



Doctoral Thesis

Animal models of schizophrenia: a behavioral and neurochemical investigation

Author(s):

Peleg-Raibstein, Daria

Publication Date:

2006

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005205157> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH no.16488

**ANIMAL MODELS OF SCHIZOPHRENIA: A BEHAVIORAL
AND NEUROCHEMICAL INVESTIGATION**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
For the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

Daria Peleg-Raibstein
M.Sc., Tel-Aviv University

Born August 26th, 1973

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Joram Feldon, examiner
Prof. Dr. Joseph. P. Huston, co-examiner

2006

ABSTRACT

The 'endogenous sensitization hypothesis of schizophrenia' postulates that the brain of unmedicated patients with schizophrenia is characterized by an endogenous sensitized dopaminergic system in a drug-free state. Studies utilizing single photon emission tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET), indicate that, compared to healthy controls, unmedicated schizophrenic patients experiencing a first episode of the illness, have enhanced striatal dopamine (DA) release in response to an acute amphetamine (AMPH) challenge administration (i.e., a sensitized response). In animals, repeated exposure to psychostimulants such as AMPH results in an enhanced response to subsequent acute exposure to psychostimulants or stress. This phenomenon is known as behavioral sensitization. Behavioral sensitization is indicated by augmented locomotion and stereotypies and can persist even following prolonged periods of abstinence. Based on the 'endogenous sensitization hypothesis of schizophrenia' the present thesis investigated whether such sensitization-induced neuroadaptations can give rise to schizophrenia related behavioral alterations in animals. Therefore, animals were treated with various repeated AMPH regimes and tested during withdrawal in an absence of an explicit drug challenge.

This thesis presents the general framework of animal models of schizophrenia in two parts. Part I (Chapters 1-4) investigated the psychopharmacological effects of withdrawal from AMPH in schizophrenia related behavioral paradigms. Part II (Chapters 5-7) tried to identify different pathways that possibly mediate the neuropathology of schizophrenia. These experiments employed behavioral, pharmacological as well as in vivo microdialysis approaches.

In previous experiments our laboratory was able to consistently demonstrate an alteration of latent inhibition (LI) in animals withdrawn from an escalating dose regime of amphetamine (Esc-5, escalating 1-5 mg/kg) but PPI was always unaffected. In Chapter 1 we assessed the effects following withdrawal from an escalating dose AMPH schedule 1-10 mg/kg on LI and PPI. Following this schedule we found that PPI was disrupted even following 70 days of withdrawal. In contrast, LI was intact. Our aim in Chapter 2 was to find an AMPH schedule that would lead to disruption of both LI and PPI. Since continuous administration of AMPH (via an osmotic minipump) was reported to have a stronger withdrawal effect compared to repeated AMPH administration (in a context of an animal model of depression), we decided to

ABSTRACT

test this particular method of drug administration. It was found that while LI was disrupted PPI was left intact. With repeated AMPH administration schedules we could always demonstrate behavioral sensitization, however, this method of drug release did not have that effect. To try to unravel the underlying mechanisms of PPI disruption, we tested two different escalating doses of AMPH in Chapter 3. One schedule, Esc-5, which is known to affect LI but not PPI and a new and more severe escalating AMPH schedule, escalating 1-8 mg/kg (Esc-8). The Esc-8 led to an enduring PPI disruption while the Esc-5 did not affect PPI. Post-mortem neurochemistry performed on withdrawal day 8 revealed that only animals withdrawn from the Esc-8 regime exhibited reduced DA levels in the dorsal striatum. To further investigate the Esc-8 schedule, we examined short- and long-term withdrawal effects from this schedule in Chapter 4. It was found that LI and PPI were disrupted following both withdrawal time periods. We have shown that the reduced DA levels in ventral and dorsal striatum and enhanced utilization in the dorsal striatum in AMPH withdrawn animals were not associated with neurotoxic effects as assessed by immunohistochemistry analysis. Chapter 5 examines the effects of N-methyl-D-aspartate (NMDA) stimulation of the dorsal and ventral hippocampus on DA transmission in nucleus accumbens core (NAC core) and shell (NAC shell). In line with neuroanatomical studies, we have shown that ventral hippocampal stimulation led to enhanced DA levels in the NAC shell (but not in core) whereas dorsal hippocampal stimulation led to decreased DA levels in the NAC core. In Chapter 6 we investigated another brain region that is known to be involved in the pathophysiology of schizophrenia namely the medial prefrontal cortex (mPFC). We have found that NMDA stimulation of the ventral hippocampus leads to enhanced DA transmission in the mPFC. The aim of Chapter 7 was to investigate the role of DA in the mPFC in classical fear conditioning in animals withdrawn from an escalating dose of AMPH (Esc-5). The results indicated that DA transmission was potentiated during formation but not during the expression of a conditioned fear response. The discussion consists of a review regarding the effects of withdrawal from AMPH as an animal model of schizophrenia as investigated by us and others. In conclusion, the review suggests that this model generates reliable and highly reproducible behavioral, neuroanatomical, and neurochemical long-term alterations similar to those seen in schizophrenic patients with high construct, face and predictive validities.

