

*Dr hab. Agnieszka Nikiforuk*

*Zakład Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie*

## **Ocena funkcji wykonawczych w zwierzęcych modelach schizofrenii**

Zaburzenia funkcji poznawczych występują w przebiegu wielu schorzeń. Postęp w ich farmakoterapii jest możliwy dzięki testom przedklinicznym prowadzonym na gryzoniach laboratoryjnych. Istotnym elementem tych doświadczeń jest właściwy dobór testu do badanego problemu. Dobrą ilustracją tego zagadnienia są inicjatywy prowadzone w obszarze zaburzeń poznawczych w schizofrenii, które mają na celu zwiększenie możliwości przełożenia wyników badań przedklinicznych na badania kliniczne u pacjentów.

### **Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii**

Prócz objawów pozytywnych (np. halucynacje i urojenia) i negatywnych (np. anhedonia, apatia i wycofanie społeczne), schizofrenię charakteryzują także zaburzenia funkcji poznawczych [1]. Mogą one pojawiać się już przed pierwszym epizodem choroby, obserwowane są przez cały okres jej trwania i utrzymują się nawet w stanie remisji. Dysfunkcje poznawcze mogą stanowić neuropsychologiczny wskaźnik predyspozycji do zachorowania. Od stanu funkcji poznawczych zależy w dużym stopniu funkcjonowanie psychospołeczne chorego.

Stosowane obecnie leki przeciwpsychotyczne umożliwiają przede wszystkim ustąpienie objawów pozytywnych. Niestety ich skuteczność w zakresie poprawy funkcjonowania poznawczego jest ciągle niewystarczająca. Stąd też trwają poszukiwania nowych skutecznych farmakoterapii. Z uwagi na znaczenie problemu zainicjowany został projekt MATRICS (*ang. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) [2]. W ramach tego przedsięwzięcia wyłoniono te funkcje poznawcze, których zaburzenia są najbardziej charakterystyczne dla schizofrenii. Zostały one ujęte w siedem domen: tj. pamięć operacyjna, uwaga, uczenie i pamięć słowna oraz wzrokowa, tempo procesów poznawczych, społeczne funkcje poznawcze, a także wnioskowanie i rozwiązywanie problemów. Częścią ostatniej z tych domen są funkcje wykonawcze, które można zdefiniować jako mechanizmy pełniące kontrolę nad różnymi aspektami procesów poznawczych oraz regulacją zachowań. Składowymi funkcji wykonawczych są takie procesy jak pamięć robocza, kontrola hamowania

czy też elastyczność poznawcza. Dzięki nim mogą przebiegać bardziej złożone procesy jak na przykład wnioskowanie i rozwiązywanie problemów.

### **Ocena elastyczności poznawczej**

Elastyczność poznawcza rozumiana jest jako umiejętność adekwatnej zmiany sposobu reakcji w zależności od wymogów środowiska. Umożliwia ona prawidłową adaptację do zmieniających się warunków otoczenia.

#### *Testy kliniczne*

Do oceny tej sprawności u ludzi służy test sortowania kart Wisconsin (*ang. Wisconsin Card Sorting Test, WCST*). Test ten składa się z kart, na których znajdują się (w liczbie od jeden do czterech) cztery rodzaje figur w czterech różnych kolorach. Na poszczególnych kartach znajduje się określona liczba figur danego rodzaju w danym kolorze (np. cztery zielone koła). Przed badanym rozkładane (lub wyświetlane) są cztery karty tzw. „bodźcowe”. Zadanie badanego polega na dopasowaniu kolejnych kart do kart bodźcowych zgodnie z kryterium, którym może być zarówno liczba narysowanych na karcie figur, ich kształt bądź kolor. Oczywiście badany nie jest informowany, jakie kryterium rozkładania kart zostało przyjęte i musi wykryć obowiązującą regułę na podstawie informacji „dobrze” lub „źle”, która pada po każdej kolejno dopasowanej karcie. Zasady rozkładania kart zmieniają się w czasie trwania testu. Oceniane są tu między innymi błędy perseweracyjne wynikające z kontynuacji nieobowiązującej już strategii.

