikantní výsledky

## 2.5. Diskuse

V této disertační práci jsme se zabývali změnami v kognici a chování u animálních modelů schizofrenie. Zaměřili jsme se na různé oblasti schizofrenii podobných příznaků v animálním modelu založeném na akutním podání MK-801, u *two-hit* poly (I:C) modelu a u modelu navozeném prenatálním či neonatálním opakovaným podáváním LPS. Kognitivní a behaviorální změny byly sledovány v testech explorační a lokomoční aktivity, sociálním chování a senzomotorického párování, v prostorových úlohách sledujících paměťové funkce včetně přeučování a kognitivní flexibility. Ve vybraných testech byly sledovány také změny po podání dopaminergního agonisty či glutamátergního antagonisty.

### 2.5.1. Selektivní narušení časové percepce u farmakologického animálního modelu schizofrenie

V publikaci A jsme prokázali, že potkani v úloze aktivního vyhýbání se místu v Kolotočovém bludišti používají časovou strategii (fáze tmy), pokud nemají dostupná prostorová vodítka (fáze světla). Výkon zvířat ve fázi experimentu prováděné za tmy byl zásadně narušen jak změnou rychlosti rotace arény, tak odstraněním averzivního sektoru, neboť obě tyto informace slouží ke správnému časování pohybu potkana. Časovou strategii narušil antagonist NMDA receptorů MK-801, aniž by v takové míře zhoršil používání prostorové strategie. Animální model schizofrenie založený na akutní aplikaci MK-801 je tedy vhodným nástrojem pro testování časové percepce izolovaně od dalších kognitivních domén.

Po první části, ve které se zvířata naučila princip úlohy jak za světla, tak za tmy, následovalo testování použitých strategií vypnutím šoků či zvýšením rychlosti rotace arény. Potkani jsou v Kolotočovém bludišti za tmy velmi citliví i na minimální výskyt prostorových vodítek, jak ve své studii prokázala Fajnerová s kolegy (2014). Vypnutí šoků během jednoho sezení vedlo k výraznému nárůstu počtu vstupů za minutu do sektoru během fáze tmy; ve fázi světla strategie zůstala zachována. Zvýšení rychlosti rotace arény také vedlo k signifikantnímu zhoršení výkonu pouze ve fázi tmy. Ve studii provedené Bahníkem a Stuchlíkem (2015) bylo potvrzeno, že změna rychlosti rotace za světla nemění výkon zvířat, tyto výsledky jsou tedy konzistentní s naší studií. Použití jiných strategií ve fázi tmy tedy bylo vyloučeno, a

výsledky se shodují s hypotézou, že za tmy potkani používají jiné strategie jako například časování.

Finální část experimentu prokázala zhoršení výkonu zvířat ve fázi tmy po akutním podání MK-801. Účinky dizocilpinu jsou považovány za analog pozitivních symptomů schizofrenie, neboť nepřímo způsobuje mezolimbickou dopaminergní aktivaci skrze supresi GABA signalizace (French et al., 1993). Prokázalo se zásadní narušení strategie využívané za tmy v případě obou použitých dávek MK-801 (0,12 a 0,1 mg/kg). Dávka 0,1 mg/kg MK-801 zhoršila výkon překvapivě také ve fázi světla. Zhoršení výkonu po nižší dávce MK-801 mohlo být způsobeno střídáním jednotlivých fází a přetrvávajícím stresem z předchozí fáze tmy, neboť například ve studii Valeše a kolegů (2006) v úloze aktivního vyhýbání se místu v Kolotočovém bludišti tato dávka žádná narušení nezpůsobila. Zároveň se fáze světla a tmy u dávky 0,1 mg/kg MK-801 od sebe signifikantně lišily, což ukazuje na větší míru narušení primárně časové strategie za tmy.

Limitace této studie mohou být závislé na více faktorech, a to z důvodu, že časová kognice závisí nejen na procesech správného vnímání času, ale také na pracovní a dlouhodobé paměti a na pozornosti (Matthews & Meck, 2016). Úspěšnost v úloze aktivního vyhýbání se místu ve verzi testující pracovní paměť je zásadně narušena u dávky 0,12 mg/kg MK-801 (Zemanova et al., 2013). Zhoršení pracovní paměti pak také může být závislé jak na zvolené úloze a jejím provedení, tak na dávce MK-801 či farmakologické citlivosti zvoleného kmene (Lee et al., 2020; Vales et al., 2006; White & Best, 1998; Zemanova et al., 2013). Pozornost je u potkanů vlivem podání MK-801 narušena, a to již od dávky 0,05 mg/kg v úloze 5CSRTT (Smith et al., 2011; Terry et al., 2012). V naší studii tedy pracovní paměť a pozornost určitý podíl na narušení časové kognice mít mohou, protože tvoří její neoddelitelnou složku, a u námi zvolených dávek MK-801 tyto jednotlivé složky v jiných studiích narušuje.

Mezi další z aspektů, které v případě modifikované úlohy vyhýbání se místu s fázemi světla a tmy mohou zásadně ovlivnit experimentální výstupy, patří také kognitivní flexibilita. Přepínání mezi jednotlivými fázemi a použitými strategiemi vyžaduje rychlou adaptaci na změněné podmínky a je tedy závislé na nenarušené kognitivní flexibilitě. V případě akutního podání MK-801 sledoval ve své studii

Svoboda a jeho kolegové (2015) narušení výkonu již při dávce 0,1 mg/kg v *set-shifting* verzi úlohy Kolotočového bludiště. Pokud úloha aktivního vyhýbání se místu byla založena na přeúčení se pozice sektoru (*reversal*), narušení se projevilo až při dávce 0,12 mg/kg MK-801. V naší verzi experimentu Kolotočového bludiště tedy nemůžeme vyloučit vliv narušené kognitivní flexibility, neboť jak je z výše zmíněných studií patrné, námi zvolená dávka vede ke zhoršení výkonu. Pokud by ovšem kognitivní flexibilita byla hlavní zasaženou doménou, projevil by se deficit primárně u vyšší dávky 0,12 mg/kg MK-801 při přechodu z fáze tmy do fáze světla, a narušila by se tak i prostorová strategie. U nižší dávky 0,1 mg/kg MK-801 samotná kognitivní flexibilita a její narušení také nevysvětlují zhoršení ve fázi světla, neboť kognitivní náročnost je výrazně větší při přepnutí z fáze světla do fáze tmy. Narušení fáze za světla u nižší dávky 0,1 mg/kg MK-801 tedy může být způsobeno i větší farmakologickou senzitivitou způsobenou opakovaným podáním látky (Wolf & Khansa, 1991).

V publikaci A jsme ukázali vliv akutního podání MK-801 na časovou a prostorovou kognici v modifikované verzi aktivního vyhýbání se místu v Kolotočovém bludišti. Aplikace MK-801 vedla ke zhoršení časové kognice ve fázi tmy u obou dávek látky a také k mírnému narušení prostorové kognice u nižší dávky. Spolu s časovou kognicí mohlo dojít také k narušení jejích základních složek, mezi které patří pracovní paměť, pozornost a kognitivní flexibilita. Naše modifikovaná verze aktivního vyhýbání se místu v Kolotočovém bludišti tedy představuje možnou úlohu pro testování časové i prostorové kognice u animálního modelu schizofrenie navozeného podáním glutamatergního antagonisty MK-801.

### **2.5.2. Two-hit poly (I:C) vývojový animální model schizofrenie a specifické deficity v prostorové set-shifting úloze**

Publikace B sledovala behaviorální změny u *two-hit* animálního vývojového modelu schizofrenie navozeného maternální imunitní aktivací a nepředvídatelným stresem v dospívání. Deficity byly nalezeny pouze v *set-shifting* úloze u potomků samic, kterým bylo v GD 9 aplikováno poly (I:C) v dávce 5 mg/kg.

Kognitivní flexibilita patří mezi jedny z opakovaně popisovaných narušení schizofrenie (Bowie & Harvey, 2005), avšak je jen velmi málo zkoumána u MIA animálních modelů. Naše studie v prostorové *set-shifting* úloze nejdříve sledovala

učení egocentrické podmínky, ve kterém našla signifikantní zhoršení u poly (I:C) skupiny pouze 4.den experimentu, a to jak v publikaci B, tak v příložených nepublikovaných výsledcích. Následné přeučení na alocentrickou podmínku ve studii B ovšem první den prokázalo narušení u poly (I:C) potomků, a to konkrétně v menším počtu perseveračních chyb (nová informace) u obou pohlaví; u nepublikovaných výsledků rozdíly mezi skupinami sledované nebyly. Zhoršení v přeučení v publikaci B bylo prokázáno také větším počtem chyb v naučení staré informace (*never-reinforced error*) první den alocentrické podmínky u poly (I:C) samců ve srovnání s kontrolními zvířaty. Prostorový *set-shifting* protokol dříve nebyl u tohoto MIA poly (I:C) myšního modelu testován, výsledky tedy je možné porovnat pouze se studii u potkanů, které ovšem vykazují nekonzistentní nálezy. Poly (I:C) potkani mají při přeučení více perseveračních chyb (Zhang et al., 2012) anebo regresivních omylů (Ballendine et al., 2015). Opačné výsledky naopak ukázal ve své studii Linse a kolegů (2018), neboť našli více regresivních chyb naopak u kontrolních zvířat. Větší narušení kognitivních funkcí u samců je v souladu s jinými studii (Zhang et al., 2012). V úloze TUNL (*trial-unique nonmatching to location task*) poly (I:C) se samci lépe učí v první fázi, avšak při přeučení (*reversal*) vykazují oproti samicím horší výkon (Gogos et al., 2020). Naše nepublikovaná data našla rozdíl naopak ve fázi egocentrického učení, avšak v případě přeučení na alocentrickou podmínku již narušení viditelné nebylo. Jiné faktory exekutivních funkcí, jako například zvýšená impulsivita či narušená pozornost, ovšem mohou u poly (I:C) samců zapříčinit celkové zhoršení výkonu (Zhao et al., 2021).

