Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Zoologie

Bc. Helena Buchtová

Narušení kognitivní koordinace na rotující aréně systémovým podáním psychotomimetika dizocilpinu (MK-801).

Impaired cognitive coordination on a rotating arena after systemic dizocilpine (MK-801).

Diplomová práce

Školitel: RNDr. Štěpán Kubík, Ph.D.

Praha, 2014

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, 14. 08. 2014

Poděkování:

Tímto bych chtěla vyjádřit díky především svému školiteli RNDr. Štěpánu Kubíkovi, Ph.D. z FgÚ AV ČR za jeho trpělivost, vítané rady a velkou pomoc nejen při psaní této práce. Dále chci poděkovat svým blízkým a přátelům za jejich podporu.

Abstrakt

Narušení kognitivních schopností, tedy především paměti, učení a orientace v prostoru provází řadu závažných neuropsychiatrických onemocnění včetně schizofrenie. Kognitivní poruchy zároveň patří k nejobtížněji léčitelným symptomům tohoto onemocnění. Na základě behaviorálních i molekulárních dat byla nalezena souvislost s narušením funkce NMDA receptorů a neuropřenašečových systémů (glutamaterní, dopaminergní). Porucha kognitivní koordinace byla navržena jako primární kognitivní deficit u schizofrenie. Nekompetitivní antagonisté NMDA receptorů se používají k modelování symptomů schizofrenie u lidí i zvířat. Prostorové vyhýbání na rotující aréně je modelem kognitivních schopností narušených v animálním modelu schizofrenie. Cílem této práce bylo zjistit, zda byl deficit v prostorové vyhýbání způsoben narušením kognitivní koordinace nebo jiným účinkem NMDA antagonismu jako je hyperlokomoce, nespecifická porucha učení, snížená citlivost.

Klíčová slova: animální model schizofrenie, prostorová navigace, kognitivní koordinace, rotující aréna, vyhýbání se místu, Bludiště Kolotoč

Abstract

Disruption of cognitive abilities such as learning, memory and spatial navigation accompanies a number of neuropsychiatric disorders including schizophrenia. Cognitive symptoms are also most difficult to target by available pharmacotherapy.. Behavioral and molecular evidence point to a disruption of NMDA receptors and glutamatergic and dopaminergic neurotransmission. Impaired cognitive coordination has been proposed as a core cognitive deficit in schizophrenia. Non-competitive NMDAR antagonists are used to model schizophrenia-related symptoms in humans and in experimental animals. Place avoidance on a rotating arena is used to model cognitive functions disrupted in an animal model of schizophrenia. The goal of this thesis is to show whether the deficit in place avoidance is due to disrupted cognitive coordination or another effect of NMDAR antagonism such as hyperlocomotion, general learning deficit, or altered sensitivity.

Key words: animal model of schizophrenie, spatial navigation, cognitive coordination, rotating arena, place avoidance , Carousel

Seznam zkratek

AMPA: kys. α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová

AP5: kys. D-2-amino-5-fosfonopentanová

AP7 (D-2-amino-7-fosfanoheptanoát)

CPP (kys. 3-(2-karboxypiperazin-4-yl)

CNS: centrální nervová soustava

EEG: elektroencefalogram

fMRI: funkční magnetická rezonance

GABA: kys. γ-aminomáselná

LTD: dlouhodobá deprese

LTP: douhodobá potenciace

MK-801: dizocilpin-[5R,10S]-[+]-5-methyl-10,11-dihydro-5H dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imin

MWM: Morrisovo vodní bludiště

NMDA: N-methyl, D-aspartát

PCP: fencyklidin

PET: pozitronová emisní tomografie

Úvod do problematiky

Kognitivní funkce, tedy schopnosti vstřebávat zpracovávat a uchovávat informace pro pozdější využití, jsou schopnosti klíčové pro přežití celé řady organismů. Narušení kognitivních schopností doprovází řadu lidských neurodegenerativních onemocnění jako jsou nejrůznější demence i jiných neuropsychiatrických onemocnění včetně schizofrenie a deprese. Příčiny a mechanismy vzniku schizofrenie zůstávají nejasné navzdory intenzivnímu vědeckému bádání. V současnosti neujcelenější teorií (tzv. glutamatergní hypotéza) tvrdí, že k rozvoji symptomů schizofrenie dochází následkem narušení glutamátergní neurotransmise především té zajišťované NMDA receptory. K těmto symptomům patří pozitivní, negativní a kognitivní příznaky. Kognitivní symptomy rozhodující měrou přispívají k vytváření bariéry mezi pacientem a jeho okolím a způsobují jeho mnohdy trvalou invalidizaci. Animální modely mají zásadní význam pro studium komplexních mechanismů vzniku tohoto onemocnění a jeho jednotlivých symptomů i vývoj nových farmakologických prostředků pro jejich zvládnutí. Předkládaná diplomová práce navazuje na bakalářskou práci, ve které jsem shrnula současné poznatky v oblasti výzkumu schizofrenie včetně hledání společných jmenovatelů tohoto komplexního onemocnění u člověka a animálních modelů. Teoretická část je doplněna o data získaná v behaviorálních experimentech, využívajících úlohu prostorového vyhýbání na plynule rotující aréně jako behaviorálního modelu kognitivní koordinace a systémovou aplikaci nekompetivního antagonisty NMDA receptoru jako animální model psychózy. Cílem experimentální práce je ověření, zda je behaviorální deficit pozorovaný v této úloze způsoben narušením kognitivní koordinace nebo jiným účinkem antagonismu NMDA receptorů.

Literární přehled

Vyšší kognitivní funkce

Kognitivní funkce umožňují organismu adaptivně reagovat na informace z vnějšího prostředí. Tyto funkce zahrnují explicitní a implicitní poznávací procesy učení a paměti, ale také schopnost udržet pozornost a koncentraci, pohotovost v reakcích a také rychlé zpracování informací, prostorovou orientaci a navigaci v prostředí, v neposlední řadě také porozumění, vyjádření a řečové schopnosti člověka (Von Eckardt, 1999). Jedná se o funkčně provázaný systém úzce související s aktuálním psychickým stavem jedince. Ačkoli zmíněné řečové schopnosti náleží výlučně člověku, mnoho kognitivních funkcí bylo popsáno i u zvířat (Clayton a Dickinson 1998). Poruchy kognitivních funkcí mohou stát za vznikem závažných neuropsychiatrických onemocnění (Phillips a Silverstein, 2003). Mezi nejlépe prozkoumané a nelépe dostupné vyšší kognitivní funkce společné zvířatům i lidem patří prostorová paměť.

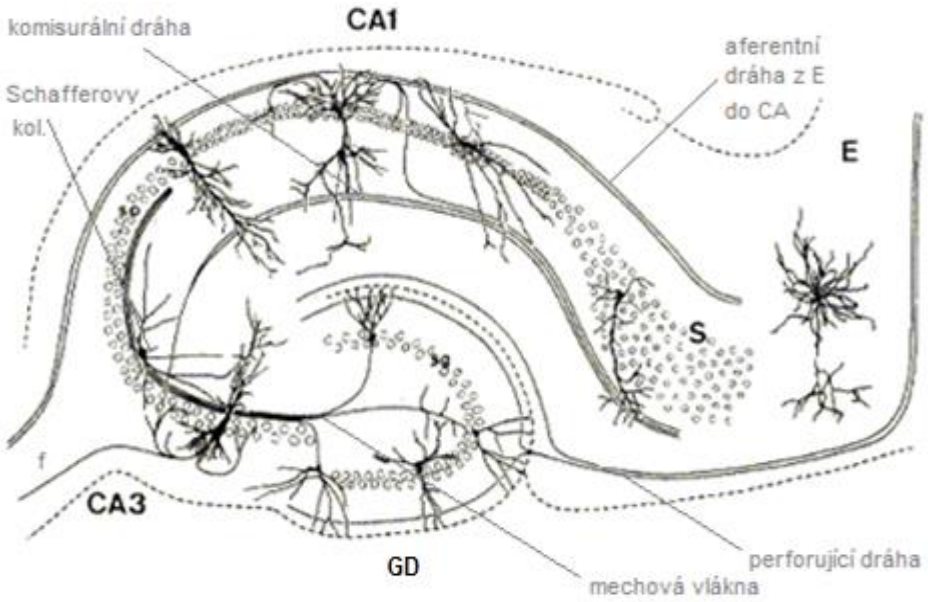
Paměť a její poruchy

Schopnost přijímat, třídit a ukládat informace z okolního prostředí k pozdějšímu využití, je vlastní řadě živých organismů včetně člověka. Poškození této schopnosti vede k zásadnímu ztížení života a může mít i fatální následky. Poruchy paměti provází řadu závažných neuropsychiatrických onemocnění zahrnující různé formy demence či rozvoj psychotických stavů (Přikryl, 2010). Paměť můžeme rozdělit do jednotlivých kategorií na základě jejího vybavování na deklarativní (explicitní) a nedeklarativní (implicitní) a dle jejího trvání na krátkodobou a dlouhodobou (Atkinson a Shiffrin, 1968). Deklarativní paměť umožňuje vědomé vyvolání a vybavení si uložené informace, kterou lze v případě člověka

slovně vyjádřit (autobiografické informace, události, fakta a znalosti včetně prostorové paměti). Naproti tomu nedeklarativní paměť obsahuje tzv. senzomotorické dovednosti, jejichž vybavení často probíhá lépe mimovolně a bez cíleného soustředění (chůze, schopnost jízdy na kole, plavání, ale také čtení zrcadlově převráceného písma aj. (Rusina, 2004). Dle délky trvání se jedná o paměť pracovní (operační) – umožňující udržení informací po dobu řádově několika sekund, krátkodobou, trvající v řádu minut až hodin (v této periodě se informace buď upevní - konsoliduje, nebo vymizí) a dlouhodobou, udržující informace v horizontu několika hodin až desítky let (Willingham a kol., 1997). Studium paměti, potažmo funkcí jednotlivých neuronálních struktur zodpovídajících za formování a uchování paměťové stopy, umožňuje řada technik zahrnující invazivní (chirurgický zákrok, farmakologická inaktivace) i neinvazivní postupy spočívající v zobrazování neuronální aktivity (fMRI, PET, EEG). Nejznámějším klinickým případem, jenž poukázal na neuroanatomickou lokalizaci jednotlivých typů paměti, je studie týkající se pacienta H. M., jemuž byly oboustranně chirurgicky odstraněny části mediálních temporálních laloků včetně amygdaly a hipokampu v rámci léčby farmakorezistentní epilepsie. Následkem tohoto zákroku byla těžká doživotní anterográdní amnézie. Paměť pro dávné události zůstala zachována poměrně dobře. Implicitní paměť pacienta zůstala zcela zachována. Tato studie odhalila neuronální substrát formování deklarativních paměťových stop v oblasti hipokampální formace (Scoville a Milner, 1957; Squire, 2004). Bylo vyvinuto mnoho testů s rozdílnou kognitivní náročností za účelem testování paměti a jejího poškození u člověka. Mnohdy umožňují zachytit počátek onemocnění a ulehčují tak pozdější diagnostiku i léčbu (Laczó a kol., 2010; Vlček a Laczó, 2014).

Hipokampus

Hipokampus je součástí limbického systému – fylogeneticky staré, morfologicky a funkčně odlišitelné oblasti koncového mozku zahrnující párové korové a podkorové struktury jako jsou cingulum, čichový lalok, amygdala, fornix, mamilární tělesa a mediodorzální a anteriorní talamická jádra (Roxo a kol., 2011). Jednotlivé struktury limbického systému jsou vzájemně funkčně propojeny řadou neuronálních spojení. Mezi nejvýznamnější patří Papezův okruh tvořený projekcí z hipokampu a subikula skrze fornix do mamilárních těles, dále mamilothalamickým traktem do anteriorních jáder talamu a cingula a dále přes enthorinální kůru zpět do hipokampální formace a subikula (Papez, 1937). V rámci Papezova okruhu lze vyčlenit tzv. trisynaptickou smyčku, která je vnitřním zapojením hipokampální formace (Obr1).