Elastyczność poznawcza może być także badana w teście przełączania uwagi (*ang. Intra / Extradimensional shift; ID/ED*). Na ekranie prezentowane są dwie kolorowe figury, a na nich umieszczone są białe linie. Badany musi wskazać prawidłową figurę, natomiast linie nie mają znaczenia dla poprawności wyboru. Dopiero w fazie *extradimensional shift* (ED), wymagającej przełączenia uwagi, dochodzi do zmiany reguły wyboru i teraz badany musi wskazać jedną z linii, a figury nie mają już znaczenia dla poprawności wyboru. Błędy popełniane na tym etapie testu mogą być rozumiane jako kontynuacje nieobowiązującej już strategii wyboru i interpretowane analogicznie do błędów perseweracyjnych w teście WCST.

Chorzy na schizofrenie uzyskują istotnie gorsze wyniki zarówno w teście WCST jak i w teście przełączania uwagi w porównaniu z ludźmi zdrowymi. Deficyty te przejawiają się przede wszystkim zwiększeniem liczby błędów ocenianych jako perseweracyjne (test WCST)

bądź zwiększeniem liczby błędów w fazie ED testu ID/ED. Podobne deficyty notowane są u pacjentów z uszkodzeniem w obrębie płata czołowego.

### *Testy przedkliniczne*

Najistotniejszą inicjatywą z punktu widzenia translacyjności badań w modelach zwierzęcych jest CNTRICS (*ang. Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*). Dyskusje toczone w ramach tego projektu pozwoliły na wyłonienie testów przedklinicznych pozwalających na badanie tych obszarów poznawczych, których zaburzenia są najbardziej charakterystyczne dla schizofrenii [3]. Dużą uwagę przywiązano do tego, aby stosowane w modelach zwierzęcych testy stanowiły jak najbliższy odpowiednik stosowanych u ludzi testów neuropsychicznych. Opracowany przez Birell i Brown [4] test przełączania uwagi (*ang. Attentional Set-Shifting Task; ASST*) został rekomendowany przez CNTRICS jako narzędzie do badania funkcji wykonawczych [5]. Ten test jest przedklinicznym odpowiednikiem stosowanego u ludzi testu ID/ED [6]. Kryteria dyskryminacji, jakie stanowiły wyświetlane na ekranie figury i linie, zostały zastąpione zapachami jakimi oznaczone są miseczki z nagrodą, bądź rodzajem materiału pod jakim ukryta jest nagroda. W teście ASST szczur (lub mysz) musi zlokalizować nagrodę znajdującą się w jednej z dwóch misek poprzez rozróżnienie zapachów lub rodzajów materiałów. We właściwej części testu zwierzę poddawane jest serii zadań dyskryminacyjnych (analogicznej do tej stosowanej w klinicznym teście ID/ED):

- Pierwszy etap stanowi dyskryminacja prosta (*ang. simple discrimination, SD*), obejmująca tylko jedno kryterium dyskryminacji (np. miseczki wypełnione są dwoma różnymi rodzajami materiałów stanowiącymi odpowiednio bodziec pozytywny i negatywny).
- W drugim etapie (*ang. compound discrimination, CD*) dotychczasowo obowiązujące kryterium wiodące, czyli jak w tym przypadku materiał, oraz wzorce stanowiące odpowiednio bodziec pozytywny i negatywny pozostają niezmiennymi. Zostaje natomiast wprowadzony drugi wymiar (tj. zapach, którym oznaczone są miseczki), stanowiący kryterium nieistotne na tym etapie testu.
- Kolejno następuje odwrócenie (*ang. reversal*) tej dyskryminacji (wzorec będący uprzednio negatywnym staje się pozytywnym i odwrotnie).