Ostatní behaviorální testy (PPI, EPM a podání amfetaminu v OF) neprokázaly v publikaci B rozdíly mezi skupinami ani pohlavím zvířat. Změny senzomotorického párování v PPI patří mezi hlavní nálezy u vývojového poly (I:C) modelu (Haddad et al., 2020), ovšem toto narušení není konzistentní napříč všemi studii (Deane et al., 2021) a může být specificky pozorovatelné jen u poly (I:C) samců (Hui et al., 2018; Meehan et al., 2017). V případě našich nepublikovaných dat byl nálezný dokonce opačný, poly (I:C) samice totiž v tomto případě vykazovaly zvýšené potlačení úlekové reakce a u poly (I:C) samců žádné rozdíly pozorované nebyly. Zvýšená senzitivita na amfetamin se také může objevit specificky pouze u samic (Meehan et al., 2017). Naše nepublikované výsledky u zvířat ustájených v otevřených klecích ovšem našly opačný rozdíl, než je obvykle reportován ve většině studií. Poly (I:C) zvířata v reakci

na amfetamin měla sníženou lokomoční aktivitu. Jedním z důvodů, proč v publikaci B nebyly nalezeny rozdíly mezi skupinami může být ustájení v individuálně ventilovaných klecích. Ve studii Mueller a kolegů (2018) poly (I:C) zvířata ustájená v IVC nevykazovala žádné behaviorální změny ve srovnání se zvířaty ustájenými v otevřených klecích. Tyto nálezy jsou konzistentní s našimi nepublikovanými daty, neboť v této skupině byla nalezeno větší množství deficitů, je ovšem diskutabilní, jestli je možné tyto sledované změny považovat za projevy schizofrenii podobných deficitů. Nálezy v publikaci B tedy poukazují na větší citlivost na změny u animálních modelů v kognitivně náročnější úloze prostorového *set-shiftingu*.

Vývojový poly (I:C) *two-hit* animální model patří mezi často využívaný model pro studium behaviorálního fenotypu schizofrenii podobných příznaků. Naše data prokázala selektivní deficit v úloze prostorového *set-shiftingu*, který i v případě IVC ustájení vykazuje vyšší citlivost na kognitivní narušení oproti ostatním behaviorálním testům. Jak ukazují naše data publikace B a nepublikované výsledky, typ ustájení je jedním ze zásadních faktorů ovlivňujících fenotyp zvířat a experimentální výstupy.

### **2.5.3. Prenatální a neonatální podání lipopolysacharidu u Wistar potkanů: odlišné změny v chování v závislosti na pohlaví a způsobu navození modelu**

Opakovaná prenatální MIA pomocí LPS a neonatální vystavení LPS v našich studiích ukázaly rozdílné nálezy ve vybraných behaviorálních úlohách. Prenatální expozice LPS ústí v narušené chování s dřívějším projevem celé škály změn u LPS samců již v PD 45, u LPS samic až v dospělosti v PD 90 (publikace C). Opakované neonatální podání LPS vedlo primárně ke změnám emocionality bez výrazných změn v behaviorálních a kognitivních oblastech (publikace D).

Prenatální vystavení LPS vedlo k narušení sociální kognice a komplexity vokalizací rozdílně u samců a samic, zatímco neonatální LPS model ani v jedné z těchto domén změny nenalezl. U pLPS samců se již v PD 45 objevilo narušené sociální chování a snížená komplexita vokalizace. Sociální interakce samic byla změněna pouze v PD 90 a to pouze menší mírou komplexity vokalizací. Nálezy ostatních studií jsou v tomto případě nejasné. V období dospívání mezi PD 30 a PD 60 Kirsten a kolegové (2010) sledovali menší počet sociálních interakcí, avšak v jiných studiích tento rozdíl nesledovali (Batinić et al., 2016). Změny v ultrazvukové

vokalizaci byly nalezeny u pLPS mláďat v PD 3 a PD 5 (Baharnoori et al., 2012). Deficity v sociálním chování a komunikaci patří mezi typické nálezy u pacientů se schizofrenií (DeLisi, 2001) a změny sledované u pLPS skupiny s nimi korespondují. Oproti tomu nálezy naší studie s nLPS potkany žádné deficity v sociální interakci neprokázaly. Se srovnatelným experimentálním protokolem neonatálního podání LPS narušenou sociabilitu Breivik a kolegové (2002) našli. Rozdíl nálezů jednotlivých studií může zapříčinit celá škála faktorů jako doba, dávka a počet podání LPS či kmen zvířat (Boksa, 2010), v našem případě je hlavním rozdílem použitý experimentální protokol a narušení jiné fáze vývoje mozku.

Odlíšné změny v závislosti na pohlaví ukázal test PPI, ve kterém bylo narušení nalezeno pouze u pLPS samic, avšak samci oproti nim měli vyšší úlekovou reakci. Tyto změny mohou být zapříčiněny věkem zvířat, neboť bylo testování kvůli stresu prováděno pouze u dospělých jedinců. Jiné studie využívající prenatální podání LPS reportovaly v dospívání změny v úlekové reakci, avšak žádné narušení PPI (Tejkalova et al., 2007, Foley et al., 2015). V případě dospělých zvířat se rozdíly jak v PPI, tak v úlekové reakci, u tohoto pLPS modelu projeví u obou pohlaví (Basta-Kaim 2011, Basta-Kaim 2015). PPI deficity nalezneme u pacientů se schizofrenií, a tato úloha má u animálních modelů dobrou translační validitu (Braff 2001, Geyer 2001).

V modelu prenatální expozice LPS vykazovali potomci hypolokomoci v testu otevřeného pole a menší aktivitu ve vyvýšeném křížovém bludišti, ovšem zde již nezávisle na pohlaví. Tento nález je neobvyklý, neboť většina studií u animálních modelů schizofrenie reportuje spíše hyperlokomoci (Ang et al., 2020; Bubenikova-Valesova et al., 2008), včetně studie Basta-Kaim a kolegů (2011), která používá stejný protokol. Výsledky ovšem nejsou konzistentní, a i u jiných LPS modelů byla sledována hypolokomoce (Batinić et al., 2016; Stigger et al., 2013). Hypolokomoce může odrážet negativní příznaky schizofrenie, a to konkrétně deficity v samovolně generovaném chování (Audet et al., 2007). U nLPS zvířat změny lokomoční aktivity prokázány nebyly, což podporuje i stejný nález Tejkalové a kolegů (2007). Nenarušenou lokomoci ovšem našly i ostatní studie využívající aplikace LPS (Foley et al., 2015). Se sníženou lokomocí u pLPS potkanů může souviset zvýšená anxieta v OF, zatímco nLPS zvířata rozdíly v úzkostnosti v porovnání s kontrolními jedinci nevykazovala. Tyto odlíšné výsledky je možné nalézt i v jiných studiích, které buďto

změny v anxietě sledovaly (Depino, 2015; Lin et al., 2012) nebo je naopak nenalezly (Kirsten et al., 2010; Wischhof et al., 2015). V případě testu EPM ani jeden z modelů změny anxiety nevykazoval, což může být zapříčiněno buďto předchozí zkušeností s ostatními úlohami (Hogg, 1996) nebo malou citlivostí testu. Odlišné změny úzkostnosti v úloze OF a EPM mohl u pLPS skupiny zapříčinit také jiný subtyp sledovaného parametru (Ramos, 2008).

Animální nLPS model schizofrenie nevykazoval poruchy prostorového učení ani při fázi přeučení na novou pozici (*reversal*) v úloze Kolotočového bludiště. Změny v kognitivních doménách u tohoto modelu nejsou prozkoumány, a můžeme se tedy opírat primárně o výsledky LPS studií s jinými experimentálními protokoly. U prenatalního podání LPS našli Batinić a kolegové (2016) u dospělých jedinců poruchy prostorového učení v testu MWM. Neonatální podání LPS v PD 3 vedlo u dospívajících potkanů ke zhoršení v NORT (Pang et al., 2016), stejně tak v pLPS modelu sledoval Baharnoori a kolegové (2010) poruchy v asociativním učení mláďat.

Změny navozené podáním nLPS byly sledovány v úloze Kolotočového bludiště ve fázi přeučení pod vlivem nízké dávky (0,08 mg/kg) MK-801 a v sociální interakci s dávkou 0,12 mg/kg MK-801. Hypersenzitivita na dizocilpin či amfetamin je typická jak pro pacienty se schizofrenií (Bramness et al., 2012; Malhotra et al., 1997), tak pro LPS animální modely schizofrenie (Agnieszka Basta-Kaim et al., 2011; Fortier et al., 2004). Naše výsledky ovšem neprokázaly poruchy učení v Kolotočovém bludišti ani u nLPS potkanů, ani u kontrolní skupiny. Pokud by experimentální zvířata měla zvýšenou citlivost na psychomimetické látky, jejich efekt by se ve fázi přeučení projevil. Dávka 0,08 mg/kg MK-801 v úloze Kolotočového bludiště patří mezi hraniční, jelikož k narušení vede pouze v některých případech (Lobellova et al., 2013; Vojtechova et al., 2016). V této studii způsobila pro ni typickou hyperlokomoci, která odráží pozitivní symptomy schizofrenie (French et al., 1993), avšak bez rozdílu mezi skupinou s fyziologickým roztokem a skupinou s administrací MK-801. V případě dávky 0,12 mg/kg MK-801, která byla použita ve druhém testu sociální interakce, také nebyla u nLPS potkanů prokázána hypersenzitivita na účinky MK-801. Narušené sociální chování po aplikaci dizocilpinu jiné studie našly a přirovnávají ho k negativním symptomům schizofrenie (shrnutí v Gururajan et al., 2010).