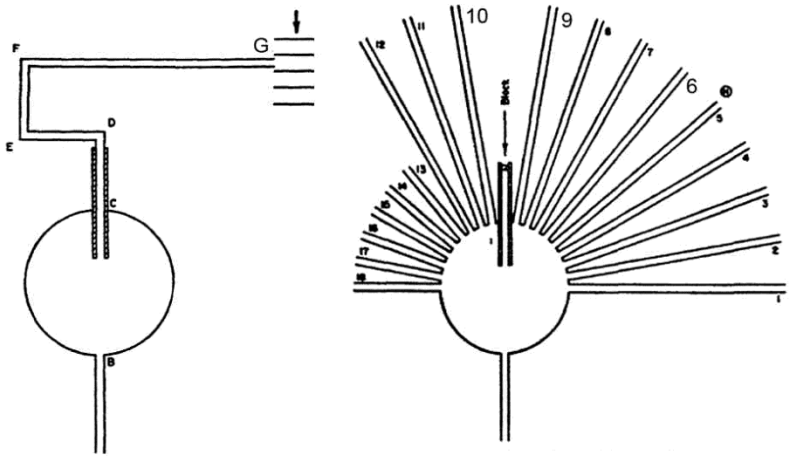
Obrázek 1: Hipokampální formace člověka a funkční zapojení jednotlivých struktur. Perforující dráha vede z entorhinální kůry (E) do oblasti gyrus dentatus (GD). Z granulárních neuronů v GD projikují mechová vlákna do pyramidálních buněk oblasti CA3 hipokampu. Odtud vycházejí Schafferovy kolaterály do oblasti CA1.a také eferentní dráha do fimbrie (f). Z pyramidálních buněk CA1 vycházejí komisurální dráhy do subikula (S).

Hipokampus je lokalizován bilaterálně v mediální oblasti temporálního laloku a je dále členěn na základě buněčných a morfologických vlastností v jednotlivých oblastech na několik

samostatných útvarů: *cornu Ammonis* (CA; zahrnuje podoblasti CA1 - CA4), gyrus dentatus (GD) a subikulum (Hrabětová a Rokyta, 1998). Hipokampus potkana zpravidla rozdělujeme na dorzální a ventrální na základě výsledků anatomických, molekulárních i behaviorálních studií, které ukázaly, že zatímco dorzální oblast hipokampu odpovídá za kognitivní funkce, ventrální hipokampus se účastní především zpracování emocí (Bannerman, 2005) V rámci jednotlivých struktur hipokampu lze rozlišit několik rozdílných typů buněk. Hlavními neuronálními typy jsou pyramidové buňky v CA1-4 a granulární buňky v GD. Aferentní vstup přichází perforující drahou z 2. vrstvy entorinální kůry na dendrity granulárních buněk GD a zároveň též k dendritům pyramidových neuronů v CA3. Axony granulárních neuronů, tzv. mechová vlákna tvoří synapse na dendritech neuronů v CA3 a CA4 (hilu). Pyramidové neurony v CA3 vytvářejí typické rekurentní kolaterály k dalším CA3 neuronům a Schafferovy kolaterály vedoucí signály z CA3 do CA1. Odtud se vzruchy dále šíří do subikula a zpět do entorinální kůry. Existuje také přímá temporoammonická dráha z 3. vrstvy entorinální kůry do CA1 (Tamminga a kol., 2010). Vlastní hipokampus je členěn na několik vrstev, přičemž pyramidální vrstvy obsahují množství Vedle glutamatergních excitačních neuronů obsahuje hipokampus také řadu GABAergních inhibičních interneuronů. Rekurentní kolaterály v CA3 vytvářejí autoasociační neuronální síť protože největší část vstupu pochází od dalších CA3 neuronů. Rozsáhlé vnitřní propojení této struktury umožňuje doplňování vzorců („pattern completion“) účastné při formování deklarativních paměťových stop (McClelland a kol, 1995). Jedná se o schopnost vybavení celých reprezentací na základě neúplných informací. Tento fakt dokládá studie provedena na myších, kterým byly specificky poškozeny pyramidální buňky v CA3 oblasti. Tato zvířata vykazovala narušenou schopnost integrace různých informací (Tamminga a kol, 2010). GD naproti tomu umožňuje separaci

vzorců („pattern separation“) a tím i rozlišování podobných, avšak nikoli stejných zážitků a vytváření jejich oddělených neuronálních reprezentací (O’Reilly a McClelland, 1994, Rolls a Treves, 1998; Gilbert a spol. 2001). Tyto antagonistické funkce jsou v CA3 v dynamické rovnováze (Guzowski a spol. 2004). Narušení glutamatergní neurotransmise v GD může tedy způsobit "hyperasociativní" stav CA3, který může mít za následek vytváření neexistujících asociací, vzpomínek a rozvoj psychotických symptomů (Leutgeb a kol, 2007; Tamminga a kol, 2010). Oblast CA1 vytváří hlavní výstup hipokampu a je tedy kritická pro formování dlouhodobé paměti. Její oboustranné odstranění vede k rosáhlé ztrátě paměti (Zola-Morgan a kol., 1986). Během zpracování vstupů z okolního prostředí dochází k přenosu vzruchu z neokortexu do parahipokampální oblasti, odkud informace přechází do entorhinální kůry. Entorhinální kůra projikuje do hipokampu a přes subikulum a entorhinální kůru je signál vysílán zpět do neokortexu (Zola-Morgan a Squire, 1993). Tento obvod hraje zásadní roli při vytváření a konsolidaci (ukládání) dlouhodobých deklarativních paměťových stop. Hipokampus specificky podílí též na ukládání i uchovávání prostorových informací. Pyramidální neurony (place cells) v CA1 a CA3 hipokampu vykazují prostorově specifickou aktivitu O’Keefe a Dostrovsky (1971) když se zvíře nalézá v určitém místě

experimentální arény („firing field“, FF)“ a představují tak možný substrát kognitivní mapy (O’Keefe a Nadel, 1978). Kognitivní mapa představuje reprezentaci zkušeností umožňující řešení nových, nikdy dříve se nevyskytujících situací. Rozdělení prostorové informace různého původu (např. exteroceptivní vs. idiotetická) kontinuální rotací experimentální arény se projeví narušenou aktivitou jednotlivých place cells (Bureš a kol, 1997b). I další oblasti limbického systému obsahují prostorově specificky aktivní neurony např. mřížkové neurony (grid cells) v entorhinální kůře či neurony směru hlavy (head-direction cells) v anteriorních jádrech talamu a v retrospleniální kůře.



Obrázek 2: Schematické znázornění Tolmanova experimentu dokládající existenci kognitivní mapy.

Synaptická plasticita a NMDA receptor

Posilování účinnosti synaptického přenosu mezi současně aktivními neurony (a naopak zeslabování spojení mezi neurony, které současně aktivní nejsou), tzv. Hebbovská synaptická plasticita, bylo navrženo jako mechanismus ukládání informace a vytváření paměťových stop v mozku (Hebb, 1949) a poprvé bylo ukázáno v GD králíků v anestézii (Bliss a Lømo 1973) a následně také v dalších oblastech mozku jako je CA1 hipokampu, kde

ukázali Debanne a kol. (1998) existenci synaptické plasticity na řezech mozku *in vitro* a dále také ve studiích dlouhodobé potenciace (long-term potentiation, LTP) u bdělých, volně se pohybujících potkanů v oblasti neokortexu a amygdaly (Trepel, 1998; Doyère a kol., 2003). Z hlediska tématu této práce je nejpodstatnější LTP závislá na aktivitě NMDA receptorů (Bliss a Collinridge, 1993). Existují však i typy plasticity umožněné jinými mechanismy (např. Ca^{2+}-permeabilní AMPA receptory či vápníkové kanály řízené napětím či ligandem (Tsien a kol., 1996). O významu synaptické plasticity v procesech učení svědčí i tzv. "okluze", kdy opakovaná tetanizace vede k saturaci LTP a zamezení novému učení, ačkoli tento efekt lze eliminovat behaviorálním pretréninkem. (Moser a kol. 1998; Otnaess a kol. 1999) podobně jako efekt NMDA antagonistů (Morris a kol., 1986). Tato zjištění ukazují na význam fenoménu dlouhodobé potenciace v učení a uchovávání paměťových stop a na roli synaptické plasticity v procesech učení i paměti včetně prostorové navigace (Pašťálková a kol. 2006).

NMDA – dependentní synaptická plasticita

Narušení funkce NMDA receptorů, např. zablokováním vazebných míst agonistů nebo iontového kanálu, vede k poruchám synaptické plasticity (LTP a LTD) a poruchám paměti. Intraventrikulární injekce kompetitivního antagonisty NMDA receptoru (D,L-2-amino-5-fosfonopentanová kyselina, AP5) narušily prostorové učení ve vodním bludišti, avšak neovlivnily vizuální diskriminaci ani vybavování prostorových informací (Morris, 1986). Použitá koncentrace AP5 postačovala pro zablokování LTP, avšak bez vlivu na normální synaptický přenos. Pretrénink bez podání NMDA antagonistů potlačil vliv AP5 na prostorové učení ve vodním bludišti (Bannerman a kol. 1995; Saucier a Cain 1995). Aplikace AP5 však narušila učení v úloze „Matching-to-Place“ kde byla poloha ostrůvku měněna každý den bez ohledu na pretrénink.

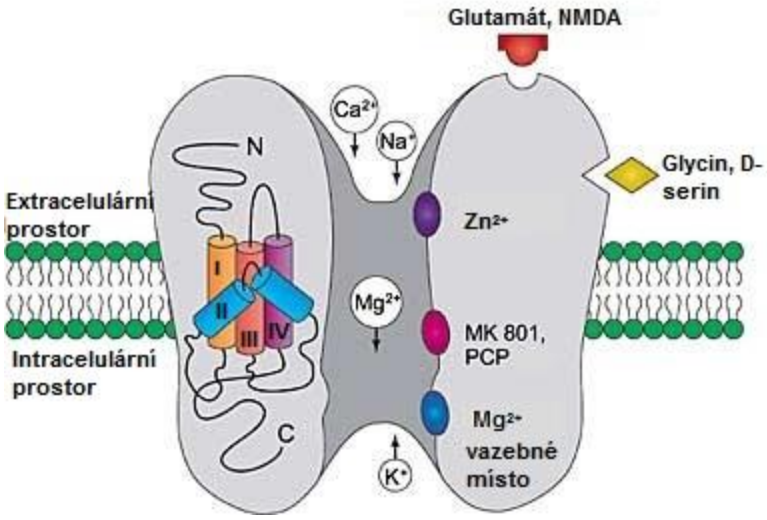
Výsledky ukázaly signifikantně významné, na délce intervalu mezi prvními dvěma plavbami závislé, poškození učení následkem narušení funkce NMDA receptorů. (Steele a Morris 1999). Myši s geneticky narušenou funkcí NMDA receptoru vykazovaly narušení prostorové navigace ke skrytému cíli ve vodním bludišti, což naznačuje jednoznačný deficit prostorové paměti a učení v důsledku nedostatečné aktivity NMDA receptorů a oslabení LTP (Tsien a kol. 1996). Tyto výsledky podpořily představu, že NMDA receptory se podílejí na procesech synaptické plasticity a jsou nezbytné k vytváření přinejmenším některých typů paměti (prostorové učení). Vysvětlení efektu pretréninku nabízí tzv. teorie schémat, podle které může i v kortexu probíhat konsolidace paměti velmi rychle za předpokladu, že existuje již dříve vytvořené schéma – tj. jakási osnova celkové struktury paměťové stopy, do níž mohou být nové informace rychle začleněny. V experimentu ukazujícím existenci takových schémat se potkani učili vytvářet asociace mezi chutí konkrétní potravy a její polohou v aréně. Zvířata s lézemi hipokampu nebyla schopna se tuto úlohu naučit. Jiná zvířata byla trénována před provedením hipokampálních lézí a po osvojení úlohy jim byl prezentován nový typ potravy s umístěním odlišným od předchozího tréninku a následně jim byly provedeny hipokampální léze stejného rozsahu jako v předchozím experimentu v časovém intervalu 24 h od učení se novým podnětům. Nejen, že si lézovaná zvířata úspěšně vybavila původní párové asociace „místo-chuť“, ale pamatovala si i nové asociace, nabyté krátce před operací na základě jediné prezentace. Učení se novým asociacím „místo-chuť“ bylo však po hipokampových lézích stále narušeno, ukazujíce, že ani tato rychlá konsolidace není nezávislá na hipokampu. Z těchto zjištění vyplývá, že tvorba nových paměťových stop závisí na hipokampu, a že ke konsolidaci nových asociací v neokortexu může docházet ve velice krátkém intervalu – do 48 hodin od učení, nejspíše prostřednictvím neokortikálních schémat. Pro rychlé začlenění

nové informace do těchto schémat je hipokampus stále potřebný (Tse a kol., 2007).

