

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Barbora Svojanovská

Kognitivní deficit u schizofrenie a jejích animálních modelů
Cognitive deficit in schizophrenia and animal models of the disease

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: doc. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D.

Konzultant: RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 17.5.2013

Barbora Svojanovská

Poděkování:

Děkuji tímto svému konzultantovi RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. a zvláště svému školiteli doc. RNDr. Aleši Stuchlíkovi, Ph.D. za neocenitelné rady a připomínky, které mi během psaní této práce poskytl. Dále bych chtěla poděkovat svým blízkým, kteří mi byli oporou po dobu psaní.

Seznam zkratek

3 α 5 β -P-Glu	3 α 5 β -pregnanolon glutamát
5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
5-HT _{1A}	Podtyp serotoninových receptorů
5-HT _{2A}	Podtyp serotoninových receptorů
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ADHD-C	Attention deficit hyperactivity disorder-combined
ADHD-I	Attention deficit hyperactivity disorder-inattentive
BPRS	The brief psychiatric rating scale
D1	Podtyp dopaminových receptorů
D2	Podtyp dopaminových receptorů
DAT-KO	Dopamine transporter knockout
DNMT1	DNA metyltransferáza
DNMT3a	DNA metyltransferáza
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition
DTNBP1	Dystrobrevin-binding protein 1
GABA	Kyselina γ -aminomáselná
GAD1	Glutamát dekarboxyláza 1
GAD67	Glutamát dekarboxyláza
ICD	International classification of diseases and related health problems
IQ	Intelligenční kvocient
LI	Latentní inhibice
MK-212	6-chloro-2-(1-piperazinyl)pyrazine
MK-801	Dizocilpin
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MVB	Morrisovo vodní bludiště
NBM	Nucleus basalis magnocellularis
NMDA	N-methyl-D-aspartátový

PANSS	Positive and negative syndrome scale
PCP	Fencyklidin
PHK	Parahipokampální kůra
TTX	Tetrodotoxin
WHO	World health organization

Abstrakt

Kognitivní deficit je charakteristickým příznakem schizofrenie a vyskytuje se u většiny pacientů s tímto onemocněním. K lepšímu porozumění vzniku schizofrenie a její případné léčby se využívají animální modely. Častým objektem těchto modelů jsou potkani a myši, kterým lze podávat různá léčiva používaná při léčbě schizofrenie, nebo nově syntetizované látky a následně se pozoruje vliv jejich účinku v různých podmínkách. Blokadí NMDA (N-methyl-D-aspartátových), dopaminových nebo serotoninových receptorů je možné namodelovat deficit kognitivních funkcí. Lézí určité oblasti mozku můžeme zjišťovat, které konkrétní části se podílejí na kterém deficitu. S kognitivními funkcemi je nejčastěji spojován hipokampus a prefrontální kůra. Tato práce popisuje teorie vzniku schizofrenie, na základě kterých vznikají odpovídající animální modely. Dále ukazuje, že výzkum kognitivního deficitu na animálních modelech napomáhá při vývoji vhodných léků bez nepříznivých vedlejších účinků.

Klíčová slova: schizofrenie, animální modely, kognitivní deficit, paměť, pozornost, prostorová navigace

Abstract

Cognitive deficit is a characteristic symptom of schizophrenia, which occurs in most of the cases. We can use animal models for better understanding of schizophrenia and to find possible treatment. As subjects of animal models are often used rats and mice, which can be administered various drugs (used to treat schizophrenia), or newly synthesized substances. The final effect is observed in different conditions. By blocking NMDA (N-methyl-D-aspartate), dopamine and serotonin receptors, we can model cognitive deficit. Thanks to the lesion in a particular area of the brain, specific parts involved in the deficit can be detected. The cognitive functions are often associated with hippocampus and prefrontal cortex. This thesis describes a theories of development of schizophrenia and relevant animal models. It also shows that research of cognitive deficits using animal models facilitates the development of appropriate drugs without adverse side effects.

Key words: schizophrenia, animal models, cognitive deficit, memory, attention, spatial navigation

Obsah

1. Úvod	10
2. Schizofrenie	11
2.1. Historie	11
2.2. Epidemiologie	12
2.3. Etiologie	13
2.4. Charakteristika onemocnění a příznaky	14
2.4.1. Klasifikace schizofrenie	14
2.4.2. Definice schizofrenie (podle MKN-10)	14
2.4.3. Subtypy schizofrenie	15
2.4.4. Hodnocení schizofrenie	15
2.4.5. Příznaky schizofrenie	16
2.5. Teorie vzniku schizofrenie	18
2.5.1. Dopaminová hypotéza	18
2.5.2. Glutamátergní hypotéza	18
2.5.3. GABAergní hypotéza	18
2.5.4. Neurovývojová hypotéza	19
3. Animální modely	20
3.1. Neurovývojové modely	20
3.1.1. Malnutriční model	20
3.1.2. Virová infekce	20
3.1.3. Časné vystavení stresu	21
3.1.4. Neonatální mozková léze	21
3.1.5. Jiná poškození	22
3.2. Farmakologické modely	22
3.2.1. Serotonergní a dopaminergní model	23
3.2.2. Glutamátergní model	23
3.3. Genetické modely	23
4. Kognitivní deficit u schizofrenie a příbuzných poruch	25
4.1. Pozornost	25
4.2. Pracovní paměť	26

4.3.	Exekutivní funkce.....	26
4.4.	Prostorová navigace	27
5.	Kognitivní deficit u animálních modelů.....	28
5.1.	Pozornost.....	29
5.2.	Pracovní paměť, dlouhodobá paměť.....	29
5.3.	Prostorová navigace	30
5.4.	Kognitivní koordinace.....	30
6.	Závěr	31
7.	Seznam použité literatury	32

1. Úvod

Termín schizofrenie poprvé použil Eugen Bleuler roku 1911 pro označení onemocnění, které se vyznačuje rozštěpem psychických funkcí. Schizofrenie patří mezi častá duševní onemocnění (celoživotní prevalence se uvádí 1%), vyskytující se ve všech populacích. Na vzniku tohoto onemocnění se podílí faktory environmentální, sociální i genetické. Symptomy schizofrenie dělíme na pozitivní příznaky (zkreslení a přebytek normálních funkcí), negativní příznaky (úbytek nebo ztráta normálních funkcí) a kognitivní deficit. U každého pacienta se projevují různé příznaky v různé míře, ale kognitivní deficit se považuje za základní rys v diagnostice schizofrenie. Díky animálním modelům můžeme zkoumat jednotlivé typy kognitivních funkcí (pozornost, pracovní a dlouhodobá paměť, prostorová navigace a kognitivní koordinace) za různých podmínek. Nejčastěji se využívá Morrisovo vodní bludiště (MVB) a kolotočové bludiště ve spojitosti s různými látkami. Vzhledem k tomu, že s patogenezí schizofrenie je spojována nesprávná funkce dopaminových, serotoninových a NMDA receptorů, jsou zkoumanými látkami antagonisté těchto receptorů, jako například MK-801 (dizocilpin; antagonist NMDA receptorů). Výsledky studií na animálních modelech nám pomáhají objasnit vznik kognitivního deficitu a určit oblasti v mozku, které se při tom podílejí. Tyto poznatky pak mohou být uplatněny při vytváření nových léčiv a k objasnění vzniku onemocnění.

Cílem této práce bylo uvést do problematiky onemocnění a shrnout současné poznatky o poruše kognitivních funkcí u animálních modelů a u pacientů se schizofrenií.

2. Schizofrenie

2.1. Historie

Emil Kraepelin rozdělil jako jeden z prvních endogenní psychózy na dvě skupiny (známé jako Kraepelinova dichotomie) a to *dementia praecox* a *manio-deprese*. Toto rozdělení bylo založeno také na Kahlbaumově klasifikaci. Pojem *dementia praecox* použil Kraepelin pro označení onemocnění, které mělo obdobné symptomy, jaké dnes připisujeme schizofrenii. Ovšem toto označení nebylo vhodné, protože se Kraepelin domníval (na základě svých studií na mladých lidech s demencí), že jde o poškození mozku a formu demence (proto také označení „předčasná demence“) (Müller et al., 2006). Jednotlivci s tímto onemocněním se mohli chovat různě, v závislosti na kombinaci symptomů. Kraepelin rozdělil (v šestém vydání své knihy *Psychiatrie*) *dementia praecox* do tří kategorií: *katatonie*, *paranoia* a *hebefrenie* (Angst, 2002).

Až v roce 1911 použil švýcarský psychiatr Eugen Bleuler poprvé termín „schizofrenie“ (v článku: „*Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*“). A vysvětluje: „Nazývám *dementia praecox* „schizofrenií“, protože (jak doufám prokazují) „rozštěp“ různých psychických funkcí je jednou z nejdůležitějších charakteristik.“ Navíc Bleuler zpochybňoval názor, že psychózy vznikají následkem organického poškození mozku. Byl také první, kdo rozdělil příznaky na pozitivní a negativní. Bohužel došlo postupně k několika mystifikacím jeho myšlenek. Například, že Bleulerovo učení může být shrnuto jako „4A“. Charakteristiky schizofrenie jsou tedy podle něj: poruchy afektivity, poruchy asociací, autismus a ambivalence, což není jeho původní myšlenka. Další chybou je časté spojování mnohočetné poruchy osobnosti se schizofrenií. Bleuler došel k závěru, že nemoc není jednou z demencí a nemusí zahrnovat poškození mozku, ale sestává se z nejednotného stavu mysli a jejího rozštěpu. To bylo pro Bleulera důležitým ukazatelem a právě proto zvolil označení schizofrenie (z řeckého *skhizein* „rozštěp“; *phren* „mysl“) (Moskowitz and Heim, 2011).

