

Diss. ETH No. 12531

**EFFECTS OF PSYCHOTOMIMETIC AND ANTIPSYCHOTIC DRUGS ON
LATENT INHIBITION: FURTHER DEVELOPMENT OF AN ANIMAL MODEL
OF SCHIZOPHRENIA**

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by

Christina Esther Ruob
eidg. dipl. Apothekerin

born July 2nd, 1968
citizen of Zurich (ZH)

Prof. Dr. Joram Feldon, examiner
PD Dr. Ina Weiner, coexaminer
Prof. Dr. Gerd Folkers, coexaminer

1998

SUMMARY

If a stimulus (e.g. tone or light) is repeatedly preexposed without consequences, it subsequently develops a weaker association with a reinforcer (e.g. foot shock) than does a non-preexposed stimulus. This retarded conditioning to the preexposed as compared to the non-preexposed stimulus is expressed as latent inhibition (LI). The connection between attentional processes and the latent inhibition effect has increasingly interested neuroscientists, who see the LI paradigm as a convenient tool for measuring manipulations of attention.

Today, there is general agreement that the cognitive deficits of acute, positively-symptomatic schizophrenics stem from disruption of the normal ability to use past regularities as a guide to current information processing (i.e. dysfunction of an attentional process). It would be of great interest to establish an animal model of schizophrenia in order to better understand the background of the illness and to test potential drugs for their effectiveness in treating the illness. Investigations over the past years have provided impressive support for the LI model as an animal model of schizophrenia. There is evidence that the same brain circuit which is thought to be involved in schizophrenia also subserves latent inhibition. Antipsychotic but not non-antipsychotic drug effects can be demonstrated using the latent inhibition paradigm and the doses of the antipsychotic drugs that enhance the LI effect correlate well with their clinical potency. However, the exact mechanisms underlying the action of amphetamine and neuroleptics on LI are still largely unclear.

During this thesis the behavioral aspect of the latent inhibition phenomenon was investigated in order to determine the mechanism governing the effects of dopamine agonists and antagonists on LI. The parameters of preexposure and conditioning were systematically manipulated (e.g. varying the number of preexposure trials or the number of conditioning trials, or varying the intensity of reinforcement). In addition the conditioned emotional response procedure in which rats licked for water was optimized, resulting in a stable test system.

The procedural investigations revealed that a lick-triggered procedure with 275 licks in the pre-stimulus period (A-phase) should be used (chapter 3 and 5). The on-baseline procedure led to a clearer LI effect than the off-baseline procedure (chapter 5). With the conditioned emotional response procedure latent inhibition was shown to be very sensitive to parameter variations. It could be shown that there was a clear difference in the amount of LI depending on whether 10 or 40 preexposures were used (i.e. more LI with 40 preexposures), whereas there

was no difference between 40 and 80 preexposures (chapter 2). A higher shock level (e.g. 1.0 mA compared with 0.5 mA) or a higher amount of conditioning (e.g. 5 CS-US trials compared with 2 CS-US trials) led to a weaker latent inhibition effect (chapter 2, 4, 6, 8). Number of preexposures and shock intensity (chapter 2 and 4) and number of preexposures and number of conditioning trials (chapter 6 and 8) interact in determining latent inhibition. The choice of a strong (e.g. three blinking lights) or weak (e.g. blinking house light) conditioned stimulus was found to influence the amount of latent inhibition. Further it could be shown that amphetamine-induced disruption of LI (chapter 7) and haloperidol-induced potentiation of LI (chapter 5 and 7) depend on the nature of the stimulus. Finally, the haloperidol-induced potentiation of latent inhibition interacts with the shock intensity and number of CS-US pairings in conditioning (chapter 6 and 8).