Struktura a vlastnosti NMDA receptoru

NMDA receptor (Obr. 1) je ligandem řízený ionotropní glutamatergní receptor podobně jako AMPA a kainátové receptory. Název receptoru je odvozen od jeho vysoce selektivního syntetického agonisty, N-metyl-D-aspartátu. NMDA receptor je tvořen čtyřmi různými proteinovými podjednotkami, jedná se tedy o heterotetramer. NR1 podjednotka, vytvářející osm odlišných izoforem, je vždy přítomná a pro činnost receptorů nezbytná. NR2 podjednotky jsou ve svém složení ještě variabilnější a jejich počet se pohybuje od jedné do tří v jednom receptoru. Nejméně zastoupené jsou NR3 podjednotky, které mohou zaujmout místo jedné NR2 podjednotky. Zatímco NR1 podjednotky se vyskytují v NMDA receptorech v celé CNS, zastoupení jednotlivých podtypů NR2 a NR3 podjednotek je v rozdílných mozkových strukturách odlišné, a to jak z hlediska prostorového uspořádání, tak z vývojového (Javitt 2007; Chen a Lipton 2006). Každou podjednotku tvoří tři transmembránové domény (M1, M3 a M4) a intracelulární pohyblivá smyčka M2, vytvářející pór iontového kanálu. Extracelulární domény S1 a S2 obsahují vazebná místa pro agonisty. V případně NR1 podjednotky se jedná o dvě molekuly glycinu, v případě podjednotek NR2 či NR3 o dvě molekuly glutamátu (Javitt, 2007). Nejdůležitějšími vlastnostmi NMDA receptoru z hlediska synaptické plasticity je jeho propustnost pro Ca^{2+} ionty, jeho napěťová závislost. V klidovém stavu je kanál NMDA receptoru blokován Mg^{2+} ionty. K uvolnění této blokády je třeba nejprve depolarizace membrány prostřednictvím AMPA receptorů. Poté se Mg^{2+} ionty z kanálu uvolňují a umožňují tak tok sodných (Na^{+}), draselných (K^{+}) i vápenatých (Ca^{2+}) iontů kanálem přes membránu. Díky této vlastnosti lze NMDA receptor označit jako „coincindence detector",

tedy detektor současných signálů. Vedle glutamátu vyžaduje NMDA receptor také vazbu glycinu, působícího zde jako koagonista (Hons, 2006). Na NMDA receptoru se nacházejí vazebná místa pro řadu dalších látek, včetně kationtů, polyaminů a neurosteroidů, což zvyšuje farmakologický potenciál tohoto typu receptoru (Dingledine a kol., 1999).



Obrázek 3: **Struktura NMDA receptoru a jeho vybraná vazebná místa**. Levá část znázorňuje stavba podjednotky NMDA receptoru. Iontový kanál je tvořen třemi transmembránovými doménami (I, III a IV) a intramembránovou smyčkou (II). Vpravo jsou zakreslena vazebná místa agonistů (Glu a Gly) a nekompetitivních antagonistů MK-801 a PCP. Dále jsou zde znázorněna vazebná místa pro kationty Zn^{2+} a Mg^{2+}, přičemž Mg^{2+} po obsazení svého vazebného místa uzavírá pór iontového kanálu. (upraveno podle Smith, 2002)

Depolarizace membrány postsynaptického neuronu navozená vysokofrekvenční stimulací umožňuje aktivaci NMDA receptoru a tím i vtok Ca^{2+} iontů do buňky, kde spouštějí řadu intracelulárních signálních kaskád nezbytných pro indukci synaptické plasticity (LTP; Lynch, 2004) Tyto vlastnosti NMDA receptoru – tedy jak ligandová, tak napěťová senzitivita, a zároveň propustnost pro Ca^{2+}, jej předznamenávají k roli v synaptické plasticitě (Kantrowitz a Javitt 2010).

Antagonisté NMDAR

Antagonisty dělíme do několika skupin na základě jejich farmakologických vlastností na kompetitivní, nekompetitivní a unkompetitivní (Hynie, 2001). Kompetitivní antagonisté se váží na vazebné místo agonisty receptoru a jejich účinek závisí na poměru jejich koncentrací. Mezi kompetitivní antagonisty glutamátu na NMDA receptoru patří AP5 (D2-amino-5-fosfopentanoát), AP7 (D-2-amino-7-fosfanoheptanoát) a CPP (kys. 3-(2-karboxypiperazin-4-yl)propyl-1-fosfanová; Dingledine a kol., 1999). Nekompetitivní antagonisté se váží mimo vazebné místo agonisty, jemuž alostericky brání v aktivaci receptoru. Spadají sem látky ze skupiny disociativních anestetik jako ketamin, fencyklidin (PCP), dizolcipin (MK-801) a dextromertofan (Wenke a kol., 1983). Unkompetitivní antagonisté se váží na receptor nejprve aktivovaný agonistou a patří mezi ně např. memantin (Chen a Lipton, 2006). NMDA receptory se uplatňují nejen ve vztahu k synaptické plasticitě a učení, ale hrají roli též při vyvolání psychotomimetických příznaků. Tato skutečnost byla odhalena během 60. let 20. stol., kdy byly prováděny experimenty s fencyklidinem (PCP) a ketaminem. Obě tyto látky způsobují psychotické příznaky klinicky nerozlišitelné od těch nalézaných u pacientů trpících schizofrenií (Javitt, 2007). Tato skutečnost byla podpořena i objevením dalších blokátorů NMDA receptorů. Wong et al. (1986) testovali uměle syntetizovanou látku dizocilpin (MK-801) na řezech mozkové kůry potkanů *in vitro*. Nejen, že odhalili nového antagonistu NMDA receptorů, ale také poukázali na významný výskyt těchto receptorů v hipokampu a kortexu, strukturách úzce souvisejících s pamětí a učením.

Nekompetitivní antagonisté se váží mimo vazebné místo glutamátu, tudíž nemohou být vytěsněni nadbytkem agonisty. Dále se vyznačují pomalou kinetikou odvazování (Golan a kol., 2007). Aplikace subanestetické dávky ketaminu zdravým dobrovolníkům vyvolala symptomy klinicky nerozlišitelné od schizofrenních

pacientů – nedostatečnost a ztráta kontextu řeči (Adler a kol., 1999). Tyto skutečnosti jsou základem využití těchto antagonistů k modelování příznaků schizofrenie na zdravých dobrovolnících i v animálních modelech (Newcomer, Crystal, 2001; Bubeníková-Valešová a kol., 2008b).

Schizofrenie – rozšíření, závažnost, symptomy

Symptomy schizofrenie se nejčastěji poprvé manifestují v období dospívání. Etiologie onemocnění je zatím nejednoznačná, předpokládá se však, že částečně souvisí s procesem přirozeného vývoje nervové soustavy. Jedná se především o nárůst počtu jednotlivých spojení v reakci na zvýšenou aktivitu („experience-dependent proliferation“), proces myelinizace axonů a také snížení počtu synapsí během prořezání („pruning“) a v neposlední řadě také apoptózu. Významnou rolí se na etiologii onemocnění podílí genetické zatížení polygenního charakteru s vysokou mírou dědivosti dosahující 80 %, ale podílejí se na ní významně i faktory prostředí (Tamminga a Holcomb, 2005). K rozvoji onemocnění může vést řada vnějších faktorů: poškození nervové tkáně vlivem teratogenů, hypoxie, psychická traumata, dlouhodobé vystavení stresovému faktoru nebo působení neurotoxických látek (Lieberman a kol. 2001) a ukazuje se i možný vliv infekčních agens (Lipska a kol.).

Schizofrenie má značně heterogenní charakter a vyznačuje se současným výskytem více typů symptomů, často však s dominancí jednoho typu, zároveň ale platí, že nemusí být přítomny všechny typy symptomů (Tamminga a Holcomb, 2005). Závažnost symptomů a jejich zastoupení se u jednotlivých pacientů liší. Výraz „schizofrenie“ má nastínit rozpor mezi emocionální a kognitivně-inteligenční složkou osobnosti (Bleuler, 1950). Rozlišují se obvykle tři základní skupiny symptomů - pozitivní, negativní a kognitivní. Jako pozitivní symptomy se označují projevy vnímání nad běžný stav mysli (halucinace,

přeludy, vytváření bludů a nezvyklých konstrukcí). Nedostatečnost vzhledem k běžnému stavu vědomí projevující se oploštěním emocí, ztrátou sociálních kontaktů a mnohdy i úpadkem motorických funkcí označujeme jako negativní symptomy (Javitt, 2010). Kognitivní symptomy jsou samostatnou kategorií a částečně se překrývají s pozitivními i negativními symptomy. Jejich význam vyzdvihl již Kraepelin ve své rané práci (1919). Navzdory značné heterogenitě onemocnění se kognitivní symptomy vyskytují v některé podobě u všech pacientů, jsou detekovatelné již před manifestaci onemocnění a mají rozhodující dopad na kvalitu života pacienta (Barch, 2005). Zahrnují zejména poruchy učení, narušení pozornosti a koncentrace, dále dochází ke zpomalení rychlosti zpracování získaných informací a také k deficitům pracovní a dlouhodobé paměti (Javitt, 2010; Lazar a kol., 2011), především její epizodické složky (Přikryl, 2010). Schizofrenie je často doprovázena depresivními symptomy, rozpoznatelnými již v počátečních stádiích onemocnění, kdy ještě nedochází k manifestaci pozdějších negativních a pozitivních symptomů (Mulholland a Cooper, 2000). U těchto pacientů je vyšší riziko sebevražedného chování (Bosanac a Castle, 2012), proto je zapotřebí včasná diagnostika a kombinovaná léčba sestávající nejčastěji z podávání atypických antipsychotik a antidepresiv (Češková, 2011).

