

El Residente

REVISIÓN – OPINIÓN

¿Es posible modelar esquizofrenia en un modelo animal?

Alma Delia Genis,* Carolina López-Rubalcava**

RESUMEN. La esquizofrenia es un trastorno mental incapacitante caracterizado por la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, desorganización en el lenguaje, alogia y abulia, entre otros. Este trastorno es una de las enfermedades mentales más difíciles de diagnosticar y con una etiología multifactorial, lo que dificulta su tratamiento y estudio. En la actualidad se han desarrollado diversos modelos animales que han ayudado a los investigadores a entender un poco más la enfermedad, a estudiar el mecanismo de acción de los antipsicóticos y a proponer nuevas terapias para su tratamiento. El presente trabajo hace una revisión de algunos de los modelos animales que más se utilizan en la investigación preclínica de la esquizofrenia y analiza sus ventajas y desventajas.

Palabras clave: Esquizofrenia, modelos animales, lesión de hipocampo ventral neonatal.

ABSTRACT. Schizophrenia is a disabling mental disorder characterized by the presence of delusions, hallucinations, disorganized speech and alogia among others. This disorder is a mental illness difficult to diagnose with a multifactorial etiology, which make it difficult to treat and to study. At present, various animal models have been developed to help researchers to better understand the disease, to study the mechanisms of action of antipsychotics and to propose new therapies. This paper reviews the animal models most commonly used in preclinical research in schizophrenia and discusses their advantages and disadvantages.

Key words: Schizophrenia, animal models, neonatal ventral hippocampus lesion.

Introducción

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales con más alto costo para la sociedad, se encuentra en el 1% de la población mundial y por lo general se desarrolla en la etapa repro-

ductiva del individuo, incidiendo en éste durante toda su vida.¹ Aunque su etiología es aún desconocida, se acepta que es multifactorial y se han propuesto diversas teorías que explicarían su desarrollo. Por ejemplo, la teoría del neurodesarrollo propone que la predisposición genética aunada a agentes ambientales tempranos (un trauma, un estresor o un virus) produciría alteraciones en la conectividad del cerebro durante su desarrollo, principalmente en el control cortical de áreas subcorticales mediado por el sistema dopaminérgico.^{2,3} En este sistema, los factores externos como el estrés sensibilizarían al sistema produciendo un episodio psicótico.

La esquizofrenia se caracteriza principalmente por presentar síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos se relacionan con síntomas psicóticos como la pérdida de contacto con la realidad, delirios y alucinaciones, mientras que los síntomas negativos corresponden a un estado de déficit en los procesos con-

* Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

** Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN).

Dirección para correspondencia:

Dra. Carolina López Rubalcava

Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV-IPN

Calzada de los Tenorios No. 35, Col. Granjas Coapa,

14330 México, D.F. México

Tel. 5483-2872, Fax 5483-2863

E-mail: clopezr@cinvestav.mx

Recibido: 2 de julio del 2011.

Aceptado con modificaciones: 1 de agosto del 2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

ductuales ya que están disminuidos o ausentes y se manifiestan como empobrecimiento o disminución del pensamiento, de la afectividad, de la conducta y del lenguaje.⁴

Bases biológicas de la esquizofrenia

Con el desarrollo de nuevas técnicas de imagenología se ha logrado examinar *in vivo* los cerebros de pacientes con esquizofrenia. En ellos se han observado diferencias estructurales como el aumento en el tamaño del sistema ventricular, el cual está acompañado por reducciones en el volumen de la materia gris en diferentes regiones como la corteza frontal, corteza medial, amígdala, hipocampo y tálamo.⁵ Esta reducción en el volumen de la materia gris se debe principalmente a una reducción en el neurópilo (red compleja y ordenada de prolongaciones dendríticas, axónicas y gliales) más que a una disminución en el número de neuronas.⁶ Además, se reporta una disminución en el flujo sanguíneo de la corteza frontal, del tálamo y del cerebelo.⁶