It can be concluded, regarding the mechanism of dopaminergic agents on LI, that the results obtained are consistent with the switching model (Weiner, 1990; Weiner & Feldon, 1997). It is further proposed that the contextual cues that were present during preexposure seem to be necessary during conditioning for the full retrieval of the preexposure stage. It is possible that haloperidol treatment during conditioning can modulate the occasion setting properties of the preexposure context. The result that only a weak conditioned stimulus (e.g. blinking house light) can lead to an enhancement effect of haloperidol on latent inhibition led to the suggestion that only when the difference in context (e.g. discriminability) during the stimulus presentation is small can the latent inhibition effect be enhanced by neuroleptic treatment.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn ein Stimulus (z.B. Ton oder Licht) wiederholt ohne Konsequenzen vorexponiert wird, bildet er anschliessend eine schwächere Assoziation mit einem Verstärker (z.B. einem Fusschock) als ein nicht vorexponierter Stimulus. Diese verminderte Konditionierung des vorexponierten Stimulus (im Vergleich zum nicht vorexponierten Stimulus) wird als latente Inhibition bezeichnet. Der Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeit und latenter Inhibition hat bei Neurowissenschaftlern zunehmendes Interesse gefunden, da latente Inhibition als geeignete Methode zur Messung von Aufmerksamkeit angesehen wird. Heute besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass die kognitiven Störungen von akut positiv-symptomatischen Schizophrenen von einem Zusammenbruch der normalen Fähigkeit herrühren, frühere Regelhaftigkeiten bei der aktuellen Informationsverarbeitung anzuwenden, das heisst von Störungen von Aufmerksamkeitsprozessen. Ein gültiges Tiermodell wäre von grossem Nutzen, um die Ursachen der Krankheit zu erforschen und potentiell antipsychotische Substanzen zu testen. Untersuchungen in den letzten Jahren haben deutlich gezeigt, dass sich das LI-Modell als Tiermodell für Schizophrenie eignet. Es konnte nachgewiesen werden, dass die gleichen Gehirnstrukturen, die vermutlich bei Schizophrenie beteiligt sind, auch die latente Inhibition regulieren. Antipsychotische aber nicht nicht-antipsychotische Medikamente können die latente Inhibition beeinflussen. Dabei korrelieren die Dosierungen von Antipsychotika, die die latente Inhibition verstärken, gut mit deren klinischer Potenz. Allerdings sind die genauen Mechanismen, die der Wirkung von Amphetamin und Neuroleptika auf die latente Inhibition zugrundeliegen, noch grösstenteils unklar.

In dieser Doktorarbeit wurde der Verhaltensaspekt der latenten Inhibition untersucht, um mehr über die Mechanismen zu erfahren, die dem Effekt von dopaminergen Agonisten und Antagonisten zugrundeliegen. Parameter der Vorexposition und der Konditionierung wurden systematisch manipuliert (Variation der Anzahl Vorexpositionen, der Anzahl Konditionierungen und der Intensität des Verstärkers). Der Versuchsablauf für die konditionierte emotionale Reaktion, bei dem die Ratten Wasser tranken, wurde optimiert, um einen stabilen Effekt zu erzielen.

Die Untersuchungen zum Versuchsablauf ergaben, dass eine Lick-ausgelöste Prozedur mit 275 Licks in der Vor-Stimulus Periode (A-Phase) benutzt werden sollte (Kapitel 3 und 5). Die 'On-baseline' Technik führte zu einem deutlicheren

Effekt der latenten Inhibition als die 'Off-baseline' Technik (Kapitel 5). Das Ausmass der latenten Inhibition reagierte sehr empfindlich auf Veränderungen der Versuchsparameter. Die Erhöhung der Anzahl von Vorexpositionen von 10 auf 40 führte zu einem grösseren LI-Effekt, während eine weitere Erhöhung auf 80 Präexpositionen keine weitere Vergrösserung des LI-Effektes ergab (Kapitel 2). Ein höherer Schock (1.0 vs 0.5 mA) oder eine höhere Anzahl von Konditionierungen (5 vs 2 CS-US Paarungen) führten zu einem schwächeren Effekt (Kapitel 2, 4, 6, 8). Anzahl der Vorexpositionen und Schockstärke (Kapitel 2 und 4) wie auch Anzahl der Vorexpositionen und der Konditionierungen (Kapitel 6 und 8) interagierten im Hinblick auf die Grösse des LI-Effektes. Die Wahl eines stark konditionierbaren Stimulus (z.B. drei blinkende Lichter) oder eines schwach konditionierbaren Stimulus (z.B. blinkendes Hauslicht) beeinflusste das Ausmass der latenten Inhibition. Weiter konnte gezeigt werden, dass sowohl die Aufhebung der latenten Inhibition durch Amphetamin (Kapitel 7) als auch die Erhöhung der latenten Inhibition durch Haloperidol (Kapitel 5 und 7) von der Art des Stimulus abhängt. Schliesslich konnte gezeigt werden, dass die durch Haloperidol ausgelöste Erhöhung des LI-Effektes mit der Intensität der Schocks und der Anzahl der CS-US Paarungen (Kapitel 6 und 8) interagiert.

Aus den empirischen Befunden der vorliegenden Doktorarbeit kann geschlossen werden, dass die Wirkungsmechanismen von Dopamin-wirksamen Substanzen auf LI mit dem 'Switching'-Modell vereinbar sind (Weiner, 1990; Weiner & Feldon, 1997). Weiter scheint es, dass Kontextreize, die während der Vorexposition vorhanden waren, auch während der Konditionierung notwendig sind, um einen vollständigen Rückgriff auf die Informationen der Vorexposition zu ermöglichen. Möglicherweise kann die Gabe von Haloperidol während der Konditionierung die 'occasion setting'-Fähigkeiten des vorexpositionierten Kontextes modulieren. Die Tatsache, dass Haloperidol nur im Zusammenhang mit einem schwach konditionierbaren Reiz (z.B. blinkendes Hauslicht) die latente Inhibition erhöht, lässt vermuten, dass Neuroleptika nur dann die LI verstärken, wenn der Stimulus eine geringfügige Abweichung vom generellen Kontext darstellt.