Schizofrenie se vedle klinického obrazu manifestuje také řadou morfologických a histologických patologických změn (Crow, 1990) především v oblastech mediálního spánkového laloku (MTL), hipokampu a prefrontální kůry (PFC; Jaaro-Peled a kol., 2010). Bilaterální odejmutí mediálního temporálního laloku vede k trvalé anterográdní amnézii deklarativní paměti (Scoville a Millner, 1957; Squire, 2004). Nálezy z posmrtně získaných vzorků schizofrenních pacientů ukazují oboustrannou redukci hipokampu a zvětšení objemu mozkových komor již v časných stadiích onemocnění (Tamminga a kol., 2010). Negativní symptomatologie se pojí s významně redukovanou šedou i bílou mozkovou hmotou. Úbytkem neuronální tkáně jsou nejvíce zasaženy MTL a PFC (Přikryl a Kučerová, 2008), přičemž k nejvýznamnějším úbytkům mozkové hmoty dochází specificky v levém spánkovém laloku (Shenton a kol., 1992)

Hypotézy vzniku schizofrenie

Objev haloperidolu – antagonisty dopaminových (D2) receptorů - a jeho blokujícího účinku, vedl k formování první teorie popisující neurochemický základ schizofrenie – dopaminové hypotézy (Carlsson a Lindquist, 1963). Podle této teorie lze původ symptomů schizofrenie odvodit od zvýšené dopaminergní neurotransmise především v oblasti striata. Lokální zvýšení hladiny dopaminu ve striatu vede také ke změnám hladiny dopaminu v PFC. Léčba schizofrenie se soustředí právě na antagonismus D2 receptorů (Carlsson, 1988; cit. dle Javitt, 2007). Dopaminová hypotéza poměrně dobře vysvětluje rozvoj pozitivních symptomů, ale negativní a kognitivní symptomy jejím prostřednictvím objasnit nelze. Podání typických antipsychotik (antagonistů D2 receptorů, např. haloperidol) vede k odstranění pozitivních symptomů, avšak negativní a kognitivní příznaky na něj reagují pouze málo nebo vůbec (Přikryl a Kučerová 2008). Počátkem 90. let byla navržena nová, glutamátergní teorie,

založená z velké části na psychotomimetických účincích nekompetitivních antagonistů NMDA receptoru (Javitt, 1987). Podle této teorie je primárně narušena glutamátergní neurotransmise prostřednictvím NMDA receptorů a sekundárně dochází též k deregulaci dopaminergní transmise. V souladu s touto představou systémové podání nekompetitivních antagonistů NMDA selektivně aktivuje výlev dopaminu v mPFC potkanů (Moghaddam a kol. 1997). Zatímco účinky NMDA antagonismu na poškození učení se dají vysvětlit vlivem na synaptickou plasticitu na synapsích excitačních projekčních neuronů, psychotomimetický efekt je nejspíše spojen s jejich účinkem na inhibiční interneurony, které také exprimují NMDA receptory (Wong a kol. 1986). Poškozením glutamatergního přenosu na těchto interneuronech dochází paradoxně k disinhibici (tedy k hyperexcitaci) postsynaptických glutamatergních neuronů a tím i ke zvýšenému uvolňování glutamátu (Moghaddam a kol. 1997; Jackson a kol. 2004). Transgenní myši, u nichž byla postnatálně snížena exprese NR1 podjednotek NMDA receptoru specificky v kortiko-limbických GABAergních interneuronech, v dospělosti vykazovaly schizofrenii podobné symptomy zahrnující hyperlokomoci, deficit v sociálních vazbách zvířat včetně péče o potomky a také narušení pracovní a sociální paměti. Delece NR1 podjednotky u dospělých zvířat tyto změny nevyvolala (Belforte a kol., 2010). Studie poukázala na význam NMDAR-zprostředkované neurotransmise na kortikolimbických interneuronech při vzniku schizofrenní symptomatologie. Interakce mezi NMDA receptory a dopaminovým systémem ukazují na možné sjednocení obou těchto hypotéz a jejich společnou roli v etiopatogenezi schizofrenie (Duncan a kol., 1999).

Kognitivní symptomy schizofrenie

Kognitivní symptomy jsou považovány za stěžejní projev schizofrenie od počátku 20. století, kdy byly zaznamenány jako

nejsnáze rozpoznatelné v řeči nemocného člověka (Bleuler, 1950; Kraepelin, 1919). Asarnow a MacCrimmon (1982) ukázali, že kognitivní poruchy se vyskytují po celou dobu průběhu onemocnění a jsou v nějaké formě přítomny u všech pacientů. Kognitivní deficit byl pozorován již během vývoje u dětí, u kterých později došlo k rozvoji onemocnění (Jones, 1997). Deficity se netýkaly jen motorických dovedností, ale především funkcí řečových (McCarley a kol., 1999). Výsledky ukázaly, že zatímco pacienti nevykazují snížení asociací mezi slovy oproti kontrolám, míra propojení slov u nich převažuje nad kontextem. Schizofrenní pacienti nejsou schopni využívat související informace (kontext) při hledání významů cílových slov. Tento deficit se navíc prohlubuje, pokud jsou kontext a cílové slovo vzdáleny v čase. Strandburg a kol. (1997) během jazykových testů měřili neurální aktivitu (EEG). V této studii byla pacientům i zdravým dobrovolníkům promítána vždy dvě slova, která mohla nebo nemusela společně tvořit smysluplné slovní spojení, z nichž řada byla ustálených (idiomy). EEG zdravých dobrovolníků zaznamenala vysokou aktivitu v případě nesmyslných slovních spojení, v případě literárních frází a idiomů aktivita poklesla („priming effect“ – v kontextu prvního slova známého slovního spojení lze druhé snáze doplnit). Naproti tomu schizofrenici vykazovali zvýšenou aktivitu pro všechna slovní spojení, což naznačuje narušení ve vnímání kontextu. Behaviorální výsledky v souladu s elektrofyziologickým měřením ukázaly, že schizofrenní pacienti jsou pomalejší a méně přesní v rozhodování o významu slovních spojení a vliv kontextu prvního slova na vybavení si literárních frází a idiomů je u nich na rozdíl od zdravých jedinců redukován (Hemsley, 2005).

Kognitivní symptomy působí též pacientům nejvíce potíží v každodenním životě, znemožňují jim udržet si práci, rodinu a sociální vazby. Zároveň jsou však nejméně přístupné současné farmakoterapii (Přikryl a Kučerová 2008). Až donedávna se farmakoterapie zaměřovala především na pozitivní symptomy,

léčené pomocí typických antipsychotik, popřípadě negativní symptomy léčené atypickými antipsychotiky, přičemž tento typ léčby pacientům neulevuje od kognitivních symptomů, naopak je často ještě prohlubuje (Barch, 2005). Phillips a Silverstein (2003) shrnuli projevy narušení kognitivních funkcí od neuronálního poškození po funkční a anatomické změny struktur mozku u pacientů trpících schizofrenií a navrhli, že jejich společným jmenovatelem je narušená koordinace paralelních proudů zpracování informace. Tento proces se uplatňuje na více úrovních od jednotlivých neuronů či projekcí po celé struktury. Navzdory pokroku v poznání molekulárních i klinických aspektů kognitivní koordinace dosud chyběl spolehlivý behaviorální model, který by úspěšně reprezentoval specifický deficit v kognitivní koordinaci a umožnil tak další výzkum v této oblasti.

Kognitivní koordinace

Živé organismy jsou vystaveny záplavě podnětů ze svého okolí a paralelní příjem a zpracování informací je proto základní vlastností nervové soustavy. Z toho vyvstává potřeba koordinace těchto kognitivních procesů organizačně nadřazenou strukturou. Příkladem paralelních procesů je prostorové učení závislé na hipokampu vs. implicitní učení závislé na bazálních gangliích (Packard a McGaugh, 1996). Kompetice mezi těmito procesy je předmětem klinických testů používaných v diagnostice kognitivních poruch jako je Stroopův test (Bench a kol., 1993) nebo Wisconsinský test karet, které vytváří konflikt mezi více významy v závislosti na kontextu. Deficit kognitivní koordinace je typickým projevem onemocnění schizofrenního spektra (Phillips a Silverstein, 2003; Hemsley, 2005). PacientI trpí hyperasociativitou, tedy vytvářením nadbytečných, nesprávných asociací mezi podněty a potížemi s rozlišováním relevantních a irelevantních informací (Ellenbroek a Cools, 1990; Olypher a kol., 2006). Projevem kognitivní koordinaci je i schopnost třídit informace a

zařadit je do smysluplných kategorií v daném kontextu (Fenton a kol., 2009).

Animální modely schizofrenie

Modely schizofrenie lze rozdělit na základě způsobu jejich navození na genetické, neurovývojové a farmakologické (Tamminga a Holcommb, 2005).

Nejznámějším genetický model je odvozen od genu DISC-1 (disrupted in schizophrenia-1), jehož porucha se však vyskytuje jen u části pacientů. Další genetické modely vycházejí z funkčního poškození NMDAR prostřednictvím mutací vedoucích ke snížení exprese některé z podjednotek tohoto receptoru. U myší s KO podjednotkou NR2A byla pozorována hyperlokomoce v novém prostředí, poškození prostorové orientace v MWM a také narušené asociativní učení ve strachovém podmiňování (Bubeníková-Valešová a kol., 2008b)

Další kategorie modelů je založena na neurovývojové povaze vzniku onemocnění. Mezi tyto modely patří neonatální léze ventrálního hipokampu (NVHL), neonatální NMDAR inhibice a také infekční modely. Neurovývojový model vychází z inhibice NMDAR prostřednictvím podání jejich antagonistů jako je PCP nebo MK-801. U 7denních mláďat potkanů byla již 1 den po i.p. aplikaci MK-801 (0,50 mg/kg a 1,00 mg/kg), zjištěna zvýšená neuronální apoptóza (Ikonomidou a kol (1999). Nárust apoptózy v rané fázi vývoje CNS může vyústit naopak ve snížení řízené buněčné smrti v dospělém mozku. Tento fenomén byl pozorován u pacientů s chronickým průběhem onemocnění (Jarskog, 2006). V souladu s neurovývojovou hypotézou, se podání antagonistů NMDAR v rané fázi vývoje, projevuje významnými změnami chování těchto zvířat v dospělém věku. Mezi hlavní projevy schizofrenii-podobného chování patří zvýšená lokomoční aktivita, narušení kognitivních funkcí zahrnující zpracovávání informací, pracovní paměť a pozornost a také omezení sociálního chování

(Lipska a Weinberger, 2000) Nakažení prvokem *Toxoplasma gondii* v dětském věku může vést k rozvoji závažné formy schizofrenie v dospělosti (Horáček a kol., 2012).

Farmakologický model

K navození schizofrenii-podobného chování se nejčastěji využívá systémové podání antagonistů NMDAR dospělým jedincům (Bubeníková-Valešová, 2008) v souladu s glutamatergní hypotézou (Carlsson a kol, 2001). Akutní psychotomimetické účinky byly u člověka poprvé popsány po podání fencyklidinu (PCP; Luby a kol., 1959). Jedná se o látku ze skupiny disociativních anestetik, od jejího používání ale bylo upuštěno vzhledem k množství vedlejších příznaků včetně rozvoje závislosti (Baldridge a Bessen, 1990). Další látka, ketamin, byl podobně dizocilpin (MK-801) původně vyvinut jako neuroprotektivum (Olney et al., 1989). Podle délky podávání lze farmakologické modely rozdělit do několika kategorií – akutní, subchronické a chronické. Akutní model spočívá v subkutánním (s.c.) či i.p. podání látky v krátkém čase před zahájením testování – tj. ihned nebo ~ 30 min před behaviorálním testováním. Psychotomimetické účinky nastupující již záhy po aplikaci, se projevují zvýšenou lokomoční aktivitou, která je nejčastěji popisovanou změnou v chování zvířat, přičemž míra hyperlokomoce je dávkově závislá (Zajacowski a kol., 2003; Stuchlik a kol., 2004b, Vales a kol., 2006). Psychotomimetické účinky MK-801 se dále manifestují kognitivními poruchami jako je deficit učení či paměti.

Behaviorální modely kognitivní koordinace

Testování kognitivních symptomů v animálních modelech schizofrenie naráží na nedostatek vhodných behaviorálních modelů. Většina laboratorních kognitivních testů probíhá ve statických podmínkách, případně v podmínkách jednorázově změněných, což však neodpovídá dynamické povaze reálného

světa. Příkladem takových úloh je radiální bludiště testující pracovní a referenční paměť (Olton a Samuelson 1976), tříramenné bludiště (Y), testující rozlišovací schopnosti (Stuchlík, 2003) či bludiště Barnesové testující prostorovou paměť a integraci dráhy (Barnes, 1979). Na pomezí stojí Morrisovo vodní bludiště („Morris Water Maze“ - MWM; Morris, 1981), kde se ve variantě DMP („delayed matching-to-place“) opakovaně mění poloha cíle (Steele a Morris, 1999). Právě tato úloha vedla k vývoji celé řady dalších behaviorálních testů. Jedním z nich je i prostorové vyhýbání na plynule rotující aréna (Carouselu).