K lepší diagnostice pomohl vznik a postupné rozšiřování DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) a ICD (*International Classification of Diseases and Related Health Problems*), zvláště pak změna diagnostických kritérií schizofrenie. Ta byla provedena na základě popsání symptomů prvního řádu u schizofrenie Kurtem Schneiderem. Patří mezi ně sluchové halucinace, ozvučování myšlenek, slyšení hlasů, ovlivňování vůle, vysílání myšlenek a bludné vnímání (Nordgaard et al., 2008). Navíc se ukázalo, že tyto

symptomy se nemusí projevit v průběhu nemoci. To mělo velký vliv na diagnózu schizofrenie a také to pomohlo jejímu užšímu vymezení (Bürgy, 2008).

2.2. Epidemiologie

Schizofrenie patří mezi častá duševní onemocnění, vyskytující se ve všech populacích. Prevalence se uvádí v rozmezí 1,4 – 4,6 na 1000 osob, ale tato čísla mohou být zkreslena (například migrace může mít vliv na zvýšené riziko schizofrenie (Cantor-Graae et al., 2003)). Incidence je v rozmezí 0,16 – 0,42 na 1000 osob. Toto rozmezí záleží na tom, jak přesně je stanoven počátek onemocnění. Jako doba nástupu onemocnění se stanovuje doba, kdy začnou být zřejmé klinické příznaky. WHO (World health organization) provedla studii deseti zemí (viz. Tabulka 1), která zatím jako jediná poskytla data pro srovnání incidence u různých populací. V této studii se za počátek schizofrenie považoval první kontakt s některým „zprostředkovatelem pomoci“, včetně tradičních léčitelů v rozvojových zemích, a byl sledován v průběhu dvou let. Tento ukazatel byl přijat jako rozumný, neboť u 86 % pacientů (z 1022) se do roka projeví diagnostické příznaky schizofrenie. Pro hodnocení byly použity dvě definice. Podle první, „širší“, byly rozdíly v míře výskytu schizofrenie mezi jednotlivými oblastmi signifikantní, ale podle druhé, „jádrové“ schizofrenie, již ne (Jablensky, 2000).

Tabulka 1: WHO studie 10 zemí: roční incidence na 1000 osob v ohrožení, ve věku 15 – 54, podle ICD – 9 (širší) a omezenější definice schizofrenie (Jablensky, 2000)

Země	Oblast	Širší definice (ICD-9)			Omezenější definice		
		Muži	Ženy	Obě pohlaví	Muži	Ženy	Obě pohlaví
Kolumbie	Cali	0,14	0,06	0,1	0,09	0,04	0,07
Česká republika	Praha	0,06	0,12	0,09	0,04	0,08	0,06
Dánsko	Aarhus	0,18	0,13	0,18	0,09	0,05	0,07
Indie	Chandigahr (venkov)	0,37	0,48	0,42	0,13	0,09	0,11
Indie	Chandigahr (město)	0,34	0,35	0,35	0,08	0,11	0,09
Irsko	Dublin	0,23	0,21	0,22	0,1	0,08	0,09
Japonsko	Nagasaki	0,23	0,18	0,21	0,11	0,09	0,1
Nigérie	Ibadan	0,11	0,11	0,11	0,09	0,1	0,1
Rusko	Moskva	0,25	0,31	0,28	0,03	0,03	0,02
UK	Nottingham	0,28	0,15	0,24	0,17	0,12	0,14
USA	Honolulu	0,18	0,14	0,16	0,1	0,08	0,09
USA	Rochester	0,15	0,14	0,15	0,09	0,08	0,09

Po WHO studii 10 zemí následovaly další studie, které přináší zajímavé výsledky. Snad nejdůležitějším zjištěním jsou rozdíly v průběhu a výsledku schizofrenie mezi populacemi „západu“ a „třetího světa“. Tyto studie ukazují, že pacienti v rozvojových zemích (Nigérie, Kolumbie, Indie) měli lepší průběh a výsledek schizofrenie, než pacienti ve vyspělých zemích. Zajímavé také je, že ženy vykazovaly lepší výsledky. Uvádí se určité pohlavní rozdíly u schizofrenie, jako například nižší věk nástupu a častější výskyt mozkových abnormalit u mužů. U žen je to například lepší fungování před rozvojem nemoci a menší postižení. Ale neexistují důkazy toho, že by se vyskytovaly významné mezipohlavní rozdíly, co se symptomů týče, zejména v četnosti pozitivních a negativních symptomů (Jablensky, 2000).

2.3. Etiologie

Schizofrenie je multifaktoriální onemocnění a na jeho vzniku se podílí environmentální, sociální (Mallett et al., 2002) a genetické faktory (vyplývající například ze studií na dvojčatech) (Brans et al., 2008). Doposud nejsou známy přesné genetické příčiny, ale jsou již určeny některé kandidátní geny, jako například neuregulin 1 (Stefansson et al., 2002) a DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein 1) (Bray et al., 2005).

V populaci je celoživotní prevalence asi 1 %. Studie na jednovaječných dvojčatech ukazují, že míra pravděpodobnosti výskytu schizofrenie i u druhého z dvojčat je přibližně 48 %. U dvojvaječných dvojčat je riziko výskytu asi 17 % (tato čísla jsou orientační, v různých populacích se mohou lišit). Riziko nemoci tedy neodpovídá teoretickým odhadům (na základě podílu sdílených genů), což zdůrazňuje význam environmentálních faktorů (Tsuang, 2000).

Mezi rizikové faktory patří také komplikace v průběhu těhotenství a porodu, jako jsou infekce (Westergaard et al., 1999), podvýživa (Corriveau and Glenn, 2012) a hypoxie plodu (Schmitt et al., 2007) a dále brzká separace od jednoho nebo od obou rodičů a nezaměstnanost (vyplývající ze studie prováděné na afro-karibském etniku) (Mallett et al., 2002).

2.4. Charakteristika onemocnění a příznaky

2.4.1. Klasifikace schizofrenie

Podle Mezinárodní klasifikace nemocí (dále jen MKN-10) (MKN-10, 2000) jsou rozděleny schizofrenie, poruchy schizotypální a poruchy s bludy do podkapitol F20-F29. Tyto podkapitoly jsou: F20 schizofrenie, F21 schizotypální porucha, F22 poruchy s trvalými bludy, F23 akutní a přechodné psychotické poruchy, F24 indukovaná porucha s bludy, F25 schizoafektivní poruchy, F28 jiné neorganické psychotické poruchy a F29 neurčené neorganické psychózy.

2.4.2. Definice schizofrenie (podle MKN-10)

Schizofrenické poruchy jsou obecně charakterizovány podstatnou a typickou deformací myšlení a vnímání. Afekty jsou nepřiměřené nebo otupělé. Jasně vědomí a intelektuální kapacita jsou obvykle zachovány, ačkoliv určité kognitivní defekty se mohou v průběhu doby vyvinout. Nejdůležitější psychopatologické fenomény zahrnují ozvučování myšlenek; vkládání nebo odnímání myšlenek; vysílání myšlenek; bludné vnímání a bludy ovládnutí; pasivita nebo ovlivňování; sluchové halucinace, které komentují nebo diskutují o pacientovi ve třetí osobě; poruchy myšlení a negativní příznaky.

Průběh schizofrenických poruch je buď trvalý nebo epizodický s narůstajícím nebo trvalým defektem, anebo může být jedna nebo více atak s úplnou nebo neúplnou remisí. Diagnóza schizofrenie by neměla být stanovena za přítomnosti rozsáhlých nebo manických symptomů, pokud není jasné, že schizofrenní příznaky předcházely afektivní poruchu. Schizofrenie by rovněž neměla být diagnostikována v přítomnosti zřejmého onemocnění mozku, nebo během stavů intoxikace nebo odnětí drogy. Pokud se podobné poruchy vyvinou v průběhu epilepsie nebo jiných chorob mozku, pak by měly být klasifikovány jako F06.2, pokud byly vyvolány psychoaktivními látkami F10-F19 se společnou charakteristikou .5 na čtvrtém místě .

2.4.3. Subtypy schizofrenie

MKN-10 rozděluje schizofrenii na 9 subtypů (viz. Tabulka 2).