Závěry naší studie ukazují, že neonatální aktivace imunitního systému vyvolaná lipopolysacharidem u mláďat potkanů mezi PD 5 a PD 9 ovlivňuje především emoční reaktivitu dospělých na složité a stresové situace, zatímco ostatní behaviorální a kognitivní domény nenarušuje. Navíc citlivost na antagonistu NMDA receptorů MK-801 zůstává u nLPS potkanů nezměněna. To naznačuje, že behaviorální fenotyp vyvolaný neonatální expozicí LPS neodpovídá charakteristickým rysům spojeným se schizofrenií. Účinky prenatální expozice LPS, jakožto spouštěče rozvoje schizofrenii podobných příznaků, nemusí být přímo srovnatelné s výsledky pozorovanými po neonatální aktivaci imunitního systému. Proto se zdá, že model prenatální expozice LPS je pro taková zkoumání relevantnější. Naše zjištění navíc zdůrazňují zásadní vliv pohlaví, přičemž chronická aktivace imunitního systému matky (MIA) vede u potomků k behaviorálním deficitům (sociální a komunikační deficity, úzkost, hypoaktivita, zvýšená úleková reakce a deficit PPI). Rozdíly v chování mezi samci a samicemi v různých fázích vývoje poukazují na význam zohlednění pohlaví jako klíčového faktoru. Publikace C a D proto zdůrazňují důležitost zahrnutí samic do preklinického výzkumu, aby se předešlo potenciálně zavádějícím nebo neúplným poznatkům ohledně platnosti modelu.

## 2.6. Shrnutí & Závěr

Animální modely schizofrenie hrají zásadní roli v pochopení této komplexní poruchy. Farmakologické a vývojové navození schizofrenie u pokusných zvířat vede k rozvoji celé škály schizofrenii podobných příznaků, které se ale objevují specificky v závislosti na použitém experimentálním protokolu. Je tedy nutné přesně definovat, které manipulace dávají základ specifickým kognitivním a behaviorálním změnám.

V této disertační práci jsme zkoumali různé aspekty behaviorálního fenotypu u vybraných farmakologických a vývojových animálních modelů a jejich validitu ve vztahu ke schizofrenii. V publikaci A jsme sledovali citlivost časové a prostorové kognice v modifikované úloze Kolotočového bludiště na kognitivní narušení indukované akutní aplikací nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů MK-801. Časová strategie ve fázi tmy se ukázala být citlivější na změny způsobené dizocilpinem, což naznačuje, že tento model může být vhodným nástrojem pro zkoumání časové percepce a kognitivních aspektů schizofrenie. Zhoršení výkonu po podání MK-801 může odrážet analogii s pozitivními symptomy schizofrenie. V případě publikace A je však důležité vzít v úvahu, že různé faktory, včetně pracovní paměti, pozornosti a kognitivní flexibility, mohou hrát roli v komplexním procesu časové kognice. Publikace B se zaměřila na behaviorální změny u *two-hit* vývojového modelu schizofrenie vytvořeného kombinací MIA aplikaci poly (I:C) v GD 9 a stresu během dospívání. Zjistili jsme, že tato kombinace faktorů může ovlivnit primárně kognitivní flexibilitu potomků v závislosti na pohlaví bez narušení ostatních kognitivních domén. Porovnání s nepublikovanými výsledky stejného modelu v jiném typu ustájení ovšem poukazuje na zásadní vliv různých environmentálních faktorů, jako je například právě způsob ustájení, který může behaviorální fenotyp maskovat. Opakovaná prenatální expozice LPS v publikaci C se ukázala být relevantním animálním modelem schizofrenie pro studii behaviorálních změn. Chronické aktivace imunitního systému matky vedla k různým deficitům v chování, které byly odlišné u samců a samic. Oproti tomu opakovaná neonatální aplikace LPS v publikaci D ovlivňuje spíše emoční reaktivitu, než behaviorální a kognitivní aspekty, a nevykazuje ani zvýšenou citlivost na psychotomimetické látky. Validita tohoto modelu ve vztahu ke schizofrenii je tedy sporná.

## 2.7. Summary & Conclusions

Animal models of schizophrenia play a crucial role in understanding this complex disorder. Pharmacological and developmental induction of schizophrenia in experimental animals leads to the development of a range of schizophrenia-like symptoms, but these appear specifically depending on the experimental protocol used. It is therefore necessary to define precisely which manipulations give rise to specific cognitive and behavioural changes.

In this thesis, we investigated different aspects of the behavioral phenotype in selected pharmacological and developmental animal models and their validity in relation to schizophrenia. In Publication A, we explored the sensitivity of temporal and spatial cognition in a modified Carousel Maze task to cognitive impairment induced by acute administration of the noncompetitive NMDA receptor antagonist MK-801. The temporal strategy in the dark phase was found to be more sensitive to changes induced by dizocilpine, suggesting that this model may be a suitable tool for investigating temporal perception and cognitive aspects of schizophrenia. The impairment in performance after MK-801 administration may reflect an analogy with the positive symptoms of schizophrenia. In the case of Publication A, however, it is important to consider that various factors, including working memory, attention, and cognitive flexibility, may play a role in the complex process of temporal cognition. Publication B focused on behavioral changes in a two-hit developmental model of schizophrenia created by combining MIA application of poly (I:C) at GD 9 and stress during adolescence. We found that this combination of factors can affect cognitive flexibility of offspring in a sex-dependent manner without disrupting other cognitive domains. However, comparison with our unpublished results of the same model in a different type of housing suggests a major influence of various environmental factors, such as the particular type of housing, which may mask the behavioral phenotype. The repeated prenatal exposure to LPS in publication C proved to be a relevant animal model of schizophrenia for the study of behavioural changes. Chronic activation of the maternal immune system resulted in behavioral deficits that were different in males and females. In contrast, repeated neonatal administration of LPS in Publication D affected emotional reactivity rather than behavioral and cognitive aspects, and did not show increased sensitivity to psychotomimetic agents. Thus, the validity of this model in relation to schizophrenia is questionable.

# SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Abazyán, B., Nomura, J., Kannan, G., Ishizuka, K., Tamashiro, K. L., Nucifora, F., Pogorelov, V., Ladenheim, B., Yang, C., Krasnova, I. N., Cadet, J. L., Pardo, C., Mori, S., Kamiya, A., Vogel, M. W., Sawa, A., Ross, C. A., & Pletnikov, M. V. (2010). Prenatal interaction of mutant DISC1 and immune activation produces adult psychopathology. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1172–1181. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.022>
- Abi-Dargham, A. (2007). Alterations of Serotonin Transmission in Schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 78(06), 133–164. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78005-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78005-9)
- Akbarian, S. (2022). Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 405-417. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.3/sakbarian>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Ang, M. J., Lee, S., Kim, J.-C., Kim, S.-H., & Moon, C. (2020). Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update. *Current Neuropharmacology*, 19(5), 641–664. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200814175114>
- Audet, M. C., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2007). Transient hypolocomotion in rats repeatedly exposed to phencyclidine: An appraisal of motor function and motivation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.08.006>
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139(1), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.023>
- Baharnoori, M., Bhardwaj, S. K., & Srivastava, L. K. (2012). Neonatal behavioral changes in rats with gestational exposure to lipopolysaccharide: A prenatal infection model for developmental neuropsychiatric disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 444–456. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq098>
- Baharnoori, M., Bhardwaj, S., & Srivastava, L. (2010). Maternal Lipopolysaccharide Administration Leads To Developmental Alterations in Hippocampal Neuronal Density and Expression of Cortical Dopaminergic Receptors in Rat Offspring. *Schizophrenia Research*, 117(2–3), 271–272. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.435>
- Bahník, Š., & Stuchlík, A. (2015). Temporal and spatial strategies in an active place avoidance task on Carousel: A study of effects of stability of arena rotation speed in rats. *PeerJ*, 2015(9). <https://doi.org/10.7717/peerj.1257>
- Ballendine, S. A., Greba, Q., Dawicki, W., Zhang, X., Gordon, J. R., & Howland, J. G. (2015). Behavioral alterations in rat offspring following maternal immune activation and ELR-CXC chemokine receptor antagonism during pregnancy: Implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 57, 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.11.002>