Prostorové vyhýbání na rotující aréně (Carouselu)

Tato úloha je modelem dynamického, stále se měnícího prostředí reálného světa. Zvířata pohybující se na po kruhové, rotující aréně mají za úkol se vyhýbat neviditelnému místu definovanému v rámci stacionární místnosti. Pokud do něj vstoupí, dostanou malou elektrickou ranku, která je motivuje místo opustit. V této úloze tedy musí potkani jednak navigovat pomocí vzdálených orientačních bodů (alotetická navigace) a zároveň ignorovat informace vázané k povrchu arény, které jsou vůči řešení úlohy irrelevantní, jako je idiotetická navigace založená na propriorecepci a vestibulárních signálech a také navigace pomocí lokálních orientačních bodů na povrchu arény (Stuchlík 2003). Rotace arény uvádí v nesoulad informace z disociovaných referenčních rámců arény a místnosti, čímž nutí zvíře rozlišovat mezi informace z těchto zdrojů a vybírat pouze ty relevantní k řešení úlohy (Kubík a Fenton, 2005). Schopnost řešit tuto úlohu je silně závislá na hipokampu tak, že i jednostranná inaktivace hipokampu injekcí TTX zcela znemožní vyhýbání (Cimadevilla a kol., 2000). Učení není narušeno na stabilní aréně, kde nejsou prostorové rámce arény a místnosti disociovány a všechny prostorové značky mohou sloužit vyhýbání, ani při vyhýbání definované v rámci arény ve tmě. Tyto výsledky

ukazují, že prostorové vyhýbání na rotující aréně závisí na kognitivní koordinaci (Wesierska a kol., 2005).

Obrázek 4: Prostorové vyhýbání na Carouselu (zleva): Na stabilní aréně nedochází ke disociaci prostorových informací. Znázornění rotující arény v neosvětlené místnosti, přičemž zvíře využívá pouze informaci z povrchu arény a idiotickou navigaci. Povrch arény může být skryt mělkou vodou, zvíře používá idiotetickou a alotetickou navigaci. Na suché rotující aréně dochází ke konfliktu prostorových rámců. (upraveno podle Wesierska a kol., 2005).

Jsou-li značky na povrchu arény překryty mělkou vodou, dokáží se zvířata vyhýbat místu naučenému před inaktivací, ale nejsou schopna se naučit vyhýbat nově definovanému místu. Oproti tomu ve vodním bludišti jsou tato zvířata schopna se naučit navigovat k novému místu, ale navigace k místu naučenému před inaktivací je narušená. Vysvětlení tohoto rozporu spočívá v tom, že zatímco MWM klade největší nároky na schopnost přesné navigace k malému cíli na velké ploše, prostorové vyhýbání na rotující aréně závisí především na oddělení reprezentací stacionární místnosti a rotující arény a tyto dvě funkce hipokampu jsou odlišně postiženy inaktivací (Kubík a Fenton 2005). Stuchlík a kol. (2004) porovnávali vliv nekompetitivního antagonisty NMDA receptoru MK-801 ve dvou dávkách (0,1 a 0,2 mg/kg) na prostorové vyhýbání na Carouselu a na navigaci v MWM. Zatímco vyhýbání na rotující aréně narušila až vyšší dávka, v MWM byla schopnost nalézt ostrůvek narušena již při podání dávky nižší. Výsledky ukázaly odlišnou závislost těchto úloh na funkcích NMDA receptorů. Valeš a kol. (2006) porovnávali účinky MK-801 (0,1 a 0,2 mg / kg) u dvou kmenů laboratorních potkanů - Long-Evans a Wistar. Nižší dávka MK-801 narušila vyhýbání místu u kmene

Wistar, avšak jejich schopnost nalézt ostrůvek v MWM neovlivnila. U potkanů Long Evans tato dávka neovlivnila výkon, ale vyšší dávka způsobila schizofrenii podobné chování. Další studie využila animální model schizofrenie vyvolaný podáním MK-801 k testování látek risperidonu (antagonista serotoninových 5HT2A/2C receptorů), haloperidolu (antagonista dopaminových D2 receptorů) a ritaserinu (antagonista obou výše zmíněných typů receptorů, atypické antipsychotikum). Kognitivní deficit na vyvolaný MK-801 na rotující aréně, byl redukován risperidonem i ritaserinem, nikoli však haloperidolem. Risperidon a haloperidol podané intaktním zvířatům vyvolaly kognitivní deficit v této úloze, ale ritaserin tyto účinky neměl. Studie prokázala účinnost atypického antipsychotika ritaserinu v terapii schizofrenii-podobného chování (Bubeníková-Valešová a kol. 2008a). Společné systémové podání sulpiridu (antagonista D2 receptorů) a propanololu (beta-blokátor) také narušuje vyhýbání na rotující aréně (Prokopová a kol., 2012).

Cíl práce

Otestovat, zda narušení prostorového vyhýbání na Carouselu podáním NMDA antagonisty MK-801 je způsobeno poruchou kognitivní koordinace nebo jiným účinkem NMDA antagonistmu jako např. hyperlokomocí, nespecifickou poruchou učení nebo specifickým poškozením alotetické či idiotetické navigace.

Materiál a metody

Experimentální zvířata a manipulace

Pro účely experimentu bylo použito 109 dospělých (~ 3 měs.) samců laboratorního potkana kmene Long-Evans (hmotnost 300 – 400 g) z chovu FgÚ AV ČR. Potkani byli drženi po dvou v průhledných boxech s neomezeným přístupem k vodě a

omezeným přístupem k potravě s cílem snížit jejich hmotnost na 90 % výchozí hmotnosti (denně váženi). Zvířata byla umístěna ve zvěřinci s 12/12hodinovým světelným cyklem začínajícím v 7:00, zahájení vlastního experimentu předcházela minimálně desetidenní aklimatizace zvířat. Experimenty byly prováděny vždy ve světlé fázi dne. Zvířata byla přivyknuta na experimentátora během pětitidenního handlingu, individuálně označena permanentním fixem u kořene ocasu a do boxů jim byly přidány potravinové kuličky. Před experimentem proběhla desetiminutová habituace zvířat na aréně, kde bylo současně umístěno několik potravinových kuliček. Zvířatům byla vpravena injekční jehla do kožní řasy mezi lopatkami se zatočeným koncem bránícím uvolnění jehly či poranění sloužící k upevnění krokosvorky postroje. Zvířatům byla ip aplikována příslušná látka v určené dávce vždy 30 min před experimentálním sezením. Přehled procedur shrnuje Tabulka 1. Se zvířaty bylo zacházeno v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání a vyhláškou o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat č. 207/2004 Sb, nařízení evropské směrnice 2010/63/EC a NIH.

Tabulka 1

Rozvržení jednolivých fází experimentu

Fáze	**Trvání (dny)**	**Délka sezení (min.)**	**Procedura**	**Poznámky**
Aklimatizace	10	---	*ad libitum*, 12/12 (7:00)	zvěřinec FgÚ
Handling	5	5	vážení a označení	přidání Nesquiku
Habituace	1	10	trénink na aréně	restrikce (90%)
Foraging	4	20	trénink na aréně	i.p. injekce 4. den
Vyhýbání	3	20	trénink na aréně	i.p. injekce denně

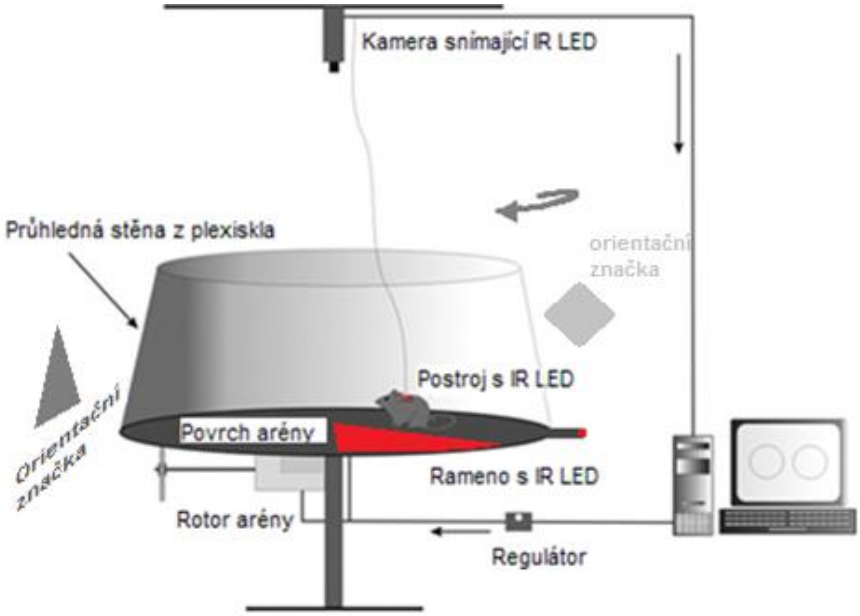
Použité látky

Dizocilpin (MK-801; Sigma-Aldrich) byl rozpuštěn ve sterilním fyziologickém roztoku (B Braun) v dávce 0,10 mg/kg a 0,15 mg/kg. Látka byla zvířatům aplikována intraperitoneálně (*i.p.*) vždy 30 min před zahájením experimentálního sezení. Kontrolní zvířata dostala fyziologický roztok (fyz) ve stejném objemu jako experimentální skupina (1 ml/ kg).

Carousel

Aparatura Carousel tvoří vyvýšená, hladká, kovová aréna (ø 82 cm) s jednotným povrchem, po obvodu opatřena průhlednou zástěnou z plexiskla, která znemožňuje zvířatům únik z arény. K vnějšímu obvodu arény je připevněno rameno s vestavěnou infračervenou LED-diodou, umožňující snímání polohy arény („arena frame“). Rotaci arény zajišťuje rotor umístěný pod povrchem arény. V uvedených experimentech byla rychlost rotace 1 rpm po směru hodinových ručiček a zvířata byla umísťována na arénu v konstantní výchozí pozici. Potkanům byl navléknut speciální postroj opatřený infračervenou LED-diodou napájenou přívodním kabelem, kterým byla umožněna distribuce elektrického proudu uzavřeným obvodem s konstantním proudem. Poloha obou IR LED byla zaznamenávána trackovacím systémem (iTrack, Biosignal Group, Inc., New York, USA) pomocí IR kamery umístěné na stropě experimentální mistnosti nad arénou. Trackovací systém také zajišťoval distribuci elektrického šoku při vstupu do vymezeného sektoru a ukládal data pro pozdější zpracování. Pokud zvíře vstoupilo do vymezeného místa, obdrželo slabou elektrickou ranku (50 Hz, 0,5 – 0,7 mA; délka trvání: 0,5 s). Nad arénou bylo umístěno krmítko umožňující distribuci potravinových kuliček (Nesquik) s regulovanou frekvencí. V těchto experimentech byla frekvence padání kuliček asi 3 kuličky za minutu. Experimentální místnost byla osvětlena nepřímým

osvětlením ze 40 W žárovky.