En la esquizofrenia también se propone la participación de diferentes sistemas de neurotransmisión.¹ Por ejemplo, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se origina de la observación de que las drogas de abuso, que aumentan la liberación de dopamina (por ejemplo cocaína y anfetaminas), pueden inducir síntomas psicóticos; y con el descubrimiento de que los antipsicóticos bloqueaban preferentemente los receptores dopaminérgicos D_2 . Este bloqueo se correlacionaba directamente con la eficacia antipsicótica de los compuestos. Actualmente se sabe que pacientes con esquizofrenia presentan hiperdopaminergia en la región mesolímbica (relacionada con la presencia de los síntomas positivos de la enfermedad) y una hipodopaminergia en la corteza prefrontal (relacionada con los síntomas negativos y el daño cognitivo).⁷ También, se ha observado una subexpresión de receptores D_2 en la corteza prefrontal y una sobreexpresión de estos receptores en linfocitos.⁸

Por otra parte, la psicosis inducida por fármacos antagonistas del receptor a glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) evidenció el papel

del glutamato en la esquizofrenia. En este caso, se observó que compuestos alucinógenos como la fenciclidina (PCP, por sus siglas en inglés) y la ketamina inducían un estado mental similar a la esquizofrenia, reproduciendo los síntomas positivos de la enfermedad.⁹ Posteriormente, en estudios *post mortem* de pacientes con esquizofrenia se encontró una disminución en la expresión de receptores NMDA en corteza prefrontal, la cual se relaciona con el deterioro cognitivo que presentan los pacientes.¹⁰

Otro sistema relacionado con la esquizofrenia es el GABAérgico, ya que recientemente se encontró que el alelo T del gen GABRB1 (que codifica para la subunidad beta-1 del receptor GABA-A) está fuertemente asociado con la enfermedad, por lo que se propone como marcador molecular.¹¹ Por otra parte, se ha visto que los niveles de expresión de los genes que codifican dos subunidades del receptor GABA-B, el GABBR1 y el GABBR2, se encuentran reducidos en el cerebelo lateral de sujetos con esquizofrenia; se propone que esta reducción podría ser usada como endofenotipo en el diagnóstico de la enfermedad.¹²

El papel de la serotonina en la esquizofrenia fue originalmente propuesto basándose en los efectos alucinogénicos del ácido lisérgico (LSD), ya que este compuesto activa los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Más aún, los antipsicóticos atípicos como la clozapina, olanzapina y risperidona son antagonistas de diferentes receptores a serotonina. En modelos animales se ha observado que tras la administración crónica de antipsicóticos atípicos se regula a la baja a los receptores 5-HT_{2A} corticales. Aunque aún está en debate si hay alteraciones en el sistema serotoninérgico en la esquizofrenia, recientemente, en estudios *post mortem* de pacientes con esquizofrenia, se encontró que la densidad de receptores 5-HT_{1A} estaba incrementada en la corteza prefrontal, mientras que la densidad de receptores 5-HT_{2A} estaba disminuida.¹³

Finalmente, con respecto a la carga genética, se ha propuesto que algunos genes, relacionados con los circuitos neuronales implicados en la esquizofrenia, pueden estar asociados a la enfermedad. Por ejemplo, hay varios polimorfismos

asociados a los receptores dopaminérgicos D₂, D₃ y D₄, como el gen DRD4-VNTR, el cual presenta mayor frecuencia de alelos largos en pacientes con esquizofrenia.¹⁴ Otro ejemplo es el polimorfismo Val66Met del gen que codifica al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) ya que el genotipo met/met se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con esquizofrenia.¹⁵

¿Cómo se estudia la esquizofrenia en el laboratorio?

La creación de modelos animales en psiquiatría tiene sus limitaciones, ya que se trata de reproducir en un animal sano, conductas humanas muy complejas. A pesar de todo, se utilizan para comprender las bases biológicas de las enfermedades y estudiar nuevos tratamientos.