- Barkus, E., & Murray, R. M. (2010). Substance use in adolescence and psychosis: Clarifying the relationship. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6(January 2015), 365–389. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131220>
- Basar-Eroglu, C., Brand, A., Hildebrandt, H., Karolina Kedzior, K., Mathes, B., & Schmiedt, C. (2007). Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *International Journal of Psychophysiology*, 64(1), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.007>
- Basta-Kaim, A., Fijał, K., Ślusarczyk, J., Trojan, E., Głombik, K., Budziszewska, B., Leśkiewicz, M., Regulska, M., Kubera, M., Lasoń, W., & We'dzony, K. (2015). Prenatal administration of lipopolysaccharide induces sex-dependent changes in glutamic acid decarboxylase and parvalbumin in the adult rat brain. *Neuroscience*, 287, 78–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.013>
- Basta-Kaim, Agnieszka, Budziszewska, B., Leśkiewicz, M., Fijał, K., Regulska, M., Kubera, M., Wędzony, K., & Lasoń, W. (2011). Hyperactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in lipopolysaccharide-induced neurodevelopmental model of schizophrenia in rats: Effects of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology*, 650(2–3), 586–595. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.083>
- Batinić, B., Santrač, A., Divović, B., Timić, T., Stanković, T., Obradović, A. L., Joksimović, S., & Savić, M. M. (2016). Lipopolysaccharide exposure during late embryogenesis results in diminished locomotor activity and amphetamine response in females and spatial cognition impairment in males in adult, but not adolescent rat offspring. *Behavioural Brain Research*, 299, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.025>
- Beck, T. A., Rector, N. A., Stolar, N., & Grant, P. (2011). *Schizophrenia: Cognitive theory, research, and therapy*. Guilford Press.
- Beishuizen, A., & Thijs, L. G. (2003). Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Journal of Endotoxin Research*, 9(1), 3–24. <https://doi.org/10.1179/096805103125001298>
- Bell, V., Halligan, Peter, W., & Ellis, Hadyn, D. (2006). Explaining delusions: a cognitive perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(5), 219–226. <https://doi.org/10.1093/med>
- Bendall, S., Jackson, H. J., Hulbert, C. A., & McGorry, P. D. (2008). Childhood trauma and psychotic disorders: A systematic, critical review of the evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 568–579. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm121>
- Bergdolt, L., & Dunaevsky, A. (2019). Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Progress in Neurobiology*, 175(December 2018), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.002>
- Boksa, P. (2010). Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(6), 881–897. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.005>
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2005). Cognition in schizophrenia: Impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(3 SPEC. ISS.), 613–633. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.05.004>

- Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1988). Sensorimotor Gating and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 47(Fig 1), 181–188.
- Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E. M., Medhus, S., Tanum, L., & Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis - a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-221>
- Breivik, T., Stephan, M., Brabant, G. E., Straub, R. H., Pabst, R., & Von Hörsten, S. (2002). Postnatal lipopolysaccharide-induced illness predisposes to periodontal disease in adulthood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(4), 421–438. <https://doi.org/10.1006/brbi.2001.0642>
- Brown, A. S. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 200–202. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj052>
- Brown, A. S. (2011). Progress in Neurobiology The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M., Babulas, V. P., & Susser, E. S. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61(8), 774–780. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.774>
- Bubenikova-Valesova, V., Horacek, J., Vrajova, M., & Hoschl, C. (2008). Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1014–1023. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.012>
- Canetta, S., & Kellendonk, C. (2018). Can we use mice to study schizophrenia? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1742). <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0032>
- Champagne-Lavau, M., Charest, A., Anselmo, K., Rodriguez, J. P., & Blouin, G. (2012). Theory of mind and context processing in schizophrenia: The role of cognitive flexibility. *Psychiatry Research*, 200(2–3), 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.011>
- Chatterjee, M., Ganguly, S., Srivastava, M., & Palit, G. (2011). Effect of “chronic” versus “acute” ketamine administration and its “withdrawal” effect on behavioural alterations in mice: Implications for experimental psychosis. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.08.001>
- Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2004). Psychopharmacological approaches to modulating attention in the five-choice serial reaction time task: Implications for schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174(1), 86–98. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1805-y>
- Clancy, B., Darlington, R. B., & Finlay, B. L. (2001). *Translating developmental time across mammalian species*. 105(1), 7–17.
- Clancy, B., Finlay, B. L., Darlington, R. B., & Anand, K. J. S. (2007). *Extrapolating brain development from experimental species to humans*. 28, 931–937.

<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.01.014>

- Clancy, B., Kersh, B., Hyde, J., Darlington, R. B., Anand, K. J. S., & Finlay, B. L. (2007). *Web-Based Method for Translating Neurodevelopment From Laboratory Species to Humans*. 00. <https://doi.org/10.1385/NI>
- Clarke, M. C., Tanskanen, A., Huttunen, M., Whittaker, J. C., & Cannon, M. (2009). Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166(9), 1025–1030. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08010031>
- Coiro, P., Padmashri, R., Suresh, A., Spartz, E., Pendyala, G., Chou, S., Jung, Y., Meays, B., Roy, S., Gautam, N., Alnouti, Y., Li, M., & Dunaevsky, A. (2015). Impaired synaptic development in a maternal immune activation mouse model of neurodevelopmental disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 50, 249–258. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.022>
- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 519–534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Cui, K., Ashdown, H., Luheshi, G. N., & Boksa, P. (2009). Effects of prenatal immune activation on hippocampal neurogenesis in the rat. *Schizophrenia Research*, 113(2–3), 288–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.003>
- Cummins, R. A., & Walsh, R. N. (1976). The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin*, 83(3), 482–504.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1474–1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- De Bruin, N. M. W. J., Ellenbroek, B. A., Cools, A. R., Coenen, A. M. L., & Van Luijtelaaar, E. L. J. M. (1999). Differential effects of ketamine on gating of auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology*, 142(1), 9–17. <https://doi.org/10.1007/s002130050856>
- de Matos, L. O., Reis, A. L. de A. L., Guerra, L. T. L., Guarnieri, L. de O., Moraes, M. A., Aquino, N. S. S., Szawka, R. E., Pereira, G. S., & Souza, B. R. (2018). L-Dopa treatment during perinatal development leads to different behavioral alterations in female vs. male juvenile Swiss mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 173(August), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.08.002>
- Dean, K., & Murray, R. M. (2005). Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(1), 69–80. 10.31887/DCNS.2005.7.1/kdean
- Deane, A. R., Potemkin, N., & Ward, R. D. (2021). Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling corresponds with distinct behavioural profiles in a rat model of maternal immune activation. *Behavioural Brain Research*, 396(April 2020), 112876. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112876>
- DeLisi, L. E. (2001). Speech disorder in schizophrenia: Review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophrenia*

- Bulletin*, 27(3), 481–496. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006889>
- Depino, A. M. (2015). Early prenatal exposure to LPS results in anxiety- and depression-related behaviors in adulthood. *Neuroscience*, 299, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.065>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- DiPiro J.T., & Talbert R.L., & Yee G.C., & Matzke G.R., & Wells B.G., & Posey L.(Eds.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861&sectionid=146064659>
- Doughty, O. J., & Done, D. J. (2009). Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14(6), 473–509. <https://doi.org/10.1080/13546800903073291>
- Dudchenko, P. A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(7), 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.002>
- Dudchenko, P. A., Talpos, J., Young, J., & Baxter, M. G. (2013). Animal models of working memory: A review of tasks that might be used in screening drug treatments for the memory impairments found in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2111–2124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.03.003>
- Eyolfsson, E. M., Brenner, E., Kondziella, D., & Sonnewald, U. (2006). *Repeated injection of MK801: An animal model of schizophrenia?* 48, 541–546. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.019>
- Fajnerova, I., Kenney, J., Lobellova, V., Okrouhlicova, S., Stuchlik, A., & Klement, D. (2014). Can rats solve the active place avoidance task without the room-bound cues? *Behavioural Brain Research*, 267, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.028>
- Fajnerová, I., Vlček, K., Brom, C., Rodriguez, M., Dvorská, K., Levčik, D., Konrádová, L., Mikoláš, P., Ungermanová, M., Bída, M., Blahna, K., Španiel, F., Stuchlík, A., & Horáček, J. (2015). Virtual spatial navigation tests based on animal research: Spatial cognition deficit in first episodes of schizophrenia. *Recent Advances on Using Virtual Reality Technologies for Rehabilitation*, 30, 111–122.
- Fanous, A., Gardner, C., Walsh, D., & Kendler, K. S. (2001). Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Archives of General Psychiatry*, 58(7), 669–673. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.7.669>
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 528–548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Fatemi, S. H., Sidwell, R., Akhter, P., Sedgewick, J., Thuras, P., Bailey, K., & Kist, D. (1998). Human influenza viral infection in utero increases nNOS expression in hippocampi of neonatal mice. *Synapse*, 29(1), 84–88. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199805\)29:1<84::AID-SYN8>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199805)29:1<84::AID-SYN8>3.0.CO;2-7)