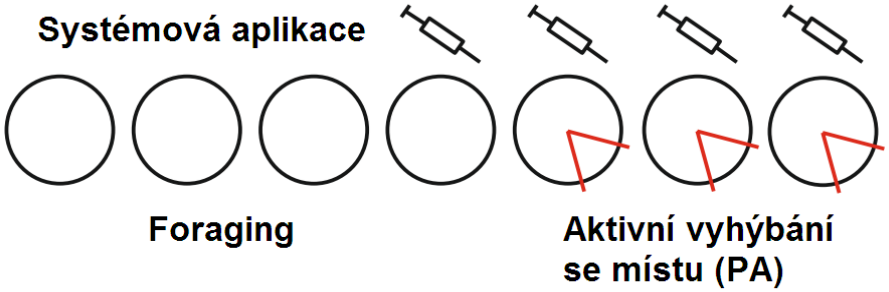


Obrázek 5: Schematické znázornění zapojení aparatury. Potkan má za úkol vyhýbat se zóně s šokem (vyznačená červeně), která je definovaná vůči místnosti, kde aréna rotuje (šedá šipka). Šedé geometrické útvary znázorňují orientační značky umístěné po stěnách experimentální místnosti. Potkan ke zdárnému řešení úlohy musí oddělovat informace z arény a místnosti a orientovat se pouze pomocí referenčního rámce místnosti. Upraveno podle Telenský a kol., 2011).

Uspořádání experimentu

Foraging

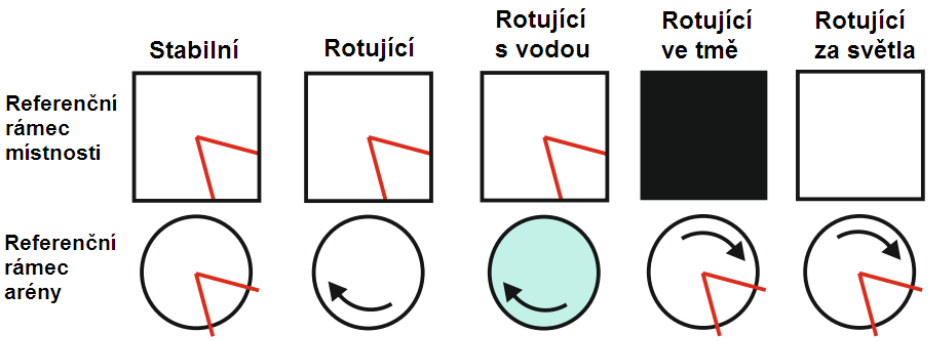
Během foragingu dochází k distribuci potravních kuliček na povrch arény za účelem motivovat zvíře k pohybu po celé ploše arény a zabránit možnému rozvoji pasivní strategie vyhýbání. Sezení trvala vždy 20 min po dobu 4 dní. Podmínky (rotace, světlo aj.) během foragingu byly odpovídaly podmínkám v následujícím tréninku vyhýbání. Na základě analýzy lokomoční aktivity během foragingu byla zvířata rozdělena do skupin (MK-801 a fyz) a 4. den foragingu obdržela 30 min před sezením *i.p*. injekci (Obr. 6).



Obrázek 6: Schematické znázornění časového průběhu experimentu. Každý piktogram symbolizuje jeden den experimentu – tj. foragingu nebo tréninku vyhýbání na aréně (PA). Experimentální sezení trvalo vždy 20 min. Poslední den foragingu byla zvířata injikována 30 min před sezením. Upraveno podle Kubík a kol., 2014.

Vyhýbání se místu

Trénink vyhýbání místu spočívá v naučení se vyhýbat vymezenému sektoru na aréně, přičemž se zvíře učí lokalizovat tento sektor prostřednictvím orientačních bodů z okolního prostředí, idioteze a dalších typů navigace. Sektor může být definován v referenčním rámci stacionární místnosti nebo rotující arény. Vždy 30 min před zahájením sezení byla zvířatům podána ip. dávka MK-801 či fyziologického roztoku dle jejich aktuální hmotnosti. Jednotlivá sezení trvala 20 min. Sektor byl definován jako kruhová výseč o šíři 60° probíhající od středu až po okraj arény. Pokud zvíře vstoupilo do sektoru a setrvalo v něm minimálně po dobu 0,5 s, obdrželo slabou elektrickou ranku, která se opakovala v intervalu 1,5 s do opuštění sektoru. Jako další vstup byl evidován takový, který následoval minimálně 1,5 s po předchozím opuštění sektoru. Síla elektrické ranky byla individuálně regulována v rozmezí 0.4 – 0.7 mA tak, aby vyvolala únikovou odpověď, avšak nezpůsobila freezing (projev naučené bezmoci). Počet vstupů i jednotlivých elektrických ranek byl zaznamenán trackovacím systémem. Vedle vyhýbání se stacionárnímu místu na rotující aréně byla zvířata trénována také na stabilní aréně, na rotující aréně s povrchem krytým mělkou vodou, a také ve vyhýbání se místu definovanému v rámci arény ve tmě a za světla (Obr. 7).



Obrázek 7 Modifikace úlohy vyhýbání se místu. Znázornění, který typ informací umožňuje v dané variantě zvířeti lokalizovat polohu sektoru (jeho umístění je vyznačeno červeně). Na stabilní aréně jsou relevantní informace z obou RF. Na rotující aréně dochází k rozporu mezi informacemi z RF a AF, požadavek na KK je vysoký. Mělká voda skrývá pachové značky, avšak podstatná informace z AF zůstává zachována. Požadavek na KK je nízký během učení na rotující aréně ve tmě, je zde totiž přítomna pouze informace z AF. Naopak na rotující aréně se sektorem umístěným v AF dochází k interferenci informací z obou rámců, požadavek na KK je vysoký. Upraveno podle Kubík a kol., 2014.

Experimentální design

V experimentu bylo trénováno 109 zvířat. Podrobný rozpis variant a počty zvířat v jednotlivých skupinách znázorňuje Tabulka 2. Zvířata byla trénována k vyhýbání v rámci místnosti na stabilní či rotující aréně a aréně naplněné mělkou vodou a k vyhýbání v rámci arény za tmy a za světla. Nižší dávka MK-801 (0,10 mg/kg) se ukázala jako nedostačující k vyvolání psychotomimetických účinků, proto byla v dalších modifikacích použita pouze vyšší dávka MK-801 (0,15 mg/kg).

Tabulka 2:

Počty zvířat v jednotlivých variantách vyhýbání

Varianta	N	Kontrola	MK-801 0,15	MK-801 0,10
stabilní v místnosti	31	16	7	8
rotující v místnosti	29	15	7	7
rotující s vodou v místnosti	16	8	8	---
ve tmě na aréně	12	6	6	---
za světla na aréně	16	8	8	---

Analýza a statistické vyhodnocení dat

K vyhodnocení dat byl použit statistický SW Track Analysis (Biosignal Group, Inc., NY). Sledované parametry: celkový počet vstupů (E), maximální čas vyhýbání (MaxT), procento času stráveného v sektoru (pTime), celková dráha (D), jež byla vyhodnocena za účelem zhodnotit míru lokomoční aktivity zvířete. Vliv zvýšené lokomoce na počet vstupů do sektoru byl vyjádřen přepočtem počtu vstupů/celkovou dráhu ušlou zvířetem (ED). Pro ilustraci rozdílů citlivosti k šoku je uveden také parametr počtu šoků na jeden vstup. V experimentech na rotující aréně byla aktivní lokomoce zvířete určena ve virtuálním rámci arény – tzn. bez vlivu rotace – trackovacím systémem prostřednictvím záznamu z IR LED-diody umístěné na vnějším okraji arény. Možný vliv rotace by mohl narušit přímé srovnání, proto byl účinek MK-801 porovnáván vždy ke kontrole v rámci stejných podmínek. Efekt MK-801 byl hodnocen pomocí dvoucestné ANOVY s opakovanými měřeními a Newmanův-Keulsovým post hoc testem. Z technických důvodů (poškození kabelu) byl vyloučen jeden potkan, na základě Dixonova Q-testu odlehlých hodnot na 99% hladině významnosti byli vyloučeni čtyři další potkani.

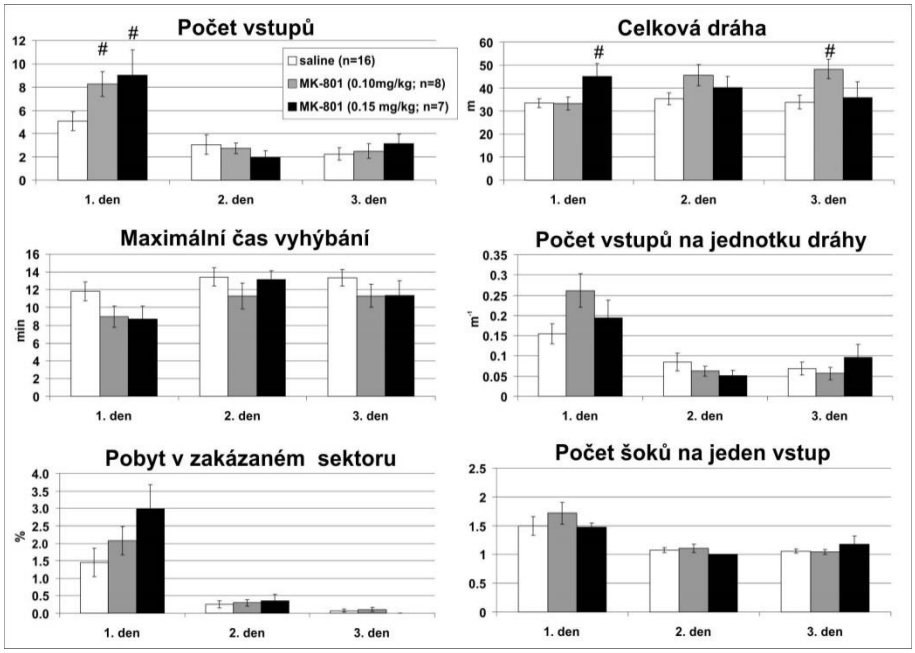
Výsledky

Nejprve byl porovnán vliv dvou rozdílných dávek MK-801 na prostorové vyhýbání v referenčním rámci místnosti na stabilní a rotující aréně.

Stabilní aréna

V této variantě nedochází k disociaci referenčních rámců arény a místnosti, všechny orientační značky jsou ve vzájemné shodě a zvíře tak může využívat k vyhýbání informace z arény i místnosti. Požadavek na schopnost kognitivní koordinace je minimální. Žádný ze sledovaných parametrů pro poškození vlivem MK-801 nebyl signifikantní, avšak projevily se signifikantní interakce