Tabulka 2: Subtypy u schizofrenie (F20.0 – F20.9) podle MKN-10 a jejich příznaky

Subtyp	Charakteristické příznaky
.0 Paranoidní schizofrenie	Trvalé, často persekující bludy, mohou být doprovázeny sluchovými halucinacemi a poruchami vnímání
.1 Hebefrenní schizofrenie	Nápadné afektivní změny; neodpovědné, nepředvídatelné chování, často manýrismus; nepřiměřená a plochá nálada; dezorganizované chování a inkohereční řeč; tendence k sociální izolaci
.2 Katatonní schizofrenie	Výrazné psychomotorické poruchy, které mohou oscilovat mezi hyperkinézou a stuporem; strnulé postoje mohou trvat dlouhou dobu
.3 Nediferencovaná schizofrenie	Psychotické stavy, které splňují všeobecná diagnostická kritéria pro schizofrenii, ale nelze je zařadit do žádného z podtypů F20.0 – F20.2 nebo takové, které mají příznaky více než jednoho z nich bez převahy určitého souboru charakteristik
.4 Postschizofrenní deprese	Dozvuky schizofrenní nemoci jako depresivní stav (zvýšené riziko sebevraždy) a některé pozitivní či negativní symptomy, které již nejsou v popředí klinického obrazu
.5 Reziiduální schizofrenie	Chronické stadium ve vývoji schizofrenní nemoci, kde je jasná progresse z časného do pozdního stadia; dlouhodobé „negativní“ symptomy a poruchy (např.: psychomotorické zpomalení, snížená aktivita, chudá řeč, špatná non-verbální komunikace, snížená péče o vlastní osobu)
.6 Schizophrenia simplex	Pozvolný, progresivní vývoj podivností v chování a neschopnosti vyhovět společenským požadavkům; úpadek celkového projevu
.8 Jiná schizofrenie	Např.: cenestopatická schizofrenie
.9 Schizofrenie NS	

2.4.4. Hodnocení schizofrenie

Při hodnocení schizofrenie se používá BPRS (The brief psychiatric rating scale, Krátká psychiatrická hodnotící škála) (Overall and Gorham, 1962) a PANSS (Positive and negative syndrome scale, Škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie). PANSS je

rozhovor trvající asi 50 min, který poté hodnotí body od 1 do 7 (1=nepřítomen, 2= minimální, 3=mírný, 4=střední, 5=středně závažný, 6=závažný, 7=extrémně vyjádřený) 30 různých příznaků (7 pozitivních, 7 negativních a 16 všeobecně psychopatologických příznaků). Minimálně je tedy možno „získat“ 30 bodů, maximálně 210 (Kay et al., 1987). BPRS je obdobná technika, ale rozhovor trvá kratší dobu. Původně bylo hodnoceno pouze 16 různých příznaků, nyní se škála rozšířila až na 24 (Overall and Gorham, 1962).

2.4.5. Příznaky schizofrenie

Dalším systémem hodnotícím schizofrenii je DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch, čtvrté vydání). Stanovuje diagnostická kritéria pro schizofrenii, klasifikuje průběh schizofrenie a definuje jednotlivé příznaky. Příznaky jsou zde rozděleny na dvě kategorie (kritérium A): pozitivní, které odrážejí zkresení nebo přebytek normálních funkcí a negativní, které naopak odrážejí úbytek nebo ztrátu normálních funkcí. Pozitivní příznaky zahrnují bludy, halucinace, dezorganizovanou řeč a hrubě dezorganizované nebo katatonní chování (kritérium A1 – A4). Mezi negativní příznaky je řazeno emotivní oploštění, alogie a abulie (kritérium A5). Přičemž je potřeba dvou nebo více z těchto charakteristik (v signifikantní míře po dobu jednoho měsíce) ke splnění kritéria A (DSM-IV, 2000).

2.4.5.1. Bludy

Bludy jsou mylná přesvědčení, která obvykle zahrnují špatnou interpretaci vjemů a zážitků. Bludy mohou být perzekuční (jsou nejčastější; dotyčný věří, že je mučen, podveden, pronásledován nebo zesměšňován), referenční (také časté; člověk věří, že některá gesta, komentáře, pasáže z knihy, noviny nebo slova písničky jsou určena jemu), somatické, náboženské nebo grandiózní. Pacient je zcela přesvědčen o jejich pravdivosti a může být těžké rozlišit mezi bludem a velmi silnou představou. Pak je rozhodující, jak moc je dotyčná osoba přesvědčená o své „pravdě“ i přes zjevné důkazy o opaku. Dalším problémem je hodnocení „bizarnosti“ bludu, protože v některých kulturách je něco považováno za běžné, zatímco v jiné je to hodnoceno jako netypické až bizarní. Například představa, že mimozemšťan manipuluje s myšlenkami nebo ovládá tělo dané osoby je považována za nevycházející z běžných životních událostí a tedy za bizarní. Naopak bludy, kdy má člověk pocit, že je pronásledován policií, nejsou bizarní. Pokud jsou bludy hodnoceny jako bizarní, je tím splněno kritérium A pro schizofrenii (DSM-IV, 2000).

2.4.5.2. **Halucinace**

Halucinace se týkají všech smyslů, ale sluchové halucinace jsou nejčastější. Obvykle jsou to hlasy známých nebo cizích lidí, které daná osoba slyší v bdělém stavu (ne v době usínání či vstávání) a nejedná se o vlastní myšlenky. Může se stát, že člověk ojedinele slyší volat něčí jméno, nebo se mu v hlavě ozývá bzučení. Halucinace se také mohou objevit po požití drog, nebo jsou součástí náboženské kultury. Takové vjemy nejsou považovány za projevy schizofrenie. Naopak jestliže je bez podnětu vyvolána sluchová halucinace, kdy hlasy komentují jednání a myšlení jedince, jde o příznaky onemocnění a navíc je to považováno za dostačující pro splnění kritéria A (DSM-IV, 2000).

2.4.5.3. **Dezorganizované myšlení**

Dezorganizované myšlení je považováno za nejdůležitější rys schizofrenie, ale je těžké jej přesně definovat. U pacientů se schizofrenií se totiž vyskytují různé poruchy řeči a v jiné míře. Pacient může mít problémy s udržením tématu rozhovoru, na otázky odpovídá scestně, udržuje jednu myšlenku, které se nemůže zbavit a kterou opakuje, nebo je jeho řeč naprosto nesrozumitelná (DSM-IV, 2000).

2.4.5.4. **Dezorganizované nebo katatonní chování**

U dezorganizovaného chování také platí, že se u pacientů projevuje různě a v různé míře. Takové osoby mohou vykazovat nepředvídatelný neklid, pokřikování a nadávání, nebo nevhodné sexuální chování. Je ale potřeba rozlišovat, zda je agresivita oprávněná, nebo ne. Problémy v oblasti koordinace chování mohou vyústit v nedodržování osobní hygieny, nevhodné oblékání a neupravený vzhled.

Katatonní chování se vyskytuje i u jiných typů onemocnění. Projevuje se stuporem, nebo naopak nadměrnou bezúčelnou aktivitou. Dotyčný tráví dlouhou dobu v nepřírozené, strnulé poloze neumožňující přemístění (rigidita), nebo aktivně vzdoruje pokusům o přemístění (negativismus) (DSM-IV, 2000).

2.4.5.5. **Negativní příznaky**

Tři z negativních symptomů (alogie, emotivní oploštění, apatie) jsou zahrnuty v definici schizofrenie. Apatie se projevuje jako pasivita, lhostejnost a neochota začít nějakou činností (nezájem o společné aktivity). Alogie je úbytek, nedostatek řeči. Jedinec odpovídá stručně, bez zájmu, nebo neodpoví vůbec a působí, jako by měl narušené myšlení. U pacientů

se může vyskytovat emotivní oploštění, kdy se sice mohou usmívat, ale většinu času je u nich projev emocí značně snížený (je vhodné hodnotit v kolektivu vrstevníků k objasnění, zda se skutečně jedná o symptom onemocnění).

Hodnotit příznaky schizofrenie může být velmi obtížné a záleží také na tom, jak dlouho trvají, v jaké míře se projevují a za jakých situací (DSM-IV, 2000).

2.5. Teorie vzniku schizofrenie

2.5.1. Dopaminová hypotéza

Tato hypotéza předpokládá hyperaktivitu funkce dopaminu v mozku u schizofrenie. Domněnka vznikla na základě korelace mezi klinickou účinností antipsychotik a jejich afinitou k D2 (dopaminovým) receptorům. Pokusy na transgenních myších ukázaly, že selektivní up regulace D2 receptorů vede k dysfunkci prefrontální kůry, která trvá i po normalizování D2 receptorů. Dysregulace striatálních D2 receptorů může mít tedy škodlivý vliv na vývoj a funkci prefrontální kůry (Talkowski et al., 2007). Užití amfetaminu vede k hyperaktivitě prefrontální kůry a vyvolává psychózu podobnou schizofrenii (což ukazuje na důležitou roli prefrontální kůry) (O'Daly et al., 2011).

2.5.2. Glutamátergní hypotéza

Glutamátergní hypotéza předpokládá dysfunkci glutamátergních systémů, zvláště hypofunkci NMDA receptorů u schizofrenie. NMDA receptory jsou důležité pro učení, paměť a hrají roli při excitotoxicitě. Dysregulace těchto receptorů může způsobit deficit neuronálního vývoje. Je snaha namodelovat příznaky a přirozený průběh schizofrenie pomocí blokace NMDA receptorů různými látkami (Guochuan et al., 1997). Například fencyklidin (PCP) způsobuje psychotický stav podobný schizofrenní psychóze. Psychóza vyvolaná PCP se více podobá schizofrenii než amfetaminový/dopaminový model. Dále se používají ketamin nebo MK-801, které způsobují obdobné příznaky jako PCP. Změny v glutamátergním systému mají vliv na strukturu mozku a klinické příznaky schizofrenie (Olney et al., 1999).

2.5.3. GABAergní hypotéza

Byla zjištěna snížená syntéza enzymu GAD67 (glutamát dekarboxyláza), který je kódovaný genem GAD1 (glutamát dekarboxyláza 1) a je důležitý pro syntézu GABA (kyseliny γ -aminomáselné). V mozku pacientů (ve studiích prováděných posmrtně) byl zjištěn deficit GABA a to může mít za následek dysfunkci GABAergního systému. Studie také

ukazují vztah mezi odchylkami v GAD1 genu a ztrátami objemu čelní šedé hmoty (Addington et al., 2004). Posmrtné studie naznačují, že s dysfunkcí GABA synapsí (narušení nervové synchronizace) je spojen kognitivní deficit u schizofrenie (Gonzalez-Burgos et al., 2011).