Los modelos animales de los trastornos psiquiátricos son útiles para los siguientes propósitos:¹⁶

1. Detectar el potencial terapéutico de drogas específicas para el tratamiento de los desórdenes.
2. Proporcionar datos relevantes acerca de los mecanismos de acción de dichos fármacos.
3. Constituir una herramienta para la determinación de los sustratos neurobiológicos de los desórdenes psiquiátricos.

La contribución de los modelos animales a la neurobiología de los trastornos psiquiátricos depende de su validez, por lo que se propone que los modelos cumplan con los siguientes criterios:¹⁷

1. Criterio de validez predictiva, implica que los fármacos que modifican el estado patológico en los humanos también deben de hacerlo en el modelo animal, cubriendo los requisitos de sensibilidad, selectividad y potencia relativa.
2. Criterio de validez de apariencia, se refiere a la similitud fenomenológica entre el modelo y el desorden estudiado, se propone que el modelo debe de mostrar los síntomas más representativos del desorden.
3. Criterio de validez de constructo o validez hipotética, este criterio establece que la hipótesis

que explica el trastorno psiquiátrico también debe servir como fundamento del modelo.

Para el estudio de la esquizofrenia se han propuesto varios modelos animales los cuales pueden ser divididos en tres categorías:¹⁸⁻²¹ Los modelos farmacológicos, los modelos genéticos (inducidos por mutaciones o deleciones genéticas) y los modelos de neurodesarrollo (inducidos por una lesión física o neurotóxica o por factores ambientales durante el neurodesarrollo).

Modelos farmacológicos

Generalmente en este grupo de modelos se utilizan fármacos que pueden inducir cuadros psicóticos en humanos sanos. Uno de los modelos más usados es el inducido con la administración de fármacos como el PCP o la ketamina. Estos compuestos, al bloquear a los receptores NMDA estimulan la liberación de dopamina, activando así la vía mesolímbica. La administración de estos fármacos en roedores produce una conducta de hiperlocomoción, mediada posiblemente por el exceso de dopamina, por lo que se relaciona a esta conducta con los síntomas psicóticos de la esquizofrenia.²⁵ De manera interesante, la administración de antipsicóticos disminuye la conducta de hiperlocomoción.²⁶

Otra conducta que se estudia en los modelos farmacológicos es la «Inhibición por prepulso». En esta prueba se presenta un estímulo acústico de baja intensidad (alrededor de 70 decibeles) previo a otro de alta intensidad (alrededor de 200 decibeles). En humanos, los sujetos sanos son capaces de discriminar los sonidos y por lo general la respuesta de sobresalto (inducida por el estímulo de alta intensidad) es significativamente menor cuando previamente se presenta el estímulo de baja intensidad.^{21,27} En pacientes con esquizofrenia se observa que la respuesta de sobresalto es similar con el estímulo de baja intensidad que sin él, por lo que se propone que los pacientes con esquizofrenia no son capaces de filtrar y discriminar estos estímulos.²⁷ En roedores a los que se les administra PCP o ketamina, se observa una respuesta similar a la que

presentan los pacientes con esquizofrenia, por lo que esta conducta se estudia continuamente en los modelos de esquizofrenia.

Dado que la esquizofrenia merma la calidad de vida del paciente y disminuye sus capacidades cognitivas y sociales. En los animales, principalmente en roedores, se estudia la capacidad que tienen los sujetos experimentales de interactuar activamente con otros roedores de su misma especie utilizando la prueba de «interacción social»;²⁸ mientras que la capacidad cognitiva de los roedores se mide utilizando pruebas de memoria y aprendizaje.⁵ De manera interesante, en la mayoría de los modelos farmacológicos, se observa una disminución de la interacción social y/o de los procesos de memoria y aprendizaje; estos efectos son bloqueados con la administración de compuestos antipsicóticos.²⁶