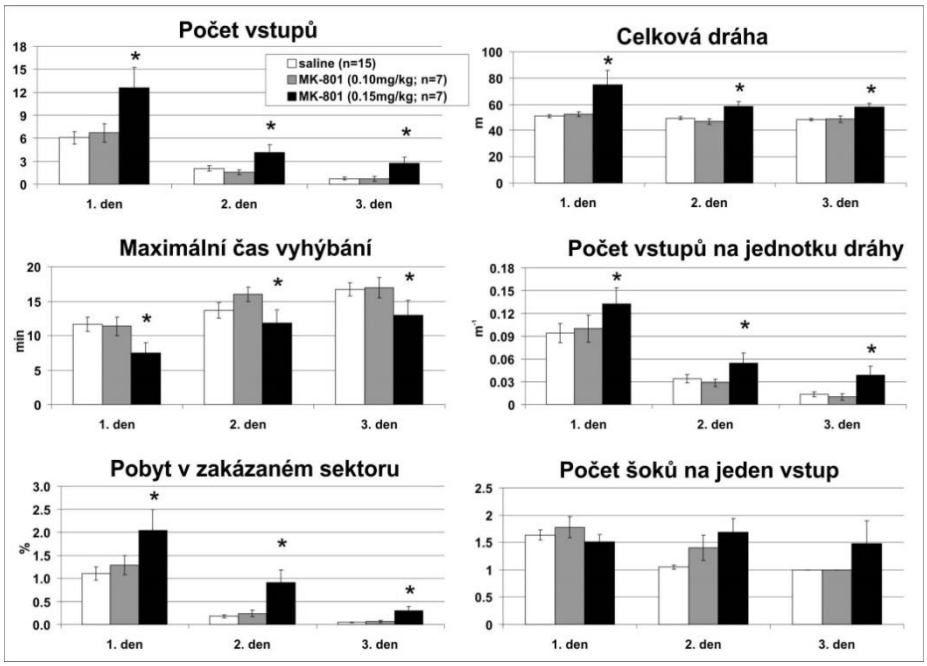
v následujících parametrech: (E: $F_{4, 56} = 4.64$, $p < 0.005$), (ED: $F_{4, 56} = 5.10$, $p < 0.005$), (D: $F_{4, 56} = 7.23$, $p < 10^{-4}$). Tento přechodný deficit se objevil během prvního dne učení u nižší (E: $p = 0.025$; ED: $p = 0.023$) i vyšší dávky MK-801 (E: $p = 0.017$). Efekt učení v jednotlivých dnech byl prokázán jako vysoce signifikantní (E: $F_{2, 56} = 49.4$, $p < 10^{-6}$; MaxT: $F_{2, 56} = 6.26$, $p < 0.005$; pTime: $F_{2, 56} = 47.1$, $p < 10^{-6}$; ED: $F_{2, 56} = 52.6$, $p < 10^{-6}$), což svědčí o výrazném učení v průběhu tréninku u všech zvířat. Křivka učení byla u kontrolní skupiny poměrně „rovná“, zvláště v případě parametru MaxT. Abychom ukázali, zda tento efekt vzniknul v důsledku rychlého (překotného) učení během prvního dne, porovnali jsme vyhýbání během první a druhé poloviny tohoto sezení. Dvojcestná ANOVA s opakovaným měřením ukázala výrazné zlepšení během tohoto prvního sezení (E: $F_{1, 28} = 55.4$, $p < 10^{6}$; MaxT: $F_{1, 28} = 33.1$, $p < 10^{-5}$; ED: $F_{1, 28} = 12.2$, $p < 0.005$; pTime: $F_{1, 28} = 46.2$, $p < 10^{-6}$).



Obrázek 8 Vyhýbání na stabilní aréně: všechny orientační značky mohou být využity k prostorovému vyhýbání a úloha nevyžaduje koordinaci informací z různých prostorových rámců. První den vyhýbání byl přechodně zvýšen počet vstupů u obou dávek MK-801. U skupiny s vyšší dávkou byl tento efekt spojen s hyperlokomocí. Signifikantní interakce je označena #.

Rotující aréna

V této modifikaci jsou přítomny informace z obou referenčních rámců ve stejné míře, avšak pouze informace z místnosti vedou zvíře ke zdárnému řešení úlohy. Tato úloha kladla vysoké požadavky na schopnost kognitivní koordinace. Statistika ukázala výrazný deficit ve všech sledovaných parametrech (E: $F_{2, 26} = 10.4$, $p < 0.0005$; MaxT: $F_{2, 26} = 5.76$, $p<0.01$;pTime:$F_{2,26} = 11.5$, $p < 0.0005$; ED: $F_{2, 26} = 4.26$, $p = 0.025$), dále došlo k výraznému zvýšení lokomoce (D: $F_{2, 26} = 10.3$, $p > 0.001$) po podání vyšší (E: $p < 0.005$; MaxT: $p = 0.011$; ED: $p = 0.016$; pTime: $p < 0.001$; D: $p < 0.005$), avšak nikoli nižší dávky MK-801 (všechna $p > 0.5$) v porovnání s kontrolní skupinou. Zvýšený počet vstupů na celkovou dráhu zvířete (ED) ukazuje, že deficit v prostorovém vyhýbání nelze připisovat čistě vlivu hyperlokomoce (Graf 2). Všechna zvířata se mezi jednotlivými dny tréninku učila (E: $F_{2, 52} = 51.8$, $p < 10^{-6}$; MaxT: $F_{2, 52} = 11.6$, $p < 10^{-4}$; pTime: $F_{2, 52} = 56.8$, $p < 10^{-6}$; D: $F_{2, 52} = 7.06$, $p< 0.005$; ED: $F_{2, 52} = 57.9$, $p < 10^{-6}$). Marginálně nesignifikantní interakce mezi podáním MK-801 a dnem učení (E: $F_{4, 52} = 2.32$, $p < 0.069$; D: $F_{4, 52} = 2.54$, $p < 0.051$) ukázala trend směrem k hyperlokomoci a zhoršení vyhýbání po vyšší dávce MK-801 během 1. dne učení. Abychom vyloučili možný vliv rotace na řešení úlohy, porovnali jsme data kontrolních skupin z obou úloh mezi sebou. Nebyl prokázán žádný vliv rotace na schopnost vyhýbání (E: $F_{1, 29} = 0.43$, $p > 0.5$; MaxT:$F_{1, 29} = 1.39$, $p > 0.2$; pTime:$F_{1, 29} = 0.82$, $p > 0.3$), ale výrazný vliv na lokomoci (D: $F_{1, 29} = 37.3$, $p < 10^{-6}$). Protože nižší dávka MK-801 (0.10 mkg/kg) měla minimální vliv na vyhýbání, použili jsme v dalších experimentech pouze vyšší z dávek.

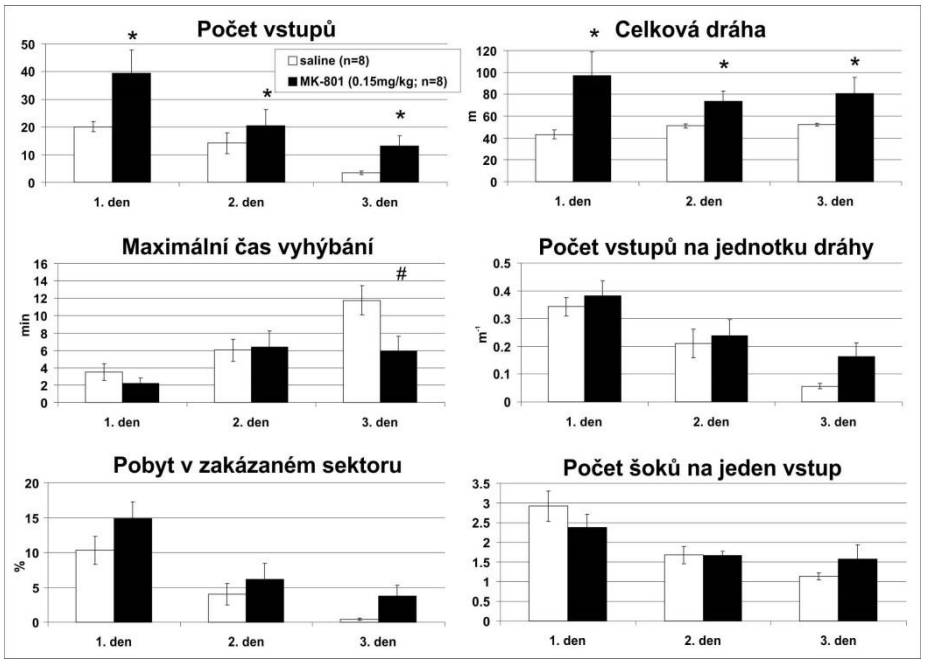


Obrázek 9 Prostorové vyhýbání na rotující aréně: rotací dochází k disociaci prostorových referenčních rámců, úloha vyžaduje koordinaci informací z různých prostorových rámců.

Rotující aréna s mělkou vodou

Voda rozmývá pachové značky na povrchu arény, avšak podstatná část zavádějících informací - prostorové body arény, integrace trasou a idioteze zvířete - zůstává nadále přítomná, požadavek na schopnost kognitivní koordinace je snížen, avšak není zcela odstraněn. U zvířat z experimentální skupiny došlo podobně jako v případě rotující arény k narušení vyhýbání. Počet vstupů do zakázaného sektoru (E) byl zvýšený vlivem MK-801 (E: $F_{1,\ 14} = 7.95$, $p = 0.014$), avšak nedošlo k nárustu počtu vstupů přepočtených na jednotkovou vzdálenost (ED: $F_{1,\ 14} = 1.25$, $p > 0.2$; Graf 3), což svědčí pro efekt hyperlokomoce (D: $F_{1,\ 14} = 11.4$, $p < 0.005$). Vliv MK-801 na další sledované parametry nebyl signifikantní (všechna $p > 0.1$). U všech zvířat byl pozorován výrazný efekt učení v průběhu celého tréninku (E: $F_{2,\ 28} = 10.9$, $p < 0.0005$; MaxT: $F_{2,\ 28} = 16.2$, $p < 10{-}4$; pTime: $F_{2,\ 28} = 30.9$, $p < 10{-}6$; ED: $F_{2,\ 28} = 32.0$, $p < 10{-}6$). Byla prokázána signifikantní interakce mezi podávanou látkou a učením v parametru MaxT ($F_{2,}$

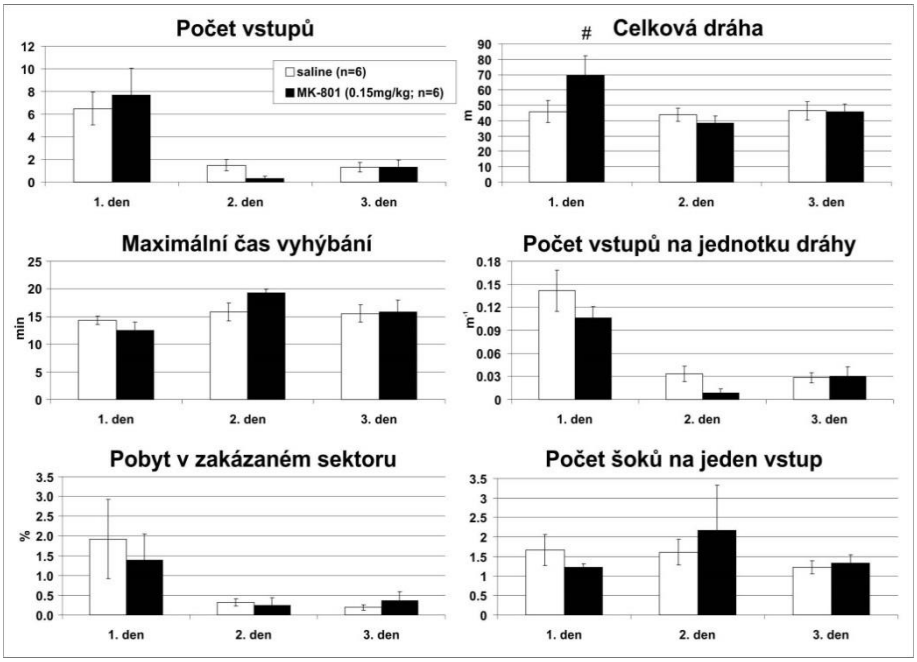
$_{28}$ = 4.61, p < 0.01), což svědčí pro lepší výkon kontrolní skupiny během 3. dne tréninku (p < 0.05).



Obrázek 10 Prostorové vyhýbání na rotující aréně s mělkou vodou: voda smývá pachové značky na povrchu arény, přesto však podstatná část informací na aréně zůstává. Rotací dochází k disociaci prostorových referenčních rámců, úloha proto koordinaci informací z různých prostorových rámců.