- Fatemi, S. H., Sidwell, R., Kist, D., Akhter, P., Meltzer, H. Y., Bailey, K., Thuras, P., & Sedgwick, J. (1998). Differential expression of synaptosome-associated protein 25 kDa [SNAP- 25] in hippocampi of neonatal mice following exposure to human influenza virus in utero. *Brain Research*, *800*(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00450-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00450-8)
- Featherstone, R. E., Kapur, S., & Fletcher, P. J. (2007). The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(8), 1556–1571. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.025>
- Featherstone, Robert E., Rizos, Z., Kapur, S., & Fletcher, P. J. (2008). A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. *Behavioural Brain Research*, *189*(1), 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.12.032>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, *15*(2), 73–95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fletcher, P. C., & Frith, C. D. (2009). Perceiving is believing: A Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1), 48–58. <https://doi.org/10.1038/nrn2536>
- Fletcher, P. J., Tenn, C. C., Rizos, Z., Lovic, V., & Kapur, S. (2005). Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: Reversal by a D1 receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, *183*(2), 190–200. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0157-6>
- Foley, K. A., MacFabe, D. F., Kavaliers, M., & Ossenkopp, K. P. (2015). Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*, *278*, 244–256. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.032>
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *39*(6), 889–905. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>
- Fortier, M. È., Joober, R., Luheshi, G. N., & Boksa, P. (2004). Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *Journal of Psychiatric Research*, *38*(3), 335–345. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2003.10.001>
- Fortier, M. E., Luheshi, G. N., & Boksa, P. (2007). Effects of prenatal infection on prepulse inhibition in the rat depend on the nature of the infectious agent and the stage of pregnancy. *Behavioural Brain Research*, *181*(2), 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.04.016>
- French, E. D., Mura, A., & Wang, T. (1993). MK-801, phencyclidine (PCP), and PCP-like drugs increase burst firing in rat A10 dopamine neurons: Comparison to competitive NMDA antagonists. *Synapse*, *13*(2), 108–116. <https://doi.org/10.1002/syn.890130203>
- Gainetdinov, R. R., Mohn, A. R., & Caron, M. G. (2001). Genetic animal models: Focus on

- schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 24(9), 527–533.  
[https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01886-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01886-5)
- Garay, P. A., Hsiao, E. Y., Patterson, P. H., & McAllister, A. K. (2013). Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 54–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.008>
- Gilmour, G., Arguello, A., Bari, A., Brown, V. J., Carter, C., Floresco, S. B., Jentsch, D. J., Tait, D. S., Young, J. W., & Robbins, T. W. (2013). Measuring the construct of executive control in schizophrenia: Defining and validating translational animal paradigms for discovery research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2125–2140.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.04.006>
- Gilmour, G., Pioli, E. Y., Dix, S. L., Smith, J. W., Conway, M. W., Jones, W. T., Loomis, S., Mason, R., Shahabi, S., & Tricklebank, M. D. (2009). Diverse and often opposite behavioural effects of NMDA receptor antagonists in rats: Implications for “nMDA antagonist modelling” of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 205(2), 203–216.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-009-1530-7>
- Giovanoli, S., Engler, H., Engler, A., Richetto, J., Voget, M., Willi, R., Winter, C., Riva, M. A., Mortensen, P. B., Feldon, J., Schedlowski, M., & Meyer, U. (2014). Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. In *Science* (Vol. 344, Issue 6180, p. 151). <https://doi.org/10.1126/science.344.6180.151>
- Goff, D. C., & Coyle, J. T. (2001). The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1367–1377.  
<https://www.agronomy.org/publications/aj/abstracts/75/6/AJ0750061005>
- Gogos, A., Sbisa, A., Witkamp, D., & van den Buuse, M. (2020). Sex differences in the effect of maternal immune activation on cognitive and psychosis-like behaviour in Long Evans rats. *European Journal of Neuroscience*, 52(1), 2614–2626.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.14671>
- González-Andrade, A., López-Luengo, B., Álvarez, M. M. R., & Santiago-Ramajo, S. (2021). Divided Attention in Schizophrenia: A Dual Task Paradigm. *American Journal of Psychology*, 134(2), 187–200. <https://doi.org/10.5406/amerjpsyc.134.2.0187>
- Gonzalez-Burgos, G., Cho, R. Y., & Lewis, D. A. (2015). Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1031–1040. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.010>
- Green, I. W., & Glausier, J. R. (2016). Different paths to core pathology: The equifinal model of the schizophrenia syndrome. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 542–549.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv136>
- Grigoriou, M., & Uptegrove, R. (2020). Blunted affect and suicide in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Research*, 293(March), 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113355>
- Grimm, C. M., Aksamaz, S., Schulz, S., Teutsch, J., Sicinski, P., Liss, B., & Kätzel, D. (2018). Schizophrenia-related cognitive dysfunction in the Cyclin-D2 knockout mouse model of ventral hippocampal hyperactivity. *Translational Psychiatry*, 8(1).

<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0268-6>

- Gururajan, A., Taylor, D. A., & Malone, D. T. (2010). Current pharmacological models of social withdrawal in rats: Relevance to schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, *21*(8), 690–709. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32833fa7df>
- Haddad, F. L., Patel, S. V., & Schmid, S. (2020). Maternal Immune Activation by Poly I:C as a preclinical Model for Neurodevelopmental Disorders: A focus on Autism and Schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *113*(February 2019), 546–567. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.012>
- Haddad, J. J., Saadé, N. E., & Safieh-Garabedian, B. (2002). Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: A role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *Journal of Neuroimmunology*, *133*(1–2), 1–19. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00357-0](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00357-0)
- Hanlon, F. M., Weisend, M. P., Hamilton, D. A., Jones, A. P., Thoma, R. J., Huang, M., Martin, K., Yeo, R. A., Miller, G. A., & Cañive, J. M. (2006). Impairment on the hippocampal-dependent virtual Morris water task in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *87*(1–3), 67–80. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.021>
- Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, *11*(5), 520–528. <https://doi.org/10.1002/hipo.1068>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426–445. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *68*(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00097-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00097-5)
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*, *83*(6), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Himanshu, Dharmila, Sarkar, D., & Nutan. (2020). A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *18*(3), 341–351. <https://doi.org/10.9758/CPN.2020.18.3.341>
- Hodges, H. (1996). Maze procedures: The radial-arm and water maze compared. *Cognitive Brain Research*, *3*(3–4), 167–181. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(96\)00004-3](https://doi.org/10.1016/0926-6410(96)00004-3)
- Hogg, S. (1996). A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *54*(1), 21–30. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02126-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02126-4)
- Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2007). NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, *27*(43), 11496–11500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007>
- Hoptman, Matthew, J. (2015). Impulsivity and Aggression in Schizophrenia: A Neural

- Circuitry Perspective with Implications for Treatment. *CNS Spectr.*, 20(3), 280–286.  
<https://doi.org/10.1017/S1092852915000206>. Impulsivity
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., McDonald, C., Cannon, M., Arseneault, L., Boydell, J., & Murray, R. M. (2004). Pathways to schizophrenia: The impact of environmental factors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(SUPPL. 1).  
<https://doi.org/10.1017/S1461145704004122>
- Hughes, R. N. (2004). The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(5), 497–505. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.06.006>
- Hui, C. W., St-Pierre, A., El Hajj, H., Remy, Y., Hébert, S. S., Luheshi, G. N., Srivastava, L. K., & Tremblay, M. È. (2018). Prenatal immune challenge in mice leads to partly sex-dependent behavioral, microglial, and molecular abnormalities associated with schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11(February), 1–14.  
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00013>
- Javitt, C. (1991). Recent Advances in the Phencyclidine Model of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148,1301-1308. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301>
- Javitt, C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 4–16. PMID: 20686195.
- Jay, T. M., Thierry, A. -M, Wiklund, L., & Glowinski, J. (1992). Excitatory Amino Acid Pathway from the Hippocampus to the Prefrontal Cortex. Contribution of AMPA Receptors in Hippocampo-prefrontal Cortex Transmission. *European Journal of Neuroscience*, 4(12), 1285–1295. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1992.tb00154.x>
- Jazbec, S., Pantelis, C., Robbins, T., Weickert, T., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2007). Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: Impact of distractors. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 339–349.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.014>
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: From NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201–225. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00060-8)
- Jodo, E. (2013). The role of the hippocampo-prefrontal cortex system in phencyclidine-induced psychosis: A model for schizophrenia. *Journal of Physiology Paris*, 107(6), 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.06.002>
- Johnson, M. K., McMahon, R. P., Robinson, B. M., Harvey, A. N., Hahn, B., Leonard, C. J., Luck, S. J. & Gold, J. M. (2013). *The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia*. *Neuropsychology*, 27(2), 220. <https://doi.org/10.1037/a0032060>.The
- Jones, C., Watson, D., & Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal of*

- Pharmacology*, 164(4), 1162–1194. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x>
- Jones, D. N. C., Gartlon, J. E., Minassian, A., Perry, W., & Geyer, M. A. (2008). Developing New Drugs for Schizophrenia: From Animals to the Clinic. *Animal and Translational Models for CNS Drug Discovery*, 1, 199–261. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_57](https://doi.org/10.1007/7854_2010_57)
- Juckel, G., Manitz, M. P., Brüne, M., Friebe, A., Heneka, M. T., & Wolf, R. J. (2011). Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia - a pilot study. *Schizophrenia Research*, 131(1–3), 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.018>
- Kaidanovich-Beilin, O., Lipina, T., Vukobradovic, I., Roder, J., & Woodgett, J. R. (2010). Assessment of social interaction behaviors. *Journal of Visualized Experiments*, 0(48), 1–6. <https://doi.org/10.3791/2473>
- Kalinichev, M., Robbins, M. J., Hartfield, E. M., Maycox, P. R., Moore, S. H., Savage, K. M., Austin, N. E., & Jones, D. N. C. (2008). Comparison between intraperitoneal and subcutaneous phencyclidine administration in Sprague-Dawley rats: A locomotor activity and gene induction study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(2), 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.09.008>
- Kasanova, Z., Oorschot, M., & Myin-Germeys, I. (2018). Social anhedonia and asociality in psychosis revisited. An experience sampling study. *Psychiatry Research*, 270(October), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.057>
- Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Meyer, P. S., Perkins, D. O., Losardo, D., & Lieberman, J. A. (2007). Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 633–647. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.016>
- Kellendonk, C., Simpson, E. H., & Kandel, E. R. (2009). Modeling cognitive endophenotypes of schizophrenia in mice. *Trends in Neurosciences*, 32(6), 347–358. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.02.003>
- Kendler, K. S., Ochs, A. L., Gorman, A. M., Hewitt, J. K., Ross, D. E., & Mirsky, A. F. (1991). The structure of schizotypy: A pilot multitrait twin study. *Psychiatry Research*, 36(1), 19–36. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90114-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90114-5)
- Kern, R. S., Hartzell, A. M., Izaguirre, B., & Hamilton, A. H. (2010). Declarative and nondeclarative memory in schizophrenia: What is impaired? What is spared? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(9), 1017–1027. <https://doi.org/10.1080/13803391003671166>
- Khan, D., Fernando, P., Cicvaric, A., Berger, A., Pollak, A., Monje, F. J., & Pollak, D. D. (2014). Long-term effects of maternal immune activation on depression-like behavior in the mouse. *Translational Psychiatry*, 4, 1–8. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.132>
- Kim, M. S., Namgoong, Y., & Youn, T. (2008). Effect of organizational strategy on visual memory in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62(4), 427–434. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01821.x>
- Kim, S., Kim, H., Yim, Y. S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T. G., Longman, R. S., Honda, K., Littman, D. R., Choi, G. B., & Huh, J. R. (2018). Maternal gut bacteria promote

- neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, 14(4), 535–562.  
<https://doi.org/10.1038/nature23910>. Maternal
- Kirsten, T. B., Taricano, M., Maiorka, P. C., Palermo-Neto, J., & Bernardi, M. M. (2010). Prenatal lipopolysaccharide reduces social behavior in male offspring. *NeuroImmunoModulation*, 17(4), 240–251. <https://doi.org/10.1159/000290040>
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Mathalon, D., Perry, E., Belger, A., & Hoffman, R. (2003). NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: Toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology*, 169(3–4), 215–233. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1582-z>
- Labouesse, M. A., Langhans, W., & Meyer, U. (2015). Abnormal context–reward associations in an immune-mediated neurodevelopmental mouse model with relevance to schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 5(9), 1–9.  
<https://doi.org/10.1038/tp.2015.129>
- Lahti, A. C., Weiler, M. A., Michaelidis, T., Parwani, A., & Tamminga, C. A. (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 25(4), 455–467. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00243-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00243-3)
- Latysheva, N. V., & Rayevsky, K. S. (2003). Chronic neonatal N-methyl-D-aspartate receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(5), 787–794.  
[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00110-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00110-6)
- Laviola, G., Hannan, A. J., Macrì, S., Solinas, M., & Jaber, M. (2008). Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Neurobiology of Disease*, 31(2), 159–168.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.05.001>
- Lawrie, S. M., Whalley, Heather, C., Job, Dominic, E., & Johnstone, Eve, C. (2003). Structural and Functional Abnormalities of the Amygdala in Schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 445–460. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07099.x>
- Lee, G., & Zhou, Y. (2019). NMDAR Hypofunction Animal Models of Schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12(July). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00185>
- Lee, J., van den Buuse, M., Nithianantharajah, J., & Jones, N. C. (2020). Acute NMDA receptor antagonism impairs working memory performance but not attention in rats—Implications for the NMDAR hypofunction theory of schizophrenia. *Behavioral Neuroscience*, 134(4), 323–331. <https://doi.org/10.1037/bne0000402>
- Lin, Y. L., Lin, S. Y., & Wang, S. (2012). Prenatal lipopolysaccharide exposure increases anxiety-like behaviors and enhances stress-induced corticosterone responses in adult rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(3), 459–468.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.003>
- Lins, B. R., Hurtubise, J. L., Roebuck, A. J., Marks, W. N., Zabder, N. K., Scott, G. A., Greba, Q., Dawicki, W., Zhang, X., Rudulier, C. D., Gordon, J. R., & Howland, J. G. (2018). Prospective analysis of the effects of maternal immune activation on rat cytokines during pregnancy and behavior of the male offspring relevant to Schizophrenia. *ENeuro*,

5(4). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0249-18.2018>

- Liu, M. Y., Yin, C. Y., Zhu, L. J., Zhu, X. H., Xu, C., Luo, C. X., Chen, H., Zhu, D. Y., & Zhou, Q. G. (2018). Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature Protocols*, *13*(7), 1686–1698. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0011-z>
- Liu, Y. H., Lai, W. S., Tsay, H. J., Wang, T. W., & Yu, J. Y. (2013). Effects of maternal immune activation on adult neurogenesis in the subventricular zone-olfactory bulb pathway and olfactory discrimination. *Schizophrenia Research*, *151*(1–3), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.007>
- Lobellova, V., Entlerova, M., Svojanovska, B., Hatalova, H., Prokopova, I., Petrasek, T., Vales, K., Kubik, S., Fajnerova, I., & Stuchlik, A. (2013). Two learning tasks provide evidence for disrupted behavioural flexibility in an animal model of schizophrenia-like behaviour induced by acute MK-801: A dose-response study. *Behavioural Brain Research*, *246*, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.03.006>
- Löscher, W., Annies, R., & Hönack, D. (1991). The N-methyl-d-aspartate receptor antagonist MK-801 induces increases in dopamine and serotonin metabolism in several brain regions of rats. *Neuroscience Letters*, *128*(2), 191–194. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90258-U](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90258-U)
- Lucki, I., Dalvi, A., & Mayorga, A. J. (2001). Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *Psychopharmacology*, *155*(3), 315–322. <https://doi.org/10.1007/s002130100694>
- Lundberg, A. M., Drexler, S. K., Monaco, C., Williams, L. M., Sacre, S. M., Feldmann, M., & Foxwell, B. M. (2007). Key differences in TLR3/poly I:C signaling and cytokine induction by human primary cells: A phenomenon absent from murine cell systems. *Blood*, *110*(9), 3245–3252. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-072934>
- Luoni, A., Richetto, J., Longo, L., & Riva, M. A. (2017). Chronic lurasidone treatment normalizes GABAergic marker alterations in the dorsal hippocampus of mice exposed to prenatal immune activation. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(2), 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.12.001>
- Lustig, C., Kozak, R., Sarter, M., Young, J. W., & Robbins, T. W. (2013). CNTRICS final animal model task selection: control of attention. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(9), 2099–2110. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.009>
- MacQueen, D. A., Dalrymple, S. R., Drobos, D. J., & Diamond, D. M. (2016). Influence of pharmacological manipulations of NMDA and cholinergic receptors on working versus reference memory in a dual component odor span task. *Learning and Memory*, *23*(6), 270–277. <https://doi.org/10.1101/lm.041251.115>
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Adler, C. M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., & Breier, A. (1997). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, *17*(3), 141–150. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00036-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00036-5)
- Manahan-Vaughan, D., von Haebler, D., Winter, C., Juckel, G., & Heinemann, U. (2008). A Single Application of MK801 Causes Symptoms of Acute Psychosis, Deficits in Spatial Memory, and Impairment of Synaptic Plasticity in Rats. *Hippocampus*, *18*, 125–134.

<https://doi.org/10.1002/hipo>

- Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry, 16*(1), 14–24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
- Marsman, A., Mandl, R. C. W., Klomp, D. W. J., Bohlken, M. M., Boer, V. O., Andreychenko, A., Cahn, W., Kahn, R. S., Luijten, P. R., & Hulshoff Pol, H. E. (2014). GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T 1H-MRS study. *NeuroImage: Clinical, 6*, 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.10.005>
- Martinez, Z. A., Ellison, G. D., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (1999). Effects of sustained phencyclidine exposure on sensorimotor gating of startle in rats. *Neuropsychopharmacology, 21*(1), 28–39. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00137-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00137-7)
- Matthews, W. J., & Meck, W. H. (2016). Temporal cognition: Connecting subjective time to perception, attention, and memory. *Psychological Bulletin, 142*(8), 865–907. <https://doi.org/10.1037/bul0000045>
- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A., & LaMantia, A. S. (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 27*(3), 457–476. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006887>
- Meehan, C., Harms, L., Frost, J. D., Barreto, R., Todd, J., Schall, U., Shannon Weickert, C., Zavitsanou, K., Michie, P. T., & Hodgson, D. M. (2017). Effects of immune activation during early or late gestation on schizophrenia-related behaviour in adult rat offspring. *Brain, Behavior, and Immunity, 63*, 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.144>
- Mendrek, A., & Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 67*, 57–78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.013>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences, 15*(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Meyer, U. (2014). Prenatal Poly(I:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biological Psychiatry, 75*(4), 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.011>
- Meyer, U., & Feldon, J. (2010). Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in Neurobiology, 90*(3), 285–326. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.018>
- Meyer, U., Feldon, J., & Fatemi, S. H. (2009). In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 33*(7), 1061–1079. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.05.001>
- Meyer, U., Feldon, J., Schedlowski, M., & Yee, B. K. (2005). Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 29*(6), 913–947. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.012>
- Meyer, U., Nyffeler, M., Engler, A., Urwyler, A., Schedlowski, M., Knuesel, I., Yee, B. K., &