2.5.4. Neurovývojová hypotéza

Původně se předpokládalo (Weinberger, 1987), že v časném vývoji v mozku vznikne léze, která se může začít projevovat až v pozdějším věku. Dojde tedy k poškození mozku, které se buď vlivem určitých faktorů později projeví (vznik schizofrenie), nebo ovlivní další vývoj mozku a zároveň náchylnost ke schizofrenii. Bylo provedeno mnoho studií potvrzujících patologický vývoj mozku (například vady v limbickém systému a v prefrontální kůře) předcházející schizofrenii, bohužel studie zodpovědné za tyto nálezy mají závažné metodologické nedostatky (Weinberger, 1996).

3. Animální modely

V souvislosti s hypotézami vzniku schizofrenie vytváříme animální modely, kterými se snažíme namodelovat a objasnit mechanismus schizofrenii podobného chování. V kognitivní behaviorální farmakologii se jako modely nejčastěji používají hlodavci. Jejich kognitivní schopnosti se příliš neodlišují od primátů a modelování na vyspělejších zvířatech je omezenější. Důležitou záležitostí jsou kognitivní procesy a jejich hodnocení. Kognitivními procesy se myslí učení a poznávání (organismus musí vnímat podněty okolního prostředí, tvořit mezi nimi asociace a pak příslušné informace uložit). Animální modely schizofrenie dělíme na neurovývojové, farmakologické a genetické (D'Mello and Steckler, 1996).

3.1. Neurovývojové modely

Tyto modely vychází z předpokladu, že schizofrenie vzniká vlivem špatného vývoje mozku. Proto se snaží vyvolat vznik schizofrenii podobné chování pomocí poškození mozku v průběhu jeho vývoje (nejčastěji prenatální a neonatální období) a objasnit etiologii onemocnění (Sams-Dodd et al., 1997).

3.1.1. Malnutriční model

Vznikl na základě hypotézy, že prenatální podvýživa má špatný vliv na vývoj mozku. Corriveau and Glenn (2012) ve své studii dokázaly důležitou roli cholinu ve vyvíjejícím se mozku. Na potkanech zkoumaly vliv stresu, cholinu a podávání MK-801 (antagonisty NMDA). Ukázalo se, že podávání cholinu v průběhu dospívání zmírňuje vliv prenatálního stresu a podávání velkých dávek MK-801 u dospělých. Naopak nedostatek cholinu způsobil kognitivní deficit u potkanů, kteří byli prenatálně stresováni, nebo kterým bylo jako dospělým podáváno MK-801. Cholin ovlivňuje vývoj hipokampu a kortikálních oblastí, kde dochází ke zlepšování nervových funkcí. Deficit cholinu tedy způsobuje patologické změny v těchto oblastech a ty mohou přispívat ke vzniku schizofrenie.

3.1.2. Virová infekce

Modely založené na studiích, které ukazují možné spojení mezi infekcemi v prenatálním období a v dětství a vznikem schizofrenie (Westergaard et al., 1999). Mnoho studií ukazuje zvýšené riziko pro schizofrenii u dětí, jejichž matky byly v průběhu druhého trimestru těhotenství vystaveny chřipce. Obdobné výsledky ukazují i zarděnky, spalničky, plané neštovice a záškrť. Byla provedena studie, kdy v 9,5 den těhotenství (odpovídá přibližně

druhému trimestru těhotenství) byly myši samičky infikovány lidským virem chřipky. Jejich mláďata pak vykazovala významné změny v chování v testech sociálních interakcí, volného pole a nového objektu. Je ovšem nepravděpodobné, že by virus infikoval přímo mozek plodu, protože se nejčastěji omezuje pouze na oblast dýchacích cest. Navíc byly provedeny testy na protilátky v mozku těchto mláďat, které vyšly negativně. Změny v chování u potomků (deficit prepulzní inhibice) je možná způsoben imunitní odpovědí matky (Shi et al., 2003).

3.1.3. Časné vystavení stresu

Experiment prováděný na prenatalně stresovaných potkanech (zadržování těhotných samic ve válci s proudícím vzduchem, vystavení chladu (4°C) po dobu 6 hod, hladovění v noci, 15 min plavání, světla po dobu 24 hod, sociální stres vyvolán stísněnými podmínkami v průběhu tmavé fáze cyklu) ukázal změny v chování mláďat a v jejich citlivosti na stres. Pokud byly samičky vystaveny stresu v průběhu poslední třetiny těhotenství, pak byly pozorovány změny v chování a neuroendokrinnologické změny obdobné jako u schizofrenního fenotypu (Koenig et al., 2005).

Další studie zkoumala vliv prenatalního stresu na myších. Myši samičky byly vystaveny stresu v průběhu 7-21 dne těhotenství. Jejich mláďata pak vykazovala zvýšené hladiny DNMT1 a DNMT3a (DNA metyltransferáza; enzym, který metyluje cytosin) v mozku oproti kontrolním, prenatalně nestresovaným. Zvýšená exprese těchto enzymů v mozku a zesílená exprese v GABAergních neuronech je prokázána u pacientů se schizofrenií. Co se chování týče, tyto prenatalně stresované myši byly hyperaktivní a měly deficit sociálních interakcí a prepulzní inhibice (Matrisciano et al., 2012).

3.1.4. Neonatální mozková léze

Jako animální model neonatální mozkové léze se může použít poškození předního hipokampu pomocí kyseliny ibotenové. Léze způsobuje hyperlokomoci a deficit prepulzní inhibice úlekové reakce. Výsledky studie Sams-Dodd et al. (1997) také ukazují, že toto poškození u novorozených potkanů způsobuje deficit sociálního chování v době před i po pubertě a dále hyperaktivitu v době po pubertě. Tyto symptomy i jejich časový nástup odpovídají některým aspektům negativních a pozitivních příznaků schizofrenie.

3.1.5. Jiná poškození

Neuronální poškození mohou způsobovat různé porodní komplikace, mezi ně patří například hypoxie. Hypoxie může způsobovat zmenšení kortikální šedé hmoty a hipokampu a nástup nemoci v nízkém věku u schizofrenních pacientů. Byly zjištěny změny v genové expresi podjednotek NMDA receptorů po postnatální hypoxii. Ke změně genové exprese došlo především v oblastech spojených s patofyziologií schizofrenie (mozková kůra, hipokampus a nucleus accumbens). Navíc po hypoxii došlo k utlumení prepulzní inhibice u dospělých zvířat, což by mohlo souviset s dysfunkcí NMDA receptorů (Schmitt et al., 2007).

Jako další rizikový faktor se ukázal rychlý císařský řez u potkanů. Studie ukazují, že zvýšené uvolňování dopaminu způsobené amfetaminem má za následek zhoršení psychotických příznaků u pacientů se schizofrenií a u zdravých jedinců vyvolává příznaky podobné psychóze. Potkanům narozeným přirozeně, rychlým císařským řezem nebo císařským řezem následovaným anoxií byly podány nízké dávky amfetaminu. U zvířat narozených císařským řezem způsobil nárůst pohybové aktivity (zvýšená doba trvání a četnosti pohybu) ve srovnání s přirozeně narozenými kontrolami. Císařský řez by tedy mohl vést ke změnám ve funkci dopaminergního systému (El-Khodor and Boksa, 1998).

3.2. Farmakologické modely

Na vzniku schizofrenie se podílí hypofunkce NMDA receptorů, a proto je důležité vědět, jakým způsobem je vhodně modulovat (Trepanier et al., 2013). Výzkum na myších ukázal, že odstranění NR1 podjednotky NMDA receptoru v rozsáhlé oblasti kortikálních a hipokampálních interneuronů mělo za následek schizofrenii podobné chování (u myší byla narušena pracovní paměť, prepulse inhibice, hyperlokomoce a další) (Belforte et al., 2009).

Vliv na vznik schizofrenie mají také dopaminové a serotoninové (5-HT; 5-hydroxytryptaminové) receptory. Studie zkoumají vzájemné působení agonistů a antagonistů těchto receptorů a jejich dopad na chování (Kwek and van den Buuse, 2012). Pro regulaci 5-HT a dopaminových receptorů se mohou využívat MK-212, citalopram, ritanserin, haloperidol, klozapin, chlorpromazin (Ishikane et al., 1997) a apomorfin (Swerdlow and Geyer, 1993). Například klozapin a haloperidol mají příznivé účinky na dysfunkci pozornosti vyvolanou amfetaminem (Martinez and Sarter, 2007) a obnovují prepulzní inhibici způsobenou apomorfinem (Swerdlow and Geyer, 1993).

3.2.1. Serotonergní a dopaminergní model

Ve studiích zkoumajících farmakologické modely schizofrenie je často ukazováno propojení mezi serotonergním a dopaminergním systémem a důležitost jejich správného fungování. Například studie prováděná na myších s deficitem α 1,6-fukosyltransferázy ukázala, že změněná rovnováha mezi těmito systémy může zapříčinit abnormální chování (Fukuda et al., 2011).

Další studie, která využila pro změnu jako animální model potkany, ukázala, že MK-801 indukovaná hyperaktivita je závislá jak na serotonergním, tak na dopaminergním tonu. MK-801 indukovaná hyperaktivita byla účinně blokována antagonistou serotoninového 5-HT_{2A} receptoru (M100907) i antagonisty dopaminových D1 a D2 receptorů (SCH23390, raklopid) (Martin et al., 1998).