Se considera que los modelos farmacológicos cumplen con la validez predictiva, ya que los fármacos antipsicóticos inhiben las conductas inducidas por los antagonistas NMDA; sin embargo, la validez de apariencia no se cumple en su totalidad, ya que las conductas que se presentan no son consistentes en todos los casos. En cuanto a la validez de constructo, la mayoría de los modelos farmacológicos se apoyan en la hipótesis dopaminérgica y en la función de los receptores involucrados en la patología. Los modelos farmacológicos fueron los primeros en ser utilizados para el estudio de la esquizofrenia, sin embargo, están siendo desplazados por otros modelos o se utilizan en combinación, como con los modelos de lesión genética.

Modelos genéticos de esquizofrenia

Como se mencionó anteriormente, se sabe que la esquizofrenia es una enfermedad multifactorial y multigénica, ya que se han asociado genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión que son afectados por la enfermedad. Se ha propuesto que con la manipulación de estos genes (ya sea por delección o silenciamiento) se pueden obtener modelos animales que simulan la enfermedad.

Por ejemplo, se utilizaron ratones «knockout» deficientes de la proteína Nogo-A expresada en oligodendrocitos (proteína relacionada con es-

quizofrenia por su actividad en la mielinización y en el remodelamiento neuronal). La deficiencia de esta proteína provocó un fenotipo conductual similar a la esquizofrenia, ya que los animales no respondían correctamente en la prueba de inhibición por prepulso, presentaban déficits de memoria y tenían una interacción social disminuida. Además, se observaron cambios en la expresión del receptor D₂, semejantes a las que se observan en pacientes con esquizofrenia. Por ello, se considera que este modelo podría ser un buen modelo para estudiar la etiología de la esquizofrenia.²⁹

Pappas en el 2003 utilizó ratones mutantes para el gen reelin (glicoproteína secretada por neuronas GABAérgicas), esta mutación en pacientes con esquizofrenia provoca un decremento de aproximadamente el 50% en la expresión del RNAm de la proteína en corteza e hipocampo, además de una baja expresión de la enzima GAD67 (enzima descarboxilasa 67 del glutamato, cuya expresión está disminuida en pacientes con esquizofrenia y es utilizada como marcador neuronal). En estos animales se observó un incremento significativo en la locomoción y un deterioro cognitivo, por lo que también se ha sugerido que estos animales pueden ser un modelo genético para el estudio de la etiología de la esquizofrenia.³⁰

En los últimos años han ido en aumento los estudios en ratones con manipulación genética, por lo que se han incrementado las propuestas para modelos de esquizofrenia. Sin embargo, todavía hacen falta más estudios para verificar si estos modelos cumplen con todos los criterios de validez.

Modelos de neurodesarrollo

Se ha sugerido que la esquizofrenia puede ser inducida por eventos o «lesiones» durante el desarrollo temprano del individuo, que traen como consecuencia una reducción en las conexiones neuronales en diferentes regiones cerebrales como la corteza prefrontal; así como una disminución de las sinapsis en sitios de proyección como el cíngulo, la corteza y el estriado ventral.³¹ Basándose en esta idea, se han desarrollado modelos en los que se afecta el desarrollo del cerebro, ya sea durante la etapa prenatal o neonatal, por di-

ferentes métodos, por ejemplo lesionando un área específica del cerebro, induciendo una infección, aislando al animal por cierto tiempo, etc.