- Następnym etapem jest tzw. „wewnątrzwymiarowe” przełączenie uwagi (*ang. intradimensional shift, ID*). Materiał dalej stanowi obowiązujące kryterium dyskryminacji. Miseczki są jednak wypełnione dwoma nowymi rodzajami materiału (stanowiącymi jak uprzednio bodziec pozytywny i negatywny). Pojawiają się też dwa nowe wzorce z wymiaru nieistotnego, czyli dwa nowe zapachy.
- Analogicznie jak uprzednio i to zadanie dyskryminacyjne zostaje odwrócone (*ang. reversal 2*).
- Kolejny najistotniejszy etap testu stanowi tzw. „pomiędzywymiarowe” przełączenie uwagi (*ang. extradimensional shift, ED*). Wykonanie tego zadania dyskryminacyjnego wymaga elastyczności poznawczej, gdyż zwierzę musi „rozpoznać”, że dotychczasowe obowiązujące kryterium (tj. materiał) nie decyduje już o lokalizacji nagrody. Teraz kryterium wiodącym jest zapach, jakim oznaczone są miseczki. Pojawiają się dwa nowe rodzaje zapachów (stanowiące bodziec pozytywny i negatywny) oraz dwa nowe rodzaje materiałów będące już nieistotnymi dla kryterium wyboru.

Etap ED, będący najistotniejszym elementem testu, stanowi wskaźnik elastyczności poznawczej. Sprawność pomiędzywymiarowego przełączenia uwagi, zarówno u szczurów, myszy, małp, jak i u człowieka, zależy od prawidłowego funkcjonowania kory przedczołowej [7]. Sugeruje to dużą wartość translacyjną testu ASST, a co za tym idzie, wskazuje, że uzyskane w nim wyniki mogą znajdować szersze przełożenie.

#### *Próby automatyzacji testu przełączania uwagi*

Test ASST jest szeroko stosowany w różnych laboratoriach, jednak ma także wady. Przede wszystkim jest on bardzo czasochłonny. Występuje także duża różnorodność w jego wykonaniu, począwszy od konstrukcji aparatu aż do wyboru wzorców materiałów i zapachów, a odpowiedź zwierząt podlega subiektywnej ocenie badacza. Stąd też podejmowane są próby opracowania zautomatyzowanej wersji tego testu. Przykładem może być instrumentalny test „Operon” [8]. Mysz dokonując wyboru może kierować się rodzajem bodźca świetlnego, zapachem, czy też fakturą materiału wbudowanego w podłogę klatki instrumentalnej. Stosunkowo nowatorską techniką jest opracowana przez Busseya i Saksidę metoda oparta o zastosowanie ekranów dotykowych u gryzoni [9]. Odpowiedź w tym teście, polegająca na dotknięciu przez szczura czy mysz ekranu, stanowi reakcję analogiczną do tej badanej w testach u ludzi. Ta analogia niewątpliwie zwiększa możliwość przeniesienia wyników badań doświadczalnych na zwierzętach do klinik. Zaletą tej techniki jest też możliwość elastycznego

doboru rodzajów ekranów, co pozwala na badanie różnych procesów kognitywnych w tym samym układzie eksperymentalnym. Jak dotychczas, metoda ta została wykorzystana do opracowania kilku testów. Oprócz prostego pomiaru zdolności rozróżniania przedstawianych kształtów, ekrany dotykowe wykorzystywane są do oceny pamięci operacyjnej czy też procesów uwagi. Podjęto również próbę opracowania testu ASST z zastosowaniem ekranów dotykowych. Podobnie jak w teście ID/ED wymiarami wiodącymi były linie i kształty [10].

### **Ocena elastyczności poznawczej w zwierzęcych modelach schizofrenii.**

Przedkliniczne badania funkcji poznawczych w kontekście schizofrenii wymagają również zastosowania zwierzęcych modeli tej choroby. Można je uzyskać poprzez manipulacje farmakologiczne, neurorozwojowe czy też genetyczne [11].