ZUSAMMENFASSUNG

Die 'endogene Sensitivierungs-Hypothese der Schizophrenie' besagt, dass das Hirn von medikamentös unbehandelten schizophrenen Patienten durch ein endogen sensitiviertes dopaminerges System charakterisiert ist. Bildgebende Verfahren der Single-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) und der Positronenemissionstomographie (PET) haben gezeigt, dass die akute Gabe von Amphetamin (AMPH) an medikamentös unbehandelte schizophrene Patienten bei Erstausbruch der Krankheit zu einer im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhten Dopamin (DA) Freisetzung im Striatum führt, also zu einer sensitivierten Antwort. Wiederholte Verabreichung von Psychostimulantien (wie zum Beispiel AMPH) führt in Tieren nachfolgend zu einer erhöhten Antwort auf eine akute Gabe von Psychostimulantien oder zu einer erhöhten Stressreaktion. Dieses Phänomen wird als Verhaltenssensitivierung bezeichnet. Die Verhaltenssensitivierung zeigt sich durch eine gesteigerte lokomotorische Aktivität und Stereotypen, und kann auch nach einer langen Periode der Abstinenz bestehen bleiben. Basierend auf der 'endogenen Sensitivierungs-Hypothese der Schizophrenie' wurde in der vorliegenden Doktorarbeit untersucht, ob solche sensitivierungsinduzierte Anpassungen im neuronalen Bereich zu Schizophrenie-ähnlichen Verhaltensveränderungen in Tieren führen können. Aus diesem Grund wurden Tiere unter verschiedenen Verabreichungsprotokollen wiederholt mit AMPH behandelt und dann während der Entzugsphase, d.h. in der Abstinenz einer akuten Gabe der Droge, getestet.

Die vorliegende Doktorarbeit über das auf AMPH-Entzug basierende Tiermodell der Schizophrenie wird in zwei Abschnitten präsentiert. In Abschnitt I (Kapitel 1-4) wurden die psychopharmakologischen Effekte des AMPH-Entzugs mittels Verhaltensparadigmen untersucht, die relevant für die Neuropsychologie der Schizophrenie sind. In Abschnitt II (Kapitel 5-7) wurde anhand dieses Tiermodells versucht, verschiedene neuropathologische Wege zu identifizieren, welche der Schizophrenie zugrunde liegen könnten. Diese Versuche beinhalteten Verhaltensstudien, pharmakologische Methoden und in-vivo Mikrodialyse.

Vorhergehende Studien, welche in unserem Laboratorium durchgeführt wurden, haben wiederholt gezeigt, dass das Phänomen der 'Latenten Inhibition' (LI) in Tieren gestört war, welche während des Entzuges von einer wiederholten eskalierenden Gabe