3.2.2. Glutamátergní model

Vales et al. (2012) navrhli a syntetizovali na užívání závislého antagonistu NMDA receptoru, 3 α 5 β -pregnanolon glutamát (3 α 5 β -P-Glu). Změněná funkce NMDA receptorů vede k nadměrnému uvolňování glutamátu a acetylcholinu v mozkové kůře. Glutamát je hlavní excitační neurotransmitter v savčím mozku a jeho nadměrné uvolňování způsobuje zvýšenou aktivitu neuronů. To spolu s disinhibicí hlavních glutamátergních excitačních drah vede k projevu schizofrenii podobných symptomů. Pomocí aplikace MK-801 bylo navozeno schizofrenii podobné chování u potkanů a byly pozorovány účinky 3 α 5 β -P-Glu. 3 α 5 β -P-Glu zvrátil kognitivní deficit indukovaný MK-801 bez snížení hyperlokomoce. Navíc u zdravých zvířat nedošlo ke změnám chování (prostorové učení, pohybová aktivita) po podání 3 α 5 β -P-Glu, takže nevyvolává žádné závažné vedlejší účinky typické pro jiné NMDA antagonisty.

3.3. Genetické modely

I když se na vzniku schizofrenie může podílet dědičnost, geny zodpovědné za schizofrenii zatím nebyly s jistotou určeny. Pro nalezení kandidátních genů se využívají celogenomová sekvenování s mnoha náhodnými markery nebo asociační studie kandidátních genů. Kandidátní geny se mohou vybírat na základě fyziologických systémů spojených s onemocněním. Změny v dopaminovém systému jsou spojovány s psychotickými symptomy, proto jsou zkoumány geny dopaminových receptorů. Wong et al. (2005) udělali studii, ve které vytvořili animální model schizofrenie pomocí léze v hipokampu u dvou kmenů potkanů.

Příznaky pak léčili pomocí haloperidolu a geny, jejichž exprese byla změněna, byly označeny jako kandidátní.

Další možností je zkoumat transgenní zvířata, například s odejmutým (knock-out) genem pro dopaminový transportér (DAT-KO). Tento model umožňuje pozorovat účinky změněné exprese genu pro dopaminový transportér. Ty zahrnují zvýšenou hladinu extracelulárního dopaminu a změny v D1 a D2 receptorech. DAT-KO myši vykazují hyperaktivitu, stereotypii a perseveraci (setrvávání, opakování). Navíc v určitých oblastech mozku mají zvýšenou hladinu 5-HT a zvýšený serotoninový obrat (Fox et al., 2013).

4. Kognitivní deficit u schizofrenie a příbuzných poruch

Abnormality v kognitivních funkcích jsou již dlouho považovány za základní rys v diagnostice schizofrenie. Otázkou je, zda se zhoršují, zlepšují, nebo zůstávají stabilní. Některé studie ukazují, že se kognitivní funkce nezhoršují (Hoff et al., 1999) a naopak u mladých pacientů je tendence ke zlepšování (Gold et al., 1999). Porucha kognice se může vyskytovat již ve velmi raných fázích schizofrenie (Addington et al., 2005) a je poměrně stabilní, ale ve věku nad 65 let se míra změn v kognitivních funkcích urychluje. V porovnání s pacienty s Alzheimerovou chorobou jsou tyto kognitivní změny odlišné (Friedman et al., 2001). Kognitivní funkce na začátku schizofrenie mohou predikovat další vývoj nemoci (Carlsson et al., 2006).

Nízké IQ v dětství je spojováno se zvýšeným rizikem a závažností psychických poruch v dospělosti (Koenen et al., 2009). Existuje souvislost mezi nižším IQ a rizikem pro schizofrenii, těžké deprese a další neafektivní psychózy, ale ne pro bipolární poruchu (Zammit et al., 2004). Avšak IQ plně nepředvídá další kognitivní postižení (Weickert et al., 2000).

Jsou studie ukazující vztah mezi kognitivním deficitem a negativními symptomy schizofrenie (Eack et al., 2013; Gold et al., 1999). Například studie hodnotící vliv risperidonu na negativní příznaky a kognitivní deficit naznačuje, že mají stejný základ a že jsou určité kognitivní defekty relativně závislé na negativních příznacích schizofrenie (Rossi et al., 1997).

4.1. Pozornost

Deficit pozornosti (spolu s exekutivními funkcemi) se ukazuje jako důležitý rys schizofrenie, nezávislý na změnách IQ (Weickert et al., 2000). Premorbidní problémy v dětství spojené s obtížným soustředěním se, hyperaktivitou a nepozorností ovlivňují neuropsychologické dysfunkce u dospělých se schizofrenií (Silverstein et al., 2003). Deficit exekutivní pozornosti může být primárním poškozením v první epizodě onemocnění (Orellana et al., 2012).

Při úkolech založených na pozornosti se u pacientů se schizofrenií aktivovaly stejné oblasti mozku zodpovědné za pozornost (dorsolaterální prefrontální kůra, insula a temenní rýha), jako u kontrolní skupiny, ale s různou mírou. Což naznačuje, že deficit pozornosti je nejspíše způsoben nedostatkem v regulační aktivitě mozku při reakci na přechodné, na pozornost náročné podněty (Carter et al., 2010). Při porovnání s pacienty s ADHD bylo

zjištěno, že deficit pozornosti je zprostředkováván různými mechanismy. U pacientů se schizofrenií se jejich počáteční nepozornost snižovala pomocí tréninku, zatímco u pacientů s ADHD-I (nepozorný typ) byl deficit pozornosti způsoben únavou a pacienti s ADHD-C (kombinovaný typ) vykazovali nepozornost z důvodu hyperaktivity a impulzivity (Egeland, 2007).

Pacienti se schizofrenií mají menší tloušťku šedé hmoty mozku a s pozorností je spojován konkrétně úbytek hmoty v oblasti levého a pravého horního čelního závitu (Edgar et al., 2012).

4.2. Pracovní paměť

Pacienti se schizofrenií ukazují při zvýšeném zatížení pracovní paměti zeslabenou aktivaci v dorzolaterální prefrontální kůře (oproti zdravým kontrolám). Což potvrzuje, že hypofrontalita se u schizofrenie vyskytuje, a to hlavně během úkolů zaměřených na pracovní paměť (Carter et al., 1998). Prefrontální kůra obsahuje hustou síť serotonergních axonů a 5-HT reguluje prostorovou pracovní paměť prostřednictvím 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorů (Cano-Colino et al., 2013). Risperidon zlepšuje verbální pracovní paměť a mohl by na to mít vliv přímý účinek léku, způsoben blokací 5-HT_{2A} receptoru (Green et al., 1997). V prefrontální kůře a striatu je hojný také dopamin, který moduluje různé dílčí procesy pracovní paměti pomocí D2 receptorů (Cools et al., 2007). Bromokryptin, agonista dopaminových D2 receptorů, působí různě na aktivitu pracovní paměť, v závislosti na periodě úlohy. Během startovací periody aktivitu snižuje, naopak během testovací periody aktivitu zvyšuje (Gibbs and D'Esposito, 2005).

Průběh pracovní paměti a pozornosti (v následujících dvou letech) je možný předvídat pomocí kognitivních rezerv. Kognitivní rezervy (zjištěné pomocí premorbidního IQ, úrovně vzdělání či profese a volnočasových aktivit) mohou navíc u vysokého procenta lidí (v této studii 79,8 %) správně určit, zda se jedná o subjekt se schizofrenií, schizoafektivní poruchou nebo zda jde o zdravou kontrolu (de la Serna et al., 2012).

4.3. Exekutivní funkce

Pacienti se schizofrenií mají signifikantně nižší výkonnost exekutivních funkcí než jejich kontroly (stejného věku i pohlaví). U pacientů s časným nástupem onemocnění je stejný stupeň dysfunkce exekutivních funkcí jako u pacientů s nástupem v dospělosti (Holmén et al., 2012). Na začátku onemocnění dochází k poškození exekutivních funkcí (týkajících se

plánování a používání strategie) (Hutton et al., 1998) a posupně dochází ke zhoršování, přičemž to není závislé na stupni IQ (Joyce et al., 2002) .

Pro vykonávání exekutivních funkcí je zásadní čelní lalok (Palmer and Heaton, 2000). Například u lidí trpících migrénou jsou dokázány abnormality v čelním a temenním laloku a problémy s řešením úkolů týkajících se exekutivních funkcí (Schmitz et al., 2008). Pacienti se schizofrenií zapojují při řešení úkolů hlavně ventrální prefrontální kůru, zatímco zdravé kontroly dorzální prefrontální kůru, což ukazuje na snahu kompenzovat funkci poškozené části prefrontální kůry, ale může to vést ke zhoršení exekutivních funkcí (Tan et al., 2006).