Wśród modeli farmakologicznych możemy ogólnie wyróżnić interwencje oparte o układ dopaminowy, glutaminianergiczny lub serotoninowy. O ile modele dopaminowe czy serotoninowe wykorzystywane są głównie do wywoływania zachowań odzwierciedlających objawy pozytywne schizofrenii, to modele glutaminianergiczne, oparte o podania antagonistów receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), są szeroko wykorzystywane do wywoływania zaburzeń poznawczych u zwierząt laboratoryjnych. Zainteresowanie układem glutaminianergicznym, w tym receptorem NMDA, w kontekście schizofrenii zostało zainicjowane obserwacjami wskazującymi, że podanie zdrowym ludziom antagonistów receptora NMDA, jak fencyklidyna czy ketamina, wywołuje objawy zbliżone do tych jakie można obserwować u pacjentów cierpiących na tę chorobę [12]. Dotyczy to nie tylko symptomatologii wytwórczej, ale także objawów negatywnych i co ważne deficytów poznawczych. Obserwacje te przyczyniły się do powstania glutaminianergicznej koncepcji schizofrenii, a modele oparte o blokadę receptora NMDA zaczęły być powszechnie stosowane w badaniach w obszarze schizofrenii. Dotyczy to przede wszystkim modeli zwierzęcych, ale należy zauważyć, że podanie ketaminy zdrowym ochotnikom powoduje efekty zbliżone do niektórych objawów schizofrenii. Dlatego też w naszych badaniach określiliśmy wpływ zarówno jednokrotnych jak i wielokrotnych podań ketaminy na odpowiedź zwierząt w teście przełączania uwagi. W obu modelach zaobserwowaliśmy zaburzenia elastyczności poznawczej, wyrażone jako zwiększenie liczby prób wykonywanych przez zwierzę w fazie testu wymagającej pomiędzywymiarowego przełączenia uwagi (ED) w porównaniu do grupy kontrolnej [13, 14]. Podobne deficyty uzyskano zarówno po jednokrotnym jak i wielokrotnym podaniu fencyklidyny [15].

Modele neurorozwojowe są oparte o różnorodne interwencje w okresie okołoporodowym. Zaburzenia elastyczności poznawczej zaobserwowano w szeroko stosowanych modelach, jak np. podanie ciężarnym samicom mitotoksyny metylazoksymetanolu [16], czy też uszkodzenie brzusznej części hipokampa u noworodków szczurzych [17]. Podobne deficyty wystąpiły wskutek działania stresu w okresie wczesnorozwojowym, jak np. separacja od matki noworodków szczurzych lub izolacja społeczna w okresie młodzieńczym [18]. Zaburzona sprawność przełączania uwagi została również wykazana w modelach opartych o wczesne interwencje farmakologiczne jak np. postnatalne podania antagonistów receptora NMDA czy podniesienie poziomu kwasu kynureinowego w okresie okołoporodowym [19].

Szeroko stosowane są również genetyczne modele schizofrenii [20]. Zmiany mogą dotyczyć zarówno układów bezpośrednio związanych z głównymi koncepcjami schizofrenii (dopaminowego czy glutaminianergicznego), jak i szeregu potencjalnych genów podatności do zachorowania na schizofrenię. Zaburzenia elastyczności poznawczej odnotowano w modelu opartym na polimorfizmie dotyczącym genu katecholo-metyltransferazy, enzymu odpowiedzialnego za rozkład dopaminy w przestrzeni synaptycznej. Polimorfizm ten polega na występowaniu alleli zawierających resztę waliny lub metioniny w pozycji 158. Enzym zawierający allel kodujący walinę posiada większą aktywność enzymatyczną, co z kolei warunkuje zmniejszony poziom dopaminy w korze przedczołowej. Myszy z nadekspresją tego właśnie wariantu gorzej wykonywały test przełączania uwagi [21]. Deficyty elastyczności poznawczej odnotowano także u zwierząt pozbawionych podjednostki NR2A receptora NMDA [22].