- Feldon, J. (2006). The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology. *Journal of Neuroscience*, *26*(18), 4752–4762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0099-06.2006>
- Meyer, U., Nyffeler, M., Yee, B. K., Knuesel, I., & Feldon, J. (2008). Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, *22*(4), 469–486. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.09.012>
- Michael, G. A., Mizzi, R., Couffe, C., & Gálvez-García, G. (2014). Dissociable yet tied inhibitory processes: The structure of inhibitory control. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *14*(3), 1026–1040. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0242-y>
- Mirsky, A. F., & Duncan, C. C. (1986). Etiology and expression of schizophrenia: neurobiological and psychosocial factors. *Annual Review of Psychology*, *37*, 291–319. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.37.020186.001451>
- Miyakawa, T., Leiter, L. M., Gerber, D. J., Gainetdinov, R. R., Sotnikova, T. D., Zeng, H., Caron, M. G., & Tonegawa, S. (2003). Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(15), 8987–8992. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432926100>
- Miyasaka, M., & Domino, E. F. (1968). *Neuronal mechanisms of ketamine-induced anesthesia*. 557–573.
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Moore, H., Geyer, M. A., Carter, C. S., & Barch, D. M. (2013). Harnessing cognitive neuroscience to develop new treatments for improving cognition in schizophrenia: CNTRICS selected cognitive paradigms for animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(9), 2087–2091. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.011>
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, *11*(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- Mosolov, S. N., & Yaltonskaya, P. A. (2022). Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *12*(January), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- Moy, S. S., Nadler, J. J., Young, N. B., Perez, A., Holloway, L. P., Barbaro, R. P., Barbaro, J. R., Wilson, L. M., Threadgill, D. W., Lauder, J. M., Magnuson, T. R., & Crawley, J. N. (2007). Mouse behavioral tasks relevant to autism: Phenotypes of 10 inbred strains. *Behavioural Brain Research*, *176*(1), 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.030>
- Mueller, F. S., Polesel, M., Richetto, J., Meyer, U., & Weber-Stadlbauer, U. (2018). Mouse models of maternal immune activation: Mind your caging system! *Brain, Behavior, and Immunity*, *73*, 643–660. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.014>

- Mueller, F. S., Richetto, J., Hayes, L. N., Zambon, A., Pollak, D. D., Sawa, A., Meyer, U., & Weber-Stadlbauer, U. (2019). Influence of poly(I:C) variability on thermoregulation, immune responses and pregnancy outcomes in mouse models of maternal immune activation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *80*(April), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.019>
- Murray, R. M., Lappin, J., & Di Forti, M. (2008). Schizophrenia: From developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology*, *18*(SUPPL. 3), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.002>
- Nadler, J. J., Moy, S. S., Dold, G., Trang, D., Simmons, N., Perez, A., Young, N. B., Barbaro, R. P., Piven, J., Magnuson, T. R., & Crawley, J. N. (2004). Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes, Brain and Behavior*, *3*(5), 303–314. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2004.00071.x>
- Nakamura, M., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Bouix, S., Pohl, K. M., Yoshida, T., Koo, M. S., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2007). Neocortical Gray Matter Volume in First-Episode Schizophrenia and First-Episode Affective Psychosis: A Cross-Sectional and Longitudinal MRI Study. *Biological Psychiatry*, *62*(7), 773–783. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.030>
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., & Spaniel, F. (2014). Bridging disparate symptoms of schizophrenia: A triple network dysfunction theory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*(MAY), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00171>
- Nishimura, M., & Naito, S. (2005). Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *28*(5), 886–892. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.886>
- O'Tuathaigh, C. M. P., Kirby, B. P., Moran, P. M., & Waddington, J. L. (2010). Mutant mouse models: Genotype-phenotype relationships to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(2), 271–288. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp125>
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *33*, 523–533. <https://doi.org/10.3934/era.2013.20.77>
- Opler, M. G. A., & Susser, E. S. (2005). *Fetal Environment and Schizophrenia*. *113*(9), 1239–1242. <https://doi.org/10.1289/ehp.7572>
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *4*(JUN), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00035>
- Orlovska, S., Pedersen, M. S., Benros, M. E., Mortensen Dr., P. B., Agerbo Dr., E., & Nordentoft Dr., M. (2014). Head injury as risk factor for psychiatric disorders: A nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *American Journal of Psychiatry*, *171*(4), 463–469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020190>
- Painter, R. C., Roseboom, T. J., & Bleker, O. P. (2005). Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. *Reproductive Toxicology*, *20*(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.005>

- Pang, Y., Dai, X., Roller, A., Carter, K., Paul, I., Bhatt, A. J., Lin, R. C. S., & Fan, L. W. (2016). Early postnatal lipopolysaccharide exposure leads to enhanced neurogenesis and impaired communicative functions in rats. *PLoS ONE*, *11*(10), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164403>
- Patterson, P. H. (2002). Maternal infection: Window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(1), 115–118. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00299-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00299-4)
- Powell, C. M., & Miyakawa, T. (2006). Schizophrenia-Relevant Behavioral Testing in Rodent Models: A Uniquely Human Disorder? *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1198–1207. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.008>
- Rajagopal, L., Massey, B., Huang, M., Oyamada, Y., & Meltzer, H. (2014). The Novel Object Recognition Test in Rodents in Relation to Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design*, *20*(31), 5104–5114. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131216114240>
- Ramos, A. (2008). Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends in Pharmacological Sciences*, *29*(10), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.07.005>
- Ramyead, A., Kometer, M., Studerus, E., Koranyi, S., Ittig, S., Gschwandtner, U., Fuhr, P., & Riecher-Rössler, A. (2015). Aberrant Current Source-Density and Lagged Phase Synchronization of Neural Oscillations as Markers for Emerging Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 919–929. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu134>
- Reisinger, S., Khan, D., Kong, E., Berger, A., Pollak, A., & Pollak, D. D. (2015). The Poly(I:C)-induced maternal immune activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacology and Therapeutics*, *149*, 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.001>
- Rimol, L. M., Hartberg, C. B., Nesvåg, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Pung, C. J., Jennings, R. G., Haukvik, U. K., Lange, E., Nakstad, P. H., Melle, I., Andreassen, O. A., Dale, A. M., & Agartz, I. (2010). Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, *68*(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.036>
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: Behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, *163*(3–4), 362–380. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1154-7>
- Roenker, N. L., Gudelsky, G. A., Ahlbrand, R., Horn, P. S., & Richtand, N. M. (2012). Evidence for involvement of nitric oxide and GABAB receptors in MK-801- Stimulated release of glutamate in rat prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, *63*(4), 575–581. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.032>
- Romero, E., Guaza, C., Castellano, B., & Borrell, J. (2010). Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: Implications for the etiopathology of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *15*(4), 372–383. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.44>
- Rowland, L. M. (2005). Subanesthetic ketamine: How it alters physiology and behavior in humans. *Aviation Space and Environmental Medicine*, *76*(7 II).

- Russig, H., Durrer, A., Yee, B. K., Murphy, C. A., & Feldon, J. (2003). The acquisition, retention and reversal of spatial learning in the morris water maze task following withdrawal from an escalating dosage schedule of amphetamine in wistar rats. *Neuroscience*, *119*(1), 167–179. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00045-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00045-9)
- Sahin, C., Doostdar, N., & Neill, J. C. (2016). Towards the development of improved tests for negative symptoms of schizophrenia in a validated animal model. *Behavioural Brain Research*, *312*, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.06.021>
- Sams-Dodd, F. (1995). Distinct effects of d-amphetamine and phencyclidine on the social behaviour of rats. In *Behavioural Pharmacology* (Vol. 6, Issue 1, pp. 55–65). <https://doi.org/10.1097/00008877-199501000-00009>
- Sams-Dodd, Frank. (1998). A test of the predictive validity of animal models of schizophrenia based on phencyclidine and d-amphetamine. *Neuropsychopharmacology*, *18*(4), 293–304. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00161-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00161-9)
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Kester, D. B., & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological Function in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *48*, 618–624. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310036007>
- Schaafsma, W., Basterra, L. B., Jacobs, S., Brouwer, N., Meerlo, P., Schaafsma, A., Boddeke, E. W. G. M., & Eggen, B. J. L. (2017). Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood. *Neurobiology of Disease*, *106*, 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.07.017>
- Seeman, P. (2010). Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, *4*(1), 56–73. <https://doi.org/10.3371/CSRP.4.1.5>
- Shi, L., Fatemi, S. H., Sidwell, R. W., & Patterson, P. H. (2003). Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *Journal of Neuroscience*, *23*(1), 297–302. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-01-00297.2003>
- Shoptaw, S. J., Kao, U., Heinzerling, K., & Ling, W. (2009). Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003021.pub2>
- Siever, L. J., & Davis, K. L. (2004). The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives from the Spectrum. *American Journal of Psychiatry*, *161*(3), 398–413. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.398>
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*(10), 1809–1816. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1809>
- Smith, J. W., Gastambide, F., Gilmour, G., Dix, S., Foss, J., Lloyd, K., Malik, N., & Tricklebank, M. (2011). A comparison of the effects of ketamine and phencyclidine with other antagonists of the NMDA receptor in rodent assays of attention and working memory. *Psychopharmacology*, *217*(2), 255–269. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2277-5>
- Song, X., Li, W., Yang, Y., Zhao, J., Jiang, C., Li, W., & Lv, L. (2011). The nuclear factor-κB

- inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate reduces polyinosinic-polycytidilic acid-induced immune response in pregnant rats and the behavioral defects of their adult offspring. *Behavioral and Brain Functions*, 7, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-50>
- Stephane, M. (2013). Standardized assessment of hallucinations. *The neuroscience of hallucinations*, <https://doi.org/85-104>. 10.1007/978-1-4614-4121-2\_5
- Stigger, F., Lovatel, G., Marques, M., Bertoldi, K., Moysés, F., Elsner, V., Siqueira, I. R., Achaval, M., & Marcuzzo, S. (2013). Inflammatory response and oxidative stress in developing rat brain and its consequences on motor behavior following maternal administration of LPS and perinatal anoxia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(8), 820–827. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.10.003>
- Strauss, G. P., Bartolomeo, L. A., & Harvey, P. D. (2021). Avolition as the core negative symptom in schizophrenia: relevance to pharmacological treatment development. *Npj Schizophrenia*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00145-4>
- Stuchlík, A., Petrásek, T., Prokopová, I., Holubová, K., Hatalová, H., Valeš, K., Kubík, S., Dockery, C., & Wesierska, M. (2013). Place avoidance tasks as tools in the behavioral neuroscience of learning and memory. *Physiological Research*, 62(SUPPL 1).
- Sullivan, E. M., Timi, P., Hong, L. E., & O'Donnell, P. (2015). Reverse translation of clinical electrophysiological biomarkers in behaving rodents under acute and chronic NMDA receptor antagonism. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 719–727. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.228>
- Svoboda, J., Stankova, A., Entlerova, M., & Stuchlik, A. (2015). Acute administration of MK-801 in an animal model of psychosis in rats interferes with cognitively demanding forms of behavioral flexibility on a rotating arena. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(APR), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00075>
- Tait, D., Chase, E., & Brown, V. (2014). Attentional Set-Shifting in Rodents: A Review of Behavioural Methods and Pharmacological Results. *Current Pharmaceutical Design*, 20(31), 5046–5059. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131216115802>
- Takeda, K., & Akira, S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>
- Tejkalova, H., Jelinek, F., Klaschka, J., & Stastny, F. (2007). Effect of perinatal inflammatory reaction on the induction of psychotic-like behaviour: Experimental study. *Psychiatrie*, 11, 12-15.
- Terry, A. V., Buccafusco, J. J., Schade, R. F., Vandenhuerk, L., Callahan, P. M., Beck, W. D., Hutchings, E. J., Chapman, J. M., Li, P., & Bartlett, M. G. (2012). The nicotine metabolite, cotinine, attenuates glutamate (NMDA) antagonist-related effects on the performance of the five choice serial reaction time task (5C-SRTT) in rats. *Biochemical Pharmacology*, 83(7), 941–951. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.043>
- Tordjman, S., Drapier, D., Bonnot, O., Graignic, R., Fortes, S., Cohen, D., Millet, B., Laurent, C., & Roubertoux, P. L. (2007). Animal models relevant to schizophrenia and autism: Validity and limitations. *Behavior Genetics*, 37(1), 61–78. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9120-5>

- Torres-Berrío, A., Vargas-López, V., & López-Canul, M. (2019). The ventral hippocampus is required for behavioral flexibility but not for allocentric/egocentric learning. *Brain Research Bulletin*, 146(November 2018), 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.12.011>
- Tripathi, A., Kar, S. K., & Shukla, R. (2018). Cognitive deficits in schizophrenia: Understanding the biological correlates and remediation strategies. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 16(1), 7–17. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.7>
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., & Faraone, S. V. (1999). Schizophrenia: A review of genetic studies. *Harvard Review of Psychiatry*, 7(4), 185–207. <https://doi.org/10.1093/hrp/7.4.185>
- Vales, K., Bubenikova-Valesova, V., Klement, D., & Stuchlik, A. (2006). Analysis of sensitivity to MK-801 treatment in a novel active allothetic place avoidance task and in the working memory version of the Morris water maze reveals differences between Long-Evans and Wistar rats. *Neuroscience Research*, 55(4), 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.04.007>
- Van Den Buuse, M. (2010). Modeling the positive symptoms of schizophrenia in genetically modified mice: Pharmacology and methodology aspects. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 246–270. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp132>
- Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- Verma, A., & Moghaddam, B. (1996). NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: Modulation by dopamine. *Journal of Neuroscience*, 16(1), 373–379. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-01-00373.1996>
- Vojtechova, I., Petrasek, T., Hatalova, H., Pistikova, A., Vales, K., & Stuchlik, A. (2016). Dizocilpine (MK-801) impairs learning in the active place avoidance task but has no effect on the performance during task/context alternation. *Behavioural Brain Research*, 305, 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.020>
- Vuillermot, Stéphanie, Joodmardi, E., Perlmann, T., Ögren, S. O., Feldon, J., & Meyer, U. (2012). Prenatal immune activation interacts with Genetic Nurr1 deficiency in the development of attentional impairments. *Journal of Neuroscience*, 32(2), 436–451. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4831-11.2012>
- Vuillermot, Stephanie, Luan, W., Meyer, U., & Eyles, D. (2017). Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Molecular Autism*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0125-0>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Wallach, J., Kang, H., Colestock, T., Morris, H., Bortolotto, Z. A., Collingridge, G. L., Lodge, D., Halberstadt, A. L., Brandt, S. D., & Adejare, A. (2016). Pharmacological Investigations of the Dissociative “Legal Highs” Diphenidine, Methoxphenidine and

- Analogues. *PLoS ONE*, 11(6), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157021>
- Walther, S., & Strik, W. (2012). Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(2), 77–92. <https://doi.org/10.1159/000339456>
- Waltz, J. A. (2017). The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience*, 345, 203–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.005>
- Ward, R. D., Kellendonk, C., Kandel, E. R., & Balsam, P. D. (2012). Timing as a window on cognition in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), 1175–1181. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.014>
- Welzl, H., Berz, S., & Bättig, K. (1991). The effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonist MK 801 on DRL performance in rats. *Psychobiology*, 19(3), 211–216. <https://doi.org/10.3758/BF03332070>
- Whishaw, I. Q. (1985). Formation of a place learning-set by the rat: A new paradigm for neurobehavioral studies. *Physiology and Behavior*, 35(1), 139–143. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(85\)90186-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(85)90186-6)
- White, A. M., & Best, P. J. (1998). The effects of MK-801 on spatial working memory and within-session spatial learning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59(3), 613–617. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00483-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00483-8)
- Wischhof, L., Irrsack, E., Osorio, C., & Koch, M. (2015). Prenatal LPS-exposure - a neurodevelopmental rat model of schizophrenia - differentially affects cognitive functions, myelination and parvalbumin expression in male and female offspring. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 57, 17–30. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.10.004>
- Wolf, M. E., & Khansa, M. R. (1991). Repeated administration of MK-801 produces sensitization to its own locomotor stimulant effects but blocks sensitization to amphetamine. *Brain Research*, 562(1), 164–168. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91202-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91202-C)
- Wong, A. H. C., & Josselyn, S. A. (2016). Caution when diagnosing your mouse with schizophrenia: The use and misuse of model animals for understanding psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 79(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.023>
- Workman, A. D., Charvet, C. J., Clancy, B., Darlington, R. B., & Finlay, B. L. (2013). Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *Journal of Neuroscience*, 33(17), 7368–7383. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5746-12.2013>
- World Health Organisation. WHO. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/schizophrenia> (2022).
- Yee, N., Ribic, A., de Roo, C. C., & Fuchs, E. (2011). Differential effects of maternal immune activation and juvenile stress on anxiety-like behaviour and physiology in adult rats: No evidence for the “double-hit hypothesis.” *Behavioural Brain Research*, 224(1), 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.040>

- Young, J. W., Powell, S. B., Risbrough, V., Marston, H. M., & Geyer, M. A. (2009). Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology and Therapeutics*, 122(2), 150–202. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.02.004>
- Young, J. W., Zhou, X., & Geyer, M. A. (2010). Animal Models of Schizophrenia. *Curr Topics Behav Neurosci*, 164(4), 1162–1194. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Zemanova, A., Stankova, A., Lobellova, V., Svoboda, J., Vales, K., Vlcek, K., Kubik, S., Fajnerova, I., & Stuchlik, A. (2013). Visuospatial working memory is impaired in an animal model of schizophrenia induced by acute MK-801: An effect of pretraining. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 106, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.03.014>
- Zhang, Y., Cazakoff, B. N., Thai, C. A., & Howland, J. G. (2012). Prenatal exposure to a viral mimetic alters behavioural flexibility in male, but not female, rats. *Neuropharmacology*, 62(3), 1299–1307. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.022>
- Zhao, X., Tran, H., DeRosa, H., Roderick, R. C., & Kentner, A. C. (2021). Hidden talents: Poly (I:C)-induced maternal immune activation improves mouse visual discrimination performance and reversal learning in a sex-dependent manner. *Genes, Brain and Behavior*, 20(7), 1–15. <https://doi.org/10.1111/gbb.12755>

## Další publikace autorky

Malenínská, K., Rudolfová, V., Šulcová, K., Koudelka, V., Brunovský, M., Horáček, J., & Nekovářová, T. (2021). **Is short-term memory capacity ( $7\pm 2$ ) really predicted by theta to gamma cycle length ratio?**. *Behavioural Brain Research*, 414, 113465. **IF=3.352**

Petrasek, T., Skurlova, M., Maleninska, K., Vojtechova, I., Kristofikova, Z., Matuskova, H., ... & Stuchlik, A. (2016). **A rat model of Alzheimer's disease based on Abeta42 and pro-oxidative substances exhibits cognitive deficit and alterations in glutamatergic and cholinergic neurotransmitter systems.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 83. **IF = 3.633**

## **Přiložené publikace**