En la siguiente sección se describe con más detalle uno de los modelos de neurodesarrollo más estudiado y por lo mismo, más validado: el modelo de «lesión neonatal de hipocampo ventral».³²

Modelo de lesión en hipocampo ventral neonatal

En este modelo se induce una pequeña lesión excitotóxica en el hipocampo del cerebro inmaduro de ratas neonatas, dando oportunidad a su posterior maduración. En la etapa adulta, los animales lesionados presentan conductas relacionadas con los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, como es el caso de la hiperlocomoción, la reducción en la inhibición por prepulso, el déficit de memoria y el decremento en la interacción social entre otras.³³ Como se mencionó anteriormente, el modelo está basado en la hipótesis del neurodesarrollo, ya que ésta postula que en la esquizofrenia la migración

neuronal es alterada en el segundo trimestre de gestación (primeros días neonatales en roedores), afectando varios de los sistemas de neurotransmisión relacionados en esquizofrenia.³⁴ En el *cuadro I*, se muestra un comparativo entre las conductas observadas en el modelo y los síntomas presentes en la esquizofrenia, por lo que se considera que este modelo cumple con los tres criterios de validez.

- a) Validez predictiva: Se ha comprobado la irreversibilidad del modelo y los antipsicóticos responden de manera dosis dependiente.³⁵
- b) Validez de apariencia: Se pueden observar algunos síntomas positivos (hiperlocomoción) y negativos como el decremento en la interacción social, disminución en la respuesta de inhibición por prepulso y deterioro en la memoria.
- c) Validez hipotética: El modelo está sustentado sobre la hipótesis del neurodesarrollo, mostrando que el daño provocado en las primeras etapas de desarrollo (estado neonato) puede afectar la conducta del individuo a largo plazo.

Cuadro I. Comparación entre el modelo de lesión neonatal en hipocampo ventral (LNHV) con algunos síntomas de la esquizofrenia.

	Conductas en el modelo LNHV	Síntomas de la esquizofrenia	Referencias
Cambios conductuales	Decremento Inhibición del prepulso Decremento en memoria de trabajo Decremento del tiempo de socialización Hiperlocomoción	Decremento inhibición del prepulso Decremento en memoria de trabajo Reducción de contacto social Susceptibilidad al estrés y síntomas positivos	33, 36-39 38-41 37, 39, 42-45 35, 40, 45-47
Respuesta farmacológica	Las anfetaminas exacerban la hiperlocomoción MK-801, PCP y ketamina exacerban la hiperlocomoción Los antipsicóticos reducen las conductas tipo esquizofrenia en el modelo	Las anfetaminas incrementan los síntomas positivos Ketamina incrementa síntomas positivos Los antipsicóticos controlan los síntomas de la esquizofrenia	32, 45, 48 35, 38, 49 36, 41, 50
Desarrollo	Las conductas tipo esquizofrenia se presentan en animales adultos	La enfermedad se desarrolla en el inicio de la etapa adulta	40, 45, 47
Cambios moleculares	Decremento en los niveles de N-acetil aspartato, descarboxilasa-GAD67 y del factor neurotrófico cerebral Cambios en la expresión receptores dopaminérgicos (D1, D2 y D3)	Decremento en los niveles de N-acetil aspartato, descarboxilasa-GAD67 y del factor neurotrófico cerebral Cambios en la expresión de receptores dopaminérgicos	34, 39 34, 45, 51

Conclusiones

El uso de modelos animales para esquizofrenia es muy reciente y aún estamos lejos de contar con el modelo ideal. Sin embargo, los modelos animales con los que se cuenta en la actualidad nos permiten modelar algunos de los síntomas y características en la enfermedad, condición que nos permitirá estudiar la etiología, los elementos

moleculares y genómicos que podrían estar alterados en los pacientes y buscar nuevas terapias o mejorar las ya existentes.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a Ma. Isabel Beltrán Villalobos y a José Juan Cruz Martínez por su valiosa participación y ayuda.