### **Potencjalne farmakoterapie**

Opracowanie testów przedklinicznych oraz modeli schizofrenii może służyć do poszukiwania nowych farmakoterapii mogących przynieść poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Skuteczność proponowanych ostatnio strategii była oceniana w teście przełączania uwagi [23]. Jeden z kierunków badań dotyczył układu serotoninowego. Układ ten obejmuje kilkanaście podtypów receptorów, w tym receptor serotoninowy 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>5A</sub>. Zainteresowanie układem serotoninowym w kontekście schizofrenii wynikało przede wszystkim z obserwacji mechanizmu oraz efektów działania atypowych leków przeciwpsychotycznych. Jak wiadomo leki te oprócz antagonizmu wobec receptora D<sub>2</sub>, wpływają na przekąźnictwo serotonergiczne, głównie przez blokadę receptora 5-HT<sub>2A</sub>.

Związki te mają jednak multireceptorowy profil i mogą wykazywać powinowactwo do wielu innych receptorów, w tym szeregu receptorów serotoninowych.

#### *Receptor 5-HT6*

Przyjmuje się, że atypowe leki przeciwpsychotyczne mają lepszy wpływ na procesy poznawcze niż leki typowe (czyli pierwszej generacji). Ich działanie może być jednak niedostateczne jeśli chodzi o bardziej specyficzne deficyty (jak np. zaburzenia funkcji wykonawczych). Wykazano, że deficyty przełączania uwagi u szczurów nie były normalizowane poprzez podanie klozapiny, olanzapiny czy rysperydonu [15]. Wyjątkiem był sertindol. Pojawiło się zatem pytanie jaki jest mechanizm prokognitywnego działania tego leku. Zwrócono uwagę, że sertindol charakteryzuje się dość dużym powinowactwem do receptora 5-HT6. W kolejnym eksperymencie wykazano, że selektywny antagonistą tego receptora poprawia sprawność przełączania uwagi, a takiego działania nie zaobserwowano dla antagonisty receptora 5-HT2A. Powinowactwo do receptora 5-HT6 charakteryzuje jednak nie tylko sertindol, ale także inne leki przeciwpsychotyczne, jak np. klozapinę. Tym niemniej klozapina jest także antagonistą receptorów muskarynowych czy histaminowych, co z kolei może wpływać na osłabienie funkcji poznawczych. Stąd też można założyć, że potencjalnie korzystny profil jaki mógłby wynikać z powinowactwa do receptora 5-HT6 jest maskowany przez antycholinergiczne czy też antyhistaminowe działanie. Korzystny efekt terapeutyczny jest zatem wypadkową złożonego profilu receptorowego związku. W naszych badaniach wykazaliśmy, że zarówno sertindol jak i selektywny antagonistą receptora 5-HT6 poprawia sprawność przełączania uwagi w modelu deficytów wywołanych podaniem ketaminy. Działanie związane z antagonizmem wobec receptora 5-HT6 było też tematem projektu Prokog („Antagoniści receptora 5-HT6: Nowoczesne leki przeciwpsychotyczne o dodatkowym działaniu prokognitywnym”). Związki zsyntetyzowane w ramach tego projektu również były skuteczne w teście ASST [24].

#### *Receptor 5-HT7*

Leki przeciwpsychotyczne mogą także wykazywać powinowactwo do szeregu innych receptorów. Przykładowo amisulpryd i lurazidon wykazują znaczne powinowactwo do receptora 5-HT7. Receptor ten zaangażowany jest między innymi w regulację rytmów okołodobowych i nastroju, a blokada tego receptora może mieć między innymi działanie przeciwdepresyjne [25]. Zwrócono ostatnio uwagę, że receptor 5-HT7 może także pełnić rolę w regulacji procesów poznawczych. W naszych badaniach wykazaliśmy prokognitywne działanie amisulprydu w teście przełączania uwagi [26]. Podobną skuteczność odnotowaliśmy

dla antagonisty receptora 5-HT7. Co ciekawe prokognitywne działanie amisulprydu było blokowane w obecności agonisty receptora 5-HT7, co może sugerować rolę receptor 5-HT7 w mechanizmie działania tego leku.