4.4. Prostorová navigace

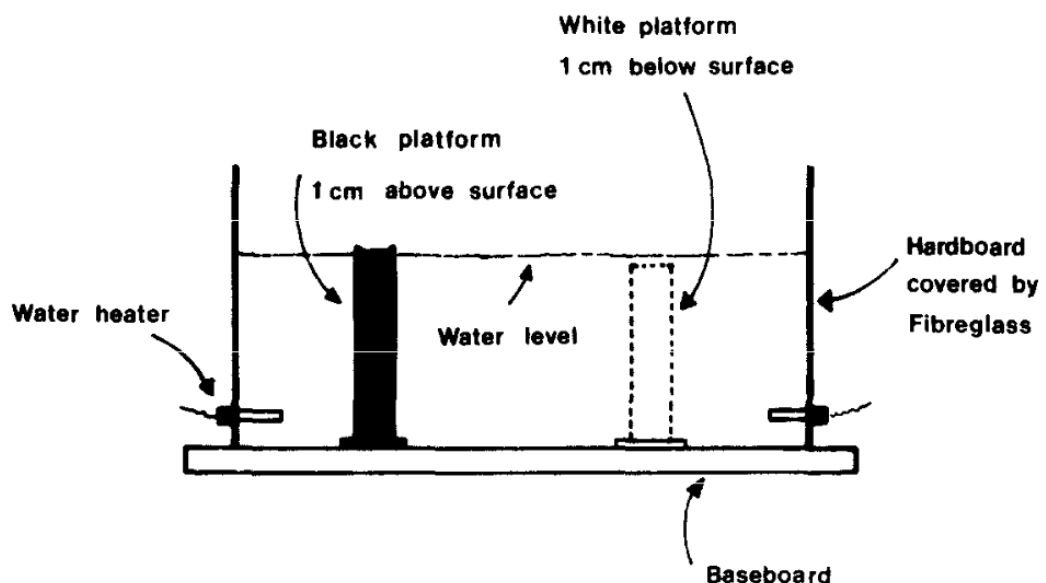
Na řešení úkolů týkajících se prostorových funkcí se podílí parahipokampální kůra (PHK) (Ploner et al., 2000) a mnoho studií uvádí, že konkrétně pravá PHK (Bohbot et al., 2000; Bohbot et al., 1998). Při dysfunkci prostorové navigace se uplatňují také dopaminové receptory. V léčbě dopaminovým agonistou pergolidem se zlepšila vizuo-prostorová pracovní paměť (McClure et al., 2010).

Při vizuo-prostorových úlohách zaměřených na rozpoznávání vzorů bylo zjištěno špatné zpracovávání těchto informací ve srovnání s kontrolami (Landgraf et al., 2011). U osob s vysokým rizikem schizofrenie (příbuzní schizofrenních pacientů) je pozorována snížená prostorová paměť a zhoršený proces plánování. Mohly by to být charakteristické predispozice schizofrenie u této skupiny lidí (O'Connor et al., 2009). Je zajímavé, že na vizuo-prostorovou dlouhodobou paměť má pozitivní vliv dobré sociální chování (Reeder et al., 2006).

5. Kognitivní deficit u animálních modelů

Při zkoumání kognitivních funkcí, zvláště prostorové navigace, se využívá MVB. Bylo navrženo a poprvé popsáno R.G.M. Morrisem roku 1981 a v jeho práci bylo použito jako důkaz, že potkani se mohou naučit lokalizovat předmět, který nemohou vidět, cítit ani slyšet (za předpokladu, že zůstane ve stejné pozici vzhledem k místnosti). MVB je kruhový bazén napuštěný vodou pokojové teploty a uvnitř je platforma, která je pro zvíře viditelná (má okraj nad hladinou vody a je tmavé barvy), nebo je pro zvíře neviditelná (má okraj pod hladinou vody). Jsou různé úlohy, které zvíře řeší. Buď jen plave a je pozorována jeho dráha, nebo je naučen na viditelnou platformu a následně se zkoumá, zda si ji pamatuje za použití neviditelné platformy (Morris, 1981). Hipokampus se významně podílí při plnění těchto úkolů, jak ukazují testy v MVB na potkanech s hipokampální lézí (Morris et al., 1982).

Obrázek 1: Morrisovo vodní bludiště, pohled z boku ukazující obě platformy (Morris, 1981)



Jako animální modely se často používají různé kmeny potkanů (Wistar (Quan et al., 2010), Long Evans (Anaby et al., 2013) a Sprague-Dawley (Zheng et al., 2013)) a myši (mnoho inbredních kmenů) a zkoumají se u nich kognitivní funkce jako pozornost, pracovní a dlouhodobá paměť, prostorová navigace a kognitivní koordinace (podtyp exekutivních funkcí).

5.1. Pozornost

Na zlepšení pozornosti u potkanů mají vliv například sulpirid, haloperidol a klozapin. Konkrétně klozapin pozitivně ovlivňuje pozornost vůči sociálním podnětům, což naznačuje, že by se deficit sociální pozornosti mohl u schizofrenních pacientů léčit pomocí látek s vlivem na serotonergní funkce (Taylor et al., 2013).

Nesprávná funkce NMDA receptorů způsobuje deficit trvalé pozornosti. U prenatalně stresovaných potkanů s touto poruchou došlo po podání MK-801 (NMDA antagonist) k dalšímu zhoršení trvalé pozornosti (Wilson et al., 2012). MK-801 také výrazně zpomaluje reakční časy a způsobuje inkoordinaci (Slawecki and Roth, 2005). Dysfunkce GABA receptorů v prefrontální kůře způsobila u potkanů deficit pozornosti podobný jako u schizofrenie a modulátory GABA receptorů by se tedy mohly podílet na léčbě těchto příznaků (Paine et al., 2011).

Zásadním nedostatkem u schizofrenních pacientů je dysfunkce selektivní pozornosti a k modelování se využívá porucha latentní inhibice (LI; proces ignorování nepodstatných podnětů). K navození LI je možné použít amfetamin (agonista dopaminových receptorů) (Bay-Richter et al., 2013), MK-801 (antagonista NMDA receptorů) (Traverso et al., 2012) nebo skopolamin (antagonista muskarinových receptorů) (Barak and Weiner, 2010). Antipsychotické léky jako haloperidol a klozapin zmírňují narušení LI způsobené amfetaminem. Není jasné, jestli na tom mají podíl D1 nebo D2 receptory, neboť studie na myších bez D2 receptorů prokázala, že antipsychotika jsou i přes to účinná (Bay-Richter et al., 2013). Naopak studie s antagonisty D1 receptorů neprokázala jejich účinek a LI spojuje s funkcí D2 receptorů (Trimble et al., 2002).

5.2. Pracovní paměť, dlouhodobá paměť

Ketamin (antagonista NMDA receptorů) narušuje pracovní, krátkodobou i dlouhodobou paměť u potkanů. Podáváním omega-3 je možno účinkům ketaminu zabránit (Gama et al., 2012). Špatný vliv na pracovní paměť (a další kognitivní funkce) má i stres (Devilbiss et al., 2012). Dopaminergní systém v prefrontální kůře je citlivý na stres a při vystavení potkana chronickému stresu dochází ke snížení přenosu dopaminu (související s D1 receptory) (Mizoguchi et al., 2000).

Vedle dopaminu se při stresu uplatňuje také noradrenalin. Při stresu dochází k jeho zvýšenému uvolňování v prefrontální kůře a agonisté α -1-adrenergických receptorů (receptory

pro noradrenalin) zhoršují pracovní paměť. Naopak antagonisté α -1-adrenergních receptorů (např. urapidil) jejich účinky ruší (Birnbbaum et al., 1999).

Mezi geny považované za kandidátní pro schizofrenii patří DTNBP1 gen, kódující dysbindin. U schizofrenních pacientů je jeho exprese výrazně nižší (Bray et al., 2005). Sdy myši (dysbindin-1 mutantní) mají poškozené udržování dlouhodobé paměti a deficit pracovní paměti. Mimoto mají další schizofrenii podobné příznaky jako je hyperlokomoce a deficit motorického učení a explorační aktivity (Takao et al., 2008).

5.3. Prostorová navigace

Prostorová navigace se u zvířat obvykle zkoumá pomocí MVB. Po injekci saporinu (ribosomální inaktivační protein) do nucleus basalis magnocellularis (NBM; obsahují mnoho cholinergních neuronů) měli potkani snížené množství cholinergních vláken v neokortexu a hipokampu. Tyto oblasti se pravděpodobně podílí na funkci prostorové navigace, neboť potkani s lézí v NBM měli narušené obě fáze (počáteční a asymptotická) prostorové navigace (Berger-Sweeney et al., 1994). Úlohu v prostorové navigaci má tedy nejen hipokampus, ale podílí se na tom také bazální ganglia (Sukumar et al., 2012).

5.4. Kognitivní koordinace

Dalším prostředkem jak zkoumat kognitivní funkce je kolotočové bludiště. Je to kruhová arénka s výsečí, která není viditelně označena a zvíře do ní nemá vstupovat (zvíře při vstupu do dané výseče dostane mírný elektrický šok). Navíc se může točit, takže se vytvoří dvě soustavy, které zvíře musí vnímat. Potkani mají schopnost vyhýbat se danému úseku při současném vnímání rámce místnosti i rámce arénky (Fenton et al., 1998). Při těchto úlohách je nutné zapojit kognitivní koordinaci. Vliv na kognitivní koordinaci má tetrodotoxin (TTX). Potkani měli po aplikaci TTX zhoršený výkon při vyhýbání se výseči a navíc nedokázali z výseče uniknout, což naznačuje, že si neuvědomovali prostorovou lokalizaci šoku (Wesierska et al., 2005). Kognitivní koordinace, schopnost oddělit a zpracovat různé podněty v prostoru a zařadit podle toho své chování, je závislá na hipokampu (Kubík and Fenton, 2005).

6. Závěr

Ze studií schizofrenních pacientů vyplývá důležitá role NMDA receptorů. Obdobně i u animálních modelů je dokázáno, že nesprávná funkce těchto receptorů má za následek různé dysfunkce. Po blokaci NMDA receptorů, například pomocí PCP, MK-801 nebo ketaminu, se u zdravých kontrol i u zvířat projeví příznaky podobné jako u schizofrenních pacientů, což naznačuje relevantnost animálních modelů. Navíc u pacientů se po podání těchto látek příznaky zhorší. Schizofrenie je velmi komplexní onemocnění a studie přináší důkazy o vlivu mnoha dalších faktorů, od prenatálního stresu až po genetické predispozice. Jako důležité se ovšem ukazují kognitivní funkce, které dokonce mohou predikovat další průběh onemocnění. Kognitivní deficit se vyskytuje u mnoha pacientů a má špatný vliv na sociální život těchto lidí. Proto je správná léčba příznaků kognitivních deficitů v oblasti pozornosti, pracovní paměti, exekutivních funkcí a prostorové navigace důležitá. K tomu nám může pomoci výzkum na animálních modelech. Ke zjištění nového přístupu při léčbě schizofrenie se používají behaviorální testy, jako jsou MVB a kolotočové bludiště, ve spojitosti s novými léčivy. A pro zjištění příčiny onemocnění jsou typicky zkoumány známé modulatory receptorů.