Bibliografía

1. Msghina M, Liberg B. [Schizophrenia, neurodegeneration and antipsychotic agents]. *Lakartidningen* 2009; 106(47): 3183; discussion 3183.
2. Ardizzone I, Marconi A, Nardecchia F. [Obstetric complications and early-onset schizophrenia: a case-control study]. *Riv Psichiatr* 2009; 44(2): 117-121.
3. Gioiosa L, Iannitelli A, Aloe L. Stress, anxiety schizophrenia and neurotrophic factors: the pioneer studies with nerve growth factor. *Riv Psichiatr* 2009; 44(2): 88-94.
4. Snowden A. Classification of schizophrenia. Part one: the enduring existence of madness. *Br J Nurs* 2009; 18(19): 1176-1180.
5. Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Currais A, Azechi M, Nakahachi T, Hashimoto R, Takeda M. Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography. *Epilepsy Behav*. 2010 Jan;17(1):109-19. Epub 2009 Dec 9. PubMed PMID: 20004619.
6. Khaitovich P, Lockstone HE, Wayland MT, Tsang TM, Jayatilaka SD, Guo AJ, Zhou J, Somel M, Harris LW, Holmes E et al. Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution. *Genome Biol* 2008; 9(8): R124.
7. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 549-562.
8. Sakumoto N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, Yasui-Furukori N. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(2): 174-180.
9. Lin CH, Lane HY, Tsai GE. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Apr 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21463651.
10. Guo X, Hamilton PJ, Reish NJ, Sweatt JD, Miller CA, Rumbaugh G. Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(7): 1659-1672.
11. Charych EI, Liu F, Moss SJ, Brandon NJ. GABA(A) receptors and their associated proteins: implications in the etiology and treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropharmacology* 2009; 57(5-6): 481-495.
12. Fatemi SH, Folsom TD, Thuras PD. Deficits in GABA(B) receptor system in schizophrenia and mood disorders: a post-mortem study. *Schizophr Res*. 2011 May;128(1-3):37-43. Epub 2011 Feb 8. PubMed PMID: 21303731; PubMed Central PMCID:PMC3085603.
13. Adams W, van den Buuse M. Hippocampal serotonin depletion facilitates the enhancement of prepulse inhibition by risperidone: Possible role of 5-HT(2C) receptors in the dorsal hippocampus. *Neuropharmacology* 61(3):458-467.
14. Lung FW, Shu BC, Kao WT, Chen CN, Ku YC, Tzeng DS. Association of DRD4 uVNTR and TP53 codon 72 polymorphisms with schizophrenia: a case-control study. *BMC Med Genet* 2009; 10: 147.
15. Zakharyan R, Boyajyan A, Arakelyan A, Gevorgyan A, Mrazek F, Petrek M. Functional variants of the genes involved in neurodevelopment and susceptibility to schizophrenia in an Armenian population. *Hum Immunol*. 2011 May 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21641949.
16. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266(5604): 730-732.
17. Willner P. Handbook of depression and anxiety. Abiological approach. N.Y.: Marcel Dekker; 1994.
18. Rideout AL, Carroll JC, Blaine SM, Cremin C, Dorman H, Gibbons CA, Honeywell C, Meschino WS, Permaul J, Allanson J. Genetics: schizophrenia. *Can Fam Physician* 2009; 55(12): 1207.
19. Young JW, Zhou X, Geyer MA. Animal models of schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:391-433. Review. PubMed PMID: 21312408.
20. Rubinstein G. Schizophrenia, infection and temperature. An animal model for investigating their interrelationships. *Schizophr Res* 1993; 10(2): 95-102.
21. Lubow RE. Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31(1): 139-153.
22. Peleg-Raibstein D, Knuesel I, Feldon J. Amphetamine sensitization in rats as an animal model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2008; 191(2): 190-201.
23. Govek SP, Bonnefous C, Hutchinson JH, Kamenecka T, McQuiston J, Pracitto R, Zhao LX, Gardner MF, James JK, Daggett LP et al. Benzazoles as allosteric potentiators of metabotropic glutamate receptor 2 (mGluR2): efficacy in an animal model for schizophrenia. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15(18): 4068-4072.
24. Liu F, Zou X, Sadovova N, Zhang X, Shi L, Guo L, Qian F, Wen Z, Patterson TA, Hanig JP, Paule MG, Slikker W Jr, Wang C. Changes in gene expression after phencyclidine administration in developing rats: a potential animal model for schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011 May;29(3):351-8. Epub 2010 Aug 5. PubMed PMID: 20691775.