#### *Receptor 5-HT5A*

Receptorem do którego powinowactwo wykazuje np. asenapina jest receptor 5-HT5A. Nie wiadomo czy receptor 5-HT5 pełni rolę w terapeutycznym działaniu tego leku. Niewiele wiadomo też o samym receptorze 5-HT5. Chociaż nie udało się jednoznacznie wykazać przeciwpsychotycznego działania antagonistów receptora 5-HT5A, to prace powstałe w ostatnich latach wskazują na prokognitywne efekty blokady tego receptora. Nasze badania wykazały między innymi skuteczność antagonisty receptora 5-HT5 w odwracaniu deficytów elastyczności poznawczej [27].

### **Podsumowanie**

Pomimo, że zaburzenia funkcji poznawczych stanowią istotny objaw schizofrenii, nie są one w dostatecznym stopniu normalizowane przez obecnie stosowane leki przeciwpsychotyczne. Poszukiwanie skutecznej farmakoterapii zaburzeń kognitywnych stanowi istotny cel terapeutyczny. Realizacja tego celu na etapie badań przedklinicznych nakłada konieczność zastosowanie testów zwierzęcych pozwalających na wiarygodną ocenę obszarów poznawczych istotnych w schizofrenii. Użytecznym testem wydaje się być ASST będący przedklinikzną wersją stosowanego u ludzi testu ID/ED. Deficyty elastyczności poznawczej oceniane w tym teście są demonstrowane w modelach schizofrenii opartych zarówno o podania antagonistów receptora NMDA jak i neurorozwojowe koncepcje tej choroby. Dlatego też, test ten wydaje się być użytecznym narzędziem do poszukiwania nowych skutecznych terapii nakierowanych na poprawę funkcji poznawczych.

#### **Literatura:**

1. Keefe, R.S. and P.D. Harvey, *Cognitive impairment in schizophrenia*. Handb Exp Pharmacol, 2012(213): p. 11-37.
2. Green, M.F., et al., *Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria*. Biol Psychiatry, 2004. **56**(5): p. 301-7.



3. Moore, H., et al., *Harnessing cognitive neuroscience to develop new treatments for improving cognition in schizophrenia: CNTRICS selected cognitive paradigms for animal models*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013. **37**(9 Pt B): p. 2087-91.
4. Birrell, J.M. and V.J. Brown, *Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat*. *J Neurosci*, 2000. **20**(11): p. 4320-4.
5. Gilmour, G., et al., *Measuring the construct of executive control in schizophrenia: defining and validating translational animal paradigms for discovery research*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013. **37**(9 Pt B): p. 2125-40.
6. Tait, D.S., E.A. Chase, and V.J. Brown, *Attentional set-shifting in rodents: a review of behavioural methods and pharmacological results*. *Curr Pharm Des*, 2014. **20**(31): p. 5046-59.
7. Keeler, J.F. and T.W. Robbins, *Translating cognition from animals to humans*. *Biochem Pharmacol*, 2011. **81**(12): p. 1356-66.
8. Scheggia, D., et al., *The ultimate intra-/extra-dimensional attentional set-shifting task for mice*. *Biol Psychiatry*, 2014. **75**(8): p. 660-70.
9. Bussey, T.J., et al., *New translational assays for preclinical modelling of cognition in schizophrenia: the touchscreen testing method for mice and rats*. *Neuropharmacology*, 2012. **62**(3): p. 1191-203.
10. Dickson, P.E., M.A. Calton, and G. Mittleman, *Performance of C57BL/6J and DBA/2J mice on a touchscreen-based attentional set-shifting task*. *Behav Brain Res*, 2014. **261**: p. 158-70.
11. Jones, C.A., D.J. Watson, and K.C. Fone, *Animal models of schizophrenia*. *Br J Pharmacol*, 2011. **164**(4): p. 1162-94.
12. Coyle, J.T., *NMDA receptor and schizophrenia: a brief history*. *Schizophr Bull*, 2012. **38**(5): p. 920-6.
13. Nikiforuk, A., K. Golembiowska, and P. Popik, *Mazindol attenuates ketamine-induced cognitive deficit in the attentional set shifting task in rats*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010. **20**(1): p. 37-48.
14. Nikiforuk, A. and P. Popik, *Effects of quetiapine and sertindole on subchronic ketamine-induced deficits in attentional set-shifting in rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012. **220**(1): p. 65-74.
15. Rodefer, J.S., et al., *Reversal of subchronic PCP-induced deficits in attentional set shifting in rats by sertindole and a 5-HT6 receptor antagonist: comparison among antipsychotics*. *Neuropsychopharmacology*, 2008. **33**(11): p. 2657-66.