7. Seznam použité literatury

Addington, A., Gornick, M., Duckworth, J., Sporn, A., Gogtay, N., Bobb, A., Greenstein, D., Lenane, M., Gochman, P., and Baker, N. (2004). GAD1 (2q31. 1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Molecular psychiatry* 10, 581-588.

Addington, J., Saeedi, H., and Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia research* 78, 35.

Anaby, D., Duncan, I.D., Smith, C.M., and Cohen, Y. (2013). White matter maturation in the brains of Long Evans shaker myelin mutant rats by ex-vivo QSI and DTI. *Magnetic Resonance Imaging*.

Angst, J. (2002). Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia research* 57, 5-13.

Barak, S., and Weiner, I. (2010). Dissociating scopolamine-induced disrupted and persistent latent inhibition: stage-dependent effects of glycine and physostigmine. *Psychopharmacology* 209, 175-184.

Bay-Richter, C., O'Callaghan, M., Mathur, N., O'Tuathaigh, C., Heery, D., Fone, K., Waddington, J., and Moran, P. (2013). D-amphetamine and antipsychotic drug effects on Latent Inhibition in mice lacking dopamine D2 receptors. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.

Belforte, J.E., Zsiros, V., Sklar, E.R., Jiang, Z., Yu, G., Li, Y., Quinlan, E.M., and Nakazawa, K. (2009). Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nature neuroscience* 13, 76-83.

Berger-Sweeney, J., Heckers, S., Mesulam, M.-M., Wiley, R.G., Lappi, D.A., and Sharma, M. (1994). Differential effects on spatial navigation of immunotoxin-induced cholinergic lesions of the medial septal area and nucleus basalis magnocellularis. *The Journal of neuroscience* 14, 4507-4519.

Birnbaum, S., Gobeske, K.T., Auerbach, J., Taylor, J.R., and Arnsten, A. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biological psychiatry* 46, 1266.

Bohbot, V.D., Allen, J.J., and Nadel, L. (2000). Memory deficits characterized by patterns of lesions to the hippocampus and parahippocampal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences* 911, 355-368.

Bohbot, V.D., Kalina, M., Stepankova, K., Spackova, N., Petrides, M., and Nadel, L. (1998). Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 36, 1217-1238.

Brans, R.G., van Haren, N.E., van Baal, G.C.M., Schnack, H.G., Kahn, R.S., and Pol, H.E.H. (2008). Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 65, 1259.

- Bray, N.J., Preece, A., Williams, N.M., Moskvina, V., Buckland, P.R., Owen, M.J., and O'Donovan, M.C. (2005). Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression. *Human molecular genetics* *14*, 1947-1954.
- Bürgy, M. (2008). The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophrenia bulletin* *34*, 1200-1210.
- Cano-Colino, M., Almeida, R., Gomez-Cabrero, D., Artigas, F., and Compte, A. (2013). Serotonin Regulates Performance Nonmonotonically in a Spatial Working Memory Network. *Cerebral Cortex*.
- Cantor-Graae, E., Pedersen, C.B., McNEIL, T.F., and Mortensen, P.B. (2003). Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *The British Journal of Psychiatry* *182*, 117-122.
- Carlsson, R., Nyman, H., Ganse, G., and Cullberg, J. (2006). Neuropsychological functions predict 1-and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* *113*, 102-111.
- Carter, C.S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., and Cohen, J.D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* *155*, 1285-1287.
- Carter, J.D., Bizzell, J., Kim, C., Bellion, C., Carpenter, K.L., Dichter, G., and Belger, A. (2010). Attention deficits in schizophrenia—Preliminary evidence of dissociable transient and sustained deficits. *Schizophrenia research* *122*, 104-112.
- Cools, R., Sheridan, M., Jacobs, E., and D'Esposito, M. (2007). Impulsive personality predicts dopamine-dependent changes in frontostriatal activity during component processes of working memory. *The Journal of neuroscience* *27*, 5506-5514.
- Corriveau, J.A., and Glenn, M.J. (2012). Postnatal choline levels mediate cognitive deficits in a rat model of schizophrenia. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* *103*, 60-68.
- D'Mello, G.D., and Steckler, T. (1996). Animal models in cognitive behavioural pharmacology: an overview. *Cognitive brain research* *3*, 345-352.
- de la Serna, E., Andrés-Perpiñá, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartrés-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., and Mayoral, M. (2012). Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*.
- Devilbiss, D.M., Jenison, R.L., and Berridge, C.W. (2012). Stress-Induced Impairment of a Working Memory Task: Role of Spiking Rate and Spiking History Predicted Discharge. *PLoS Computational Biology* *8*, e1002681.
- DSM-IV (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (American Psychiatric Publishing, Inc.).
- Eack, S.M., Mesholam-Gately, R.I., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., and Keshavan, M.S. (2013). Negative symptom improvement during cognitive rehabilitation: Results from a two-year trial of Cognitive Enhancement Therapy. *Psychiatry research*.

- Edgar, J.C., Hunter, M.A., Huang, M., Smith, A.K., Chen, Y., Sadek, J., Lu, B.Y., Miller, G.A., and Cañive, J.M. (2012). Temporal and frontal cortical thickness associations with M100 auditory activity and attention in healthy controls and individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*.
- Egeland, J. (2007). Differentiating attention deficit in adult ADHD and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology* 22, 763-771.
- El-Khodor, B., and Boksa, P. (1998). Birth insult increases amphetamine-induced behavioral responses in the adult rat. *Neuroscience* 87, 893-904.
- Fenton, A., Wesierska, M., Kaminsky, Y., and Bures, J. (1998). Both here and there: simultaneous expression of autonomous spatial memories in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95, 11493-11498.
- Fox, M.A., Panessiti, M.G., Hall, F.S., Uhl, G.R., and Murphy, D.L. (2013). An evaluation of the serotonin system and perseverative, compulsive, stereotypical, and hyperactive behaviors in dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Psychopharmacology*, 1-11.
- Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriarty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, D., and Davis, K.L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry* 158, 1441-1448.
- Fukuda, T., Hashimoto, H., Okayasu, N., Kameyama, A., Onogi, H., Nakagawasai, O., Nakazawa, T., Kurosawa, T., Hao, Y., and Isaji, T. (2011). α 1, 6-Fucosyltransferase-deficient Mice Exhibit Multiple Behavioral Abnormalities Associated with a Schizophrenia-like Phenotype IMPORTANCE OF THE BALANCE BETWEEN THE DOPAMINE AND SEROTONIN SYSTEMS. *Journal of Biological Chemistry* 286, 18434-18443.
- Gama, C.S., Canevar, L., Panizzutti, B., Gubert, C., Stertz, L., Massuda, R., Pedrini, M., de Lucena, D.F., Luca, R.D., and Fraga, D.B. (2012). Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: A study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. *Schizophrenia research*.
- Gibbs, S.E., and D'Esposito, M. (2005). A functional MRI study of the effects of bromocriptine, a dopamine receptor agonist, on component processes of working memory. *Psychopharmacology* 180, 1-10.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., and Andreasen, N.C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 156, 1342-1348.
- Gonzalez-Burgos, G., Fish, K.N., and Lewis, D.A. (2011). GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural plasticity* 2011.
- Green, M.F., Marshall Jr, B., Wirshing, W.C., Ames, D., Marder, S.R., McGurk, S., Kern, R.S., and Mintz, J. (1997). Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 154, 799-804.

- Guochuan, T., van Kammen, D.P., Shao, C., Kelley, M.E., and Coyle, J.T. (1997). Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 24, 68-68.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., and DeLisi, L.E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 156, 1336-1341.
- Holmén, A., Juuhl-Langseth, M., Thormodsen, R., Ueland, T., Agartz, I., Sundet, K., Andreassen, O.A., Rund, B.R., and Melle, I. (2012). Executive function in early- and adult onset schizophrenia. *Schizophrenia research*.
- Hutton, S., Puri, B., Duncan, L., Robbins, T., Barnes, T., and Joyce, E. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological medicine* 28, 463-473.
- Ishikane, T., Kusumi, I., Matsubara, R., Matsubara, S., and Koyama, T. (1997). Effects of serotonergic agents on the up-regulation of dopamine D₂ receptors induced by haloperidol in rat striatum. *European journal of pharmacology* 321, 163-169.
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 250, 274-285.
- Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S., Robbins, T., and Barnes, T. (2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *The British Journal of Psychiatry* 181, s38-s44.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., and Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13, 261-276.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., and Caspi, A. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *The American journal of psychiatry* 166, 50.
- Koenig, J.I., Elmer, G.I., Shepard, P.D., Lee, P.R., Mayo, C., Joy, B., Hercher, E., and Brady, D.L. (2005). Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behavioural brain research* 156, 251-261.
- Kubík, Š., and Fenton, A.A. (2005). Behavioral evidence that segregation and representation are dissociable hippocampal functions. *The Journal of neuroscience* 25, 9205-9212.
- Kwek, P., and van den Buuse, M. (2012). Modafinil disrupts prepulse inhibition in mice: Strain differences and involvement of dopaminergic and serotonergic activation. *European journal of pharmacology*.
- Landgraf, S., Amado, I., Purkhart, R., Ries, J., Olié, J.-P., and van der Meer, E. (2011). Visuo-spatial cognition in schizophrenia: Confirmation of a preference for local information processing. *Schizophrenia research* 127, 163-170.