25. Borison RL, Haydala HS, Diamond BI. Chronic phenylethylamine stereotypy in rats: a new animal model for schizophrenia? *Life Sci* 1977; 21(1): 117-122.
26. Swerdlow NR, Geyer MA. Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44(3): 741-744.
27. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(2): 181-188.
28. Seillier A, Giuffrida A. Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: divergences in the behavioral effects of sub-chronic PCP and MK-801. *Behav Brain Res* 2009; 204(2): 410-415.
29. Willi R, Weinmann O, Winter C, Klein J, Sohr R, Schnell L, Yee BK, Feldon J, Schwab ME. Constitutive genetic deletion of the growth regulator Nogo-A induces schizophrenia-related endophenotypes. *J Neurosci* 30(2): 556-567.
30. Pappas GD, Kriho V, Liu WS, Tremolizzo L, Lugli G, Larson J. Immunocytochemical localization of reelin in the olfactory bulb of the heterozygous reeler mouse: an animal model for schizophrenia. *Neurol Res* 2003; 25(8): 819-830.
31. Powell SB. Models of neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:435-81. Review. PubMed PMID: 21312409.
32. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9(1): 67-75.
33. Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Martin JR, Jenck F, Moreau JL. Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol* 2000; 11(3-4): 257-268.
34. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(3): 223-239.
35. Al-Amin HA, Weinberger DR, Lipska BK. Exaggerated MK-801-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav Pharmacol* 2000; 11(3-4): 269-278.
36. Swerdlow NR, Halim N, Hanlon FM, Platten A, Auerbach PP. Lesion size and amphetamine hyperlocomotion after neonatal ventral hippocampal lesions: more is less. *Brain Res Bull* 2001; 55(1): 71-77.
37. Risterucci C, Jeanneau K, Schoppenthau S, Bielser T, Kunnecke B, von Kienlin M, Moreau JL. Functional magnetic resonance imaging reveals similar brain activity changes in two different animal models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180(4):724-734.
38. Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED. Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(6): 587-594.
39. Lipska BK, Weinberger DR. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotox Res* 2002; 4(5-6): 469-475.
40. Wood GK, Lipska BK, Weinberger DR. Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Brain Res Dev Brain Res* 1997; 101(1-2): 17-25.
41. Tseng KY, Lewis BL, Lipska BK, O'Donnell P. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62(7): 730-738.
42. Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 132(3): 303-310.
43. Becker A, Grecksch G. Haloperidol and clozapine affect social behaviour in rats postnatally lesioned in the ventral hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 76(1): 1-8.
44. Alquicer G, Silva-Gomez AB, Peralta F, Flores G. Neonatal ventral hippocampus lesion alters the dopamine content in the limbic regions in postpubertal rats. *Int J Dev Neurosci* 2004; 22(2): 103-111.
45. Flores G, Barbeau D, Quirion R, Srivastava LK. Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16(6): 2020-2026.
46. Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1993; 75(2): 213-222.
47. Schroeder H, Grecksch G, Becker A, Bogerts B, Hoell V. Alterations of the dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in adult rats with postnatal ibotenic acid hippocampal lesion. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145(1): 61-66.
48. Lillrank SM, Lipska BK, Bachus SE, Wood GK, Weinberger DR. Amphetamine-induced c-fos mRNA expression is altered in rats with neonatal ventral hippocampal damage. *Synapse* 1996; 23(4): 292-301.
49. Molteni R, Lipska BK, Weinberger DR, Racagni G, Riva MA. Developmental and stress-related changes of neurotrophic factor gene expression in an animal model of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6(3): 285-292.
50. Sams-Dodd F. Phencyclidine in the social interaction test: an animal model of schizophrenia with face and predictive validity. *Rev Neurosci* 1999; 10(1): 59-90.
51. Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2003; 18(2): 391-402.