ZUSAMMENFASSUNG

von AMPH (Esc-5, eskalierend von 1-5 mg/kg) getestet wurden; hingegen war das Phänomen der Präpuls-Inhibition (PPI) unter diesen Bedingungen unverändert. In Kapitel 1 wurden die Effekte eines Entzuges von einer wiederholten eskalierenden Gabe von AMPH (1-10 mg/kg) auf LI und PPI untersucht. Dieses eskalierende Verabreichungsmuster führte zu einer Reduktion in PPI nach einem 70-tägigen Entzug; LI blieb unter diesen Bedingungen unverändert. Unser Ziel in Kapitel 2 war es ein Verabreichungsmuster zu finden, welches gleichzeitig zu Anomalien in PPI und LI führen würde. Weil jedoch vorhergehende Studien, die im Rahmen eines Tiermodells der Depression durchgeführt wurden, gezeigt haben, dass die kontinuierliche Gabe von AMPH (mittels einer osmotischen Minipumpe) einen stärkeren Entzugseffekt hervorruft als die wiederholte Verabreichung von AMPH, haben wir uns dazu entschieden, die erstere Methode der Drogenverabreichung anzuwenden. Unter diesen Bedingungen war LI gestört, PPI blieb jedoch intakt. Zudem konnten wir mit der kontinuierlichen Verabreichungsmethode keinen Effekt der Verhaltenssensitivierung beobachten, was uns mit der wiederholten Gabe von AMPH jeweils immer gelungen war. In Kapitel 3 versuchten wir die Mechanismen aufzuklären, welche der PPI Anomalien zugrunde liegen, und testeten deshalb zwei verschiedene eskalierende Dosen von AMPH. Dies beinhaltete die Anwendung eines Verabreichungsprotokolls (Esc-5), mit welchem in vorhergehenden Studien LI aber nicht PPI verändert wurde, und eines neuen Protokolls, welches eine stärkere Eskalierung der Dosis beinhaltet (Esc-8, eskalierend von 1-8 mg/kg). Das Esc-8 Verabreichungsprotokoll führte zu einer Veränderung in PPI, während das Esc-5 Protokoll PPI nicht beeinflusste. Post-mortem neurochemische Studien, welche am Entzugstag 8 vorgenommen wurden, haben weiter gezeigt, dass nur Tiere des Esc-8 Protokolls reduzierte DA Konzentrationen im dorsalen Striatum aufwiesen. Um das Esc-8 Protokoll weiter zu prüfen wurden die Kurz- und Langzeitentzugseffekte dieses Verabreichungsprotokolls charakterisiert. Es wurde gefunden, dass LI und PPI während beiden Entzugsperioden reduziert waren. Zudem konnten wir zeigen, dass reduzierte DA Konzentrationen im ventralen und dorsalen Striatum und ein erhöhter DA Verbrauch im dorsalen Striatum von AMPH-entzogenen Tieren nicht mit neurotoxischen Effekten assoziiert waren, wie mit immunohistochemischen Analysen untersucht wurde. In Kapitel 5 wurden die Effekte einer N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Stimulation des dorsalen und

ZUSAMMENFASSUNG

ventralen Hippokampus auf die DA Transmission im Kern- (NAC core) und Schalenbereich (NAC shell) des Nucleus Accumbens (NAC) studiert. In Vereinbarung mit bestehenden neuroanatomischen Studien konnten wir zeigen, dass eine ventrale hippocampale Stimulation zu einer erhöhten DA Konzentration im NAC shell, aber nicht im NAC core führte, während die dorsale hippocampale Stimulation zu einer Reduktion in den DA Konzentrationen im NAC core führte. In Kapitel 6 untersuchten wir eine andere Hirnregion, die mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in Verbindung gebracht wird, nämlich der mediale präfrontale Kortex (mPFC). Es konnte gezeigt werden, dass NMDA Stimulation des ventralen Hippokampus zu einer erhöhten DA Transmission im mPFC führt. Das Ziel in Kapitel 7 war es die Rolle von DA im mPFC während der klassischen Angstkonditionierung von AMPH-entzogenen Tieren (Esc-5) zu studieren. Die Ergebnisse liessen darauf schliessen, dass die DA Transmission während der Formation aber nicht während der Expression der konditionierten Angstantwort potenziert waren.

Der Diskussionsteil beinhaltet einen Review-Artikel über den Entzugseffekte von AMPH als Tiermodell der Schizophrenie wie es von uns und anderen untersucht und vorgeschlagen wurde. Als Schlussfolgerung wird nahe gelegt, dass dieses Modell zuverlässige and gut reproduzierbare Schizophrenie-ähnliche Langzeitanomalien in den Bereichen Verhalten, Neuroanatomie und Neurochemie erzeugt und deswegen ein Tiermodell der Schizophrenie mit hoher 'construct', 'face' und 'predictive' Validität darstellt.