- Mallett, R., Leff, J., Bhugra, D., Pang, D., and Zhao, J.H. (2002). Social environment, ethnicity and schizophrenia A case-control study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 37, 329-335.
- Martin, P., Waters, N., Schmidt, C., Carlsson, A., and Carlsson, M. (1998). Rodent data and general hypothesis: antipsychotic action exerted through 5-HT_{2A} receptor antagonism is dependent on increased serotonergic tone. *Journal of neural transmission* 105, 365-396.
- Martinez, V., and Sarter, M. (2007). Detection of the moderately beneficial cognitive effects of low-dose treatment with haloperidol or clozapine in an animal model of the attentional impairments of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 33, 2635-2647.
- Matrisciano, F., Tueting, P., Dalal, I., Kadriu, B., Grayson, D.R., Davis, J.M., Nicoletti, F., and Guidotti, A. (2012). Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropharmacology*.
- McClure, M.M., Harvey, P.D., Goodman, M., Triebwasser, J., New, A., Koenigsberg, H.W., Sprung, L.J., Flory, J.D., and Siever, L.J. (2010). Pergolide treatment of cognitive deficits associated with schizotypal personality disorder: continued evidence of the importance of the dopamine system in the schizophrenia spectrum. *Neuropsychopharmacology* 35, 1356-1362.
- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Chui, D.-H., and Tabira, T. (2000). Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *The Journal of Neuroscience* 20, 1568-1574.
- MKN-10 (2000). *Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování* Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Morris, R., Garrud, P., Rawlins, J., and O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681-683.
- Morris, R.G. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation* 12, 239-260.
- Moskowitz, A., and Heim, G. (2011). Eugen Bleuler's dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophrenia Bulletin* 37, 471-479.
- Müller, U., Fletcher, P.C., and Steinberg, H. (2006). The origin of pharmacopsychology: Emil Kraepelin's experiments in Leipzig, Dorpat and Heidelberg (1882–1892). *Psychopharmacology* 184, 131-138.
- Nordgaard, J., Arnfred, S.M., Handest, P., and Parnas, J. (2008). The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophrenia bulletin* 34, 137-154.
- O'Connor, M., Harris, J., McIntosh, A., Owens, D., Lawrie, S., and Johnstone, E. (2009). Specific cognitive deficits in a group at genetic high risk of schizophrenia. *Psychological medicine* 39, 1649-1655.
- O'Daly, O.G., Joyce, D., Stephan, K.E., Murray, R.M., and Shergill, S.S. (2011). Functional magnetic resonance imaging investigation of the amphetamine sensitization model of schizophrenia in healthy male volunteers. *Archives of general psychiatry* 68, 545.

- Olney, J.W., Newcomer, J.W., and Farber, N.B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of psychiatric research* *33*, 523-533.
- Orellana, G., Slachevsky, A., and Peña, M. (2012). Executive attention impairment in first-episode schizophrenia. *BMC psychiatry* *12*, 154.
- Overall, J.E., and Gorham, D.R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports* *10*, 799-812.
- Paine, T.A., Slipp, L.E., and Carlezon, W.A. (2011). Schizophrenia-like attentional deficits following blockade of prefrontal cortex GABAA receptors. *Neuropsychopharmacology* *36*, 1703-1713.
- Palmer, B.W., and Heaton, R.K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*, 51-72.
- Ploner, C.J., Gaymard, B.M., Rivaud-Péchéux, S., Baulac, M., Clémenceau, S., Samson, S., and Pierrot-Deseilligny, C. (2000). Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. *Cerebral Cortex* *10*, 1211-1216.
- Quan, M., Tian, Y., Xu, K., Zhang, T., and Yang, Z. (2010). Post weaning social isolation influences spatial cognition, prefrontal cortical synaptic plasticity and hippocampal potassium ion channels in Wistar rats. *Neuroscience* *169*, 214-222.
- Reeder, C., Smedley, N., Butt, K., Bogner, D., and Wykes, T. (2006). Cognitive predictors of social functioning improvements following cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* *32*, S123-S131.
- Rossi, A., Mancini, F., Stratta, P., Mattei, P., Gismondi, R., Pozzi, F., and Casacchia, M. (1997). Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* *95*, 40-43.
- Sams-Dodd, F., Lipska, B.K., and Weinberger, D.R. (1997). Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology* *132*, 303-310.
- Shi, L., Fatemi, S.H., Sidwell, R.W., and Patterson, P.H. (2003). Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *The Journal of Neuroscience* *23*, 297-302.
- Schmitt, A., Fendt, M., Zink, M., Ebert, U., Starke, M., Berthold, M., Herb, A., Petroianu, G., Falkai, P., and Henn, F. (2007). Altered NMDA receptor expression and behavior following postnatal hypoxia: potential relevance to schizophrenia. *Journal of neural transmission* *114*, 239-248.
- Schmitz, N., Arkink, E.B., Mulder, M., Rubia, K., Admiraal-Behloul, F., Schoonmann, G.G., Kruit, M.C., Ferrari, M.D., and van Buchem, M.A. (2008). Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neuroscience letters* *440*, 92-96.
- Silverstein, M.L., Mavrolefteros, G., and Turnbull, A. (2003). Premorbid factors in relation to motor, memory, and executive functions deficits in adult schizophrenia. *Schizophrenia research* *61*, 271-280.

- Slaweck, C.J., and Roth, J. (2005). Assessment of sustained attention in ad libitum fed Wistar rats: effects of MK-801. *Physiology & behavior* 85, 346-353.
- Stefansson, H., Petursson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., Brynjolfsson, J., Gunnarsdottir, S., and Ivarsson, O. (2002). *Neuregulin 1* and Susceptibility to Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics* 71, 877-892.
- Sukumar, D., Rengaswamy, M., and Chakravarthy, V.S. (2012). Modeling the Contributions of Basal Ganglia and Hippocampus to Spatial Navigation Using Reinforcement Learning. *PloS one* 7, e47467.
- Swerdlow, N.R., and Geyer, M.A. (1993). Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 44, 741-744.
- Takao, K., Toyama, K., Nakanishi, K., Hattori, S., Takamura, H., Takeda, M., Miyakawa, T., and Hashimoto, R. (2008). Impaired long-term memory retention and working memory in *sdv* mutant mice with a deletion in *Dtnbp1*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Molecular brain* 1, 11.
- Talkowski, M.E., Bamne, M., Mansour, H., and Nimgaonkar, V.L. (2007). Dopamine genes and schizophrenia: case closed or evidence pending? *Schizophrenia bulletin* 33, 1071-1081.
- Tan, H.-Y., Sust, S., Buckholtz, J., Mattay, V., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M., Weinberger, D., and Callicott, J. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 163, 1969-1977.
- Taylor, G.T., Smith, S.E., and Kirchoff, B.A. (2013). Differential effects of antipsychotics on lateral bias and social attention in female rats. *Psychopharmacology* 225, 453-460.
- Traverso, L.M., Ruiz, G., and la Casa, L.G.D. (2012). Effect of the NMDA antagonist MK-801 on latent inhibition of fear conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.
- Trepanier, C., Lei, G., Xie, Y.-F., and MacDonald, J.F. (2013). Group II metabotropic glutamate receptors modify N-methyl-D-aspartate receptors via Src kinase. *Scientific reports* 3.
- Trimble, K.M., Bell, R., and King, D.J. (2002). Effects of the selective dopamine D₁ antagonists NNC 01-0112 and SCH 39166 on latent inhibition in the rat. *Physiology & behavior* 77, 115-123.
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biological psychiatry* 47, 210-220.
- Vales, K., Rambousek, L., Holubova, K., Svoboda, J., Bubenikova-Valesova, V., Chodounska, H., Vyklicky, L., and Stuchlik, A. (2012). 3 α 5 β -Pregnanolone glutamate; a use-dependent NMDA antagonist; reversed spatial learning deficit in an animal model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*.
- Weickert, T.W., Goldberg, T.E., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Egan, M.F., and Weinberger, D.R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry* 57, 907.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 44, 660.

Weinberger, D.R. (1996). On the plausibility of " the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*.

Wesierska, M., Dockery, C., and Fenton, A.A. (2005). Beyond memory, navigation, and inhibition: behavioral evidence for hippocampus-dependent cognitive coordination in the rat. *The Journal of neuroscience* 25, 2413-2419.

Westergaard, T., Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Wohlfahrt, J., and Melbye, M. (1999). Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Archives of General Psychiatry* 56, 993.

Wilson, C.A., Schade, R., and Terry, A.V. (2012). Variable prenatal stress results in impairments of sustained attention and inhibitory response control in a 5-choice serial reaction time task in rats. *Neuroscience*.

Wong, A.H., Lipska, B.K., Likhodi, O., Boffa, E., Weinberger, D.R., Kennedy, J.L., and Van Tol, H.H. (2005). Cortical gene expression in the neonatal ventral-hippocampal lesion rat model. *Schizophrenia research* 77, 261-270.

Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., and Lewis, G. (2004). A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry* 61, 354.

Zheng, W., Zeng, Z., Bhardwaj, S.K., Jamali, S., and Srivastava, L.K. (2013). Lithium normalizes amphetamine-induced changes in striatal FoxO1 phosphorylation and behaviors in rats. *NeuroReport*.