16. Featherstone, R.E., et al., *Gestational methylazoxymethanol acetate treatment impairs select cognitive functions: parallels to schizophrenia*. *Neuropsychopharmacology*, 2007. **32**(2): p. 483-92.
17. Brooks, J.M., et al., *Transient inactivation of the neonatal ventral hippocampus impairs attentional set-shifting behavior: reversal with an alpha7 nicotinic agonist*. *Neuropsychopharmacology*, 2012. **37**(11): p. 2476-86.
18. Baudin, A., et al., *Maternal deprivation induces deficits in temporal memory and cognitive flexibility and exaggerates synaptic plasticity in the rat medial prefrontal cortex*. *Neurobiol Learn Mem*, 2012. **98**(3): p. 207-14.
19. Broberg, B.V., et al., *Evaluation of a neurodevelopmental model of schizophrenia--early postnatal PCP treatment in attentional set-shifting*. *Behav Brain Res*, 2008. **190**(1): p. 160-3.
20. Papaleo, F., B.K. Lipska, and D.R. Weinberger, *Mouse models of genetic effects on cognition: relevance to schizophrenia*. *Neuropharmacology*, 2012. **62**(3): p. 1204-20.
21. Papaleo, F., et al., *Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice*. *J Neurosci*, 2008. **28**(35): p. 8709-23.
22. Marquardt, K., et al., *Loss of GluN2A-containing NMDA receptors impairs extra-dimensional set-shifting*. *Genes Brain Behav*, 2014. **13**(7): p. 611-7.
23. Goetghebuer, P.D. and R. Dias, *The attentional set-shifting test paradigm in rats for the screening of novel pro-cognitive compounds with relevance for cognitive deficits in schizophrenia*. *Curr Pharm Des*, 2014. **20**(31): p. 5060-8.
24. Zajdel, P., et al., *Novel multi-target azinesulfonamides of cyclic amine derivatives as potential antipsychotics with pro-social and pro-cognitive effects*. *Eur J Med Chem*, 2018. **145**: p. 790-804.
25. Nikiforuk, A., *Targeting the Serotonin 5-HT7 Receptor in the Search for Treatments for CNS Disorders: Rationale and Progress to Date*. *CNS Drugs*, 2015. **29**(4): p. 265-75.
26. Nikiforuk, A., et al., *Effects of the selective 5-HT7 receptor antagonist SB-269970 and amisulpride on ketamine-induced schizophrenia-like deficits in rats*. *PLoS One*, 2013. **8**(6): p. e66695.
27. Nikiforuk, A., et al., *The effects of a 5-HT5A receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia*. *Neuropharmacology*, 2016. **105**: p. 351-360.