Rotující aréna ve tmě

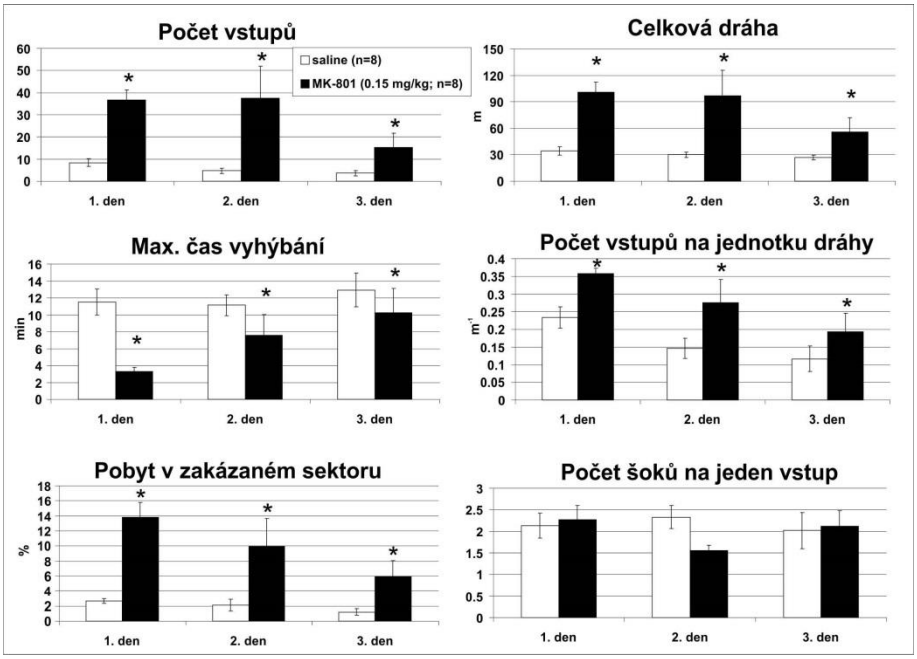
Zatímco eliminovat informace z referenčního rámce arény je téměř nemožné (Stuchlík a kol., 2001), informace z místnosti lze téměř kompletně odstranit zatemněním experimentální místnosti. Za tímto účelem byla zvířata trénována na rotující aréně v neosvětlené místnosti, přičemž zakázaný sektor byl definován v referenčním rámci arény. Požadavek na schopnost kognitivní koordinace byl v důsledku absence vzájemně si odporujících prostorových informací malý. MK-801 sice způsobilo přechodnou hyperlokomoci (D: $F_{2, 20}$ = 4.37, p = 0.027) během prvního dne (p < 0.01), avšak nemělo vliv na žádné další parametry. Všechna zvířata během tréninku projevila výraznou schopnost učení (E: $F_{2, 20}$ = 17.9, p < 10−4;MaxT: $F_{2, 20}$ = 3.68, p =0.043; pTime: $F_{2, 20}$ = 4.85, p = 0.019; D: $F_{2, 20}$ = 8.93, p < 0.005; ED: $F_{2, 20}$ =32.7, p < 10−5).



Obrázek 11 Prostorové vyhýbání na rotující aréně ve tmě: Tma skrývá vzdálené orientační značky, nedochází proto k disociaci prostorových referenčních rámců a není vyvíjen požadavek na kognitivní koordinaci.

Rotující aréna za světla

V případě tréninku na aréně v osvětlené místnosti se sektorem definovaným na aréně, je přítomna jak relevantní, tak zavádějící prostorová informace. Úloha tím pádem klade vysoký požadavek na schopnost kognitivní koordinace. Podání MK-801 způsobilo deficit ve všech sledovaných parametrech (E: $F_{1, 14} = 10.6$, $p < 0.01$; MaxT:$F_{1, 14} = 5.28$, $p = 0.037$; pTime: $F_{1, 14} = 12.4$, $p < 0.005$; ED:$F_{1, 14} = 5.34$, $p > 0.05$) a zvýšení lokomoce (D: $F_{1, 14} = 11.8$, $p < 0.005$). Signifikantní vliv MK-801 na počet vstupů na jednotkovou vzdálenost (ED) ukázal, že hyperlokomoce nestačí k vysvětlení narušeného vyhýbání. U všech zvířat došlo v průběhu tréninku ke zlepšení (E: $F_{2, 28} = 3.45$, $p = 0.046$; MaxT: $F_{2, 28} = 3.88$, $p = 0.033$; pTime: $F_{2, 28} = 5.78$, $p < 0.01$; ED: $F_{2, 28} = 11.0$, $p < 0.0005$).



Obrázek 12 Prostorové vyhýbání na rotující aréně za světla: Rotací dochází k disociaci prostorových referenčních rámců, úloha proto vyžaduje koordinaci informací z různých prostorových rámců.

Diskuze

MK-801 narušuje segregaci nesourodých prostorových informací

MK-801 v dávce 0,15 mg/kg narušilo prostorové vyhýbání na rotující aréně za světla, tj. za přítomnosti irelevantních informací. Naproti tomu na stabilní aréně či rotující aréně ve tmě, kde ke konfliktu informací nedocházelo, deficit ve vyhýbání pozorován nebyl. Jednotlivé modifikace se mírou nároku na kognitivní koordinaci, nikoli však mnemonickými či motivačními nároky. Nespecifický deficit v učení, selektivní poškození alotetické či idiotetické navigace, hyperlokomoce, narušení motivace nebo snížení citlivosti k šoku nejsou tedy dostačujícím vysvětlením pozorovaného deficitu prostorového vyhýbání. Vyhýbání bylo narušeno také na aréně pokryté mělkou vodou, která sice rozmyla pachové značky, avšak neodstranila informace s idiotezí a navigací trasou, které narušovaly orientaci pomocí orientačních bodů místnosti. Rotace arény neměla vliv na

vyhýbání u kontrolních zvířat, ale výzmnamně ovlivnila lokomoci, pravděpodobně v důsledku kontinuálního zavážení zvířete směrem k sektoru. Tento „pro-lokomoční“ aspekt byl na stabilní aréně odstraněn. V souladu s předchozími pracemi zabývajícími se touto problematikou (Stuchlík a kol., 2004; Valeš a kol., 2006), ovlivnila nižší dávka MK-801 (0.10 mg/kg) vyhýbání pouze mírně. Jiné práce uvádějí signifikantní efekt MK-801 v dávce 0.10 mkg/kg i nižší (Lobellova a kol., 2013). Tento rozpor z prezentovanými daty je zřejmě způsoben odlišným experimentálním protokolem , především přítomností foragingu nebo rodíly v citlivosti jednotlivých kmenů potkanů (Valeš a kol., 2006). Hyperlokomoce vždy provázela kognitivní deficit, avšak v případech, kdy byla schopnost vyhýbání zachována, k rozvoji hyperlokomoce nedošlo. Tento fakt by mohl být vysvětlením rozdílů v lokomoci a vyhýbání mezi stabilní a rotující arénou, nikoli však mezí vyhýbáním na rotující aréně za světla a za tmy. Podání MK-801 navíc vedlo ke zvýšení počtu chyb na jednotkovou dráhu, což naznačuje, že hyperlokomoce není dostačujícím vysvětlením deficitu ve vyhýbání. Effekt MK-801 na počet vstupů na jednotkovou vzdálenost sice nebyl signifikantní po Bonferroniho ($\alpha = 0.0167$) či Šidákově korekci ($\alpha = 0.0170$) mnohočetných srovnání, avšak obě tyto korekce vycházejí z předpokladu nezávislých pozorování, který nebyl splněn. Naproti tomu Tukeyho HSD test jako "měkký" test chyby prvního typu byl signifikantní pro obě tato srovnání ($p = 0.029$ a $p = 0.037$). Ani hyperlokomoce tak není dostatečným vysvětlením narušení prostorového vyhýbání systémovým podáním MK-801.

Relativně horší výsledky na aréně s vodou mohou být způsobeny zvětšenou kontaktní plochou mezi zvířetem a uzemněnou arénou, vedoucí k subjektivně slabšímu vnímání elektrické ranky v obvodu s konstantním elektrickým proudem. Zvířata se dopouštěla první den tréninku mnohem více chyb (kolem 60 vstupů) a také setrvávala v sektoru déle než v jakékoli modifikaci úlohy. Kolem

třetího dne již kontrolní zvířata dosáhla hodnot srovnatelných s ostatními kontrolami: počet vstupů klesl na průměrných 3.5 (ostatní kontroly 0.73 – 3.6254) a počet šoků na 4.125 (ostatní kontroly 0.73 – 8.0). Během prvních tří dní foragingu byla celková lokomoční aktivita na aréně s mělkou vodou mírně, ale trvale snížená oproti suchým modifikacím úlohy (vliv modifikace: $F_{1, 36}$ = 21.2, $p < 10^{-4}$). MK-801 způsobilo zvýšenou lokomoční aktivitu (vliv injekce: $F_{1, 34}$ = 11.7, $p < 0.005$), v modifikaci s vodou (~80 vs. 45 m; interakce $F_{1, 34}$ = 4.9, $p < 0.05$). V průběhu vyhýbání neměla přítomnost vody na lokomoční aktivitu kontrol žádný vliv, kontrolní zvířata nachodila na aréně s vodou v průměru 43-52 m, kontroly na suché rotující aréně ~50 m. Naproti tomu u experimentální skupiny přítomnost vody zesílila vliv MK-801 (0.15 mg/kg) na lokomoční aktivitu, která vzrostla na 80-97 m na aréně s vodou v porovnání s 58–74 m v případě suché rotující arény.

Kognitivní koordinace v hipokampu

Vyhýbání naučené na stabilní aréně může být později vybaveno a vyhasnuto odděleně nejprve vůči aréně rotující ve tmě a později vůči na rotující aréně vůči osvětlené místnosti (Bureš a kol., 1997; Fenton a kol., 1998). Place cells v hipokampu jsou schopny současně reprezentovat místa v referenčních rámcích arény nebo místnosti na rotující aréně a jsou schopny rychle přepínat těmito reprezentacemi.(Zinyuk a kol., 2000; Fenton a kol., 2010; Kelemen a Fenton, 2010).

Hypersynchronie a kognitivní poškození

Teorie hypersynchronie předpokládá, že kognitivní koordinace závisí na selektivní aktivaci neurálních reprezentací čili na neurální koordinaci. Zvýšení koaktivity neuronů, které za normálních okolností nejsou současně aktivní, vede k narušení neuronální koordinace a psychotickým projevům (Fenton, 2009). Tato hypotéza je založena na několika zjištěních. Jednostranná inaktivace hipokampu TTX, která narušuje také prostorové vyhýbání na rotující aréně, vyvolává přechodnou disinhibici

v neinjikovaném, kontralaterálním hipokampu a zvyšuje koaktivitu mezi neurony, které spolu předtím neaktivovaly zatímco koaktivita neuronů, koaktivních již před injekcí zvýšena není (Olypher a kol., 2006). Změny v koaktivitě pyramidových buňek a deficit prostorového vyhýbání na Carouselu se objevují též po podání psychotomimetika fencyklidinu (PCP) (Fenton a kol., 2006) a v neurovývojovém modelu (NVHL) schizofrenie (Lee a kol., 2012). Narušená inhibice může být zodpovědná za účinky antagonistů NMDAR. Rychle aktivující inhibiční interneurony vykazují vyšší citlivost k antagonistům NMDAR (Grunze a kol. 1996; Li a kol., 2002), což způsobuje disinhibici pyramidálních buněk (Breier a kol., 1997; Vollenweider a kol., 1997; Jackson a kol., 2004), zvýšenou interferenci paměti (Chrobak a kol., 2008) a sníženou kognitivní flexibilitu (Nikiforuk a Popik, 2012).

Hyperasociace u schizofrenie

Změny v hipokampu (Weinberger, 1999; Harrison, 2004) a poruchy paměti jsou typickými projevy schizofrenie (Weiss a kol., 2003; Boyer a kol., 2007; Tamminga a kol., 2010). Pozorovány jsou rovněž změny v inhibiční neurotransmisi a úbytek parvalbumin (PV) -pozitivních interneuronů v hipokampu a dorsolaterální prefrontální kůře (Lewis a kol., 2005; Benes a kol., 2007;Adell a kol., 2012). Exprese PV je též snížená v animálním modelu je snížená po jednorázovém (Romón et al., 2011) nebo opakovaném (Braun a kol., 2007) podání MK-801. Schizofrenii-podobné chování bylo pozorováno u dospělých myší, jimž byla v rané postnatální fázi provedena genetická ablace funkce NMDAR převážně v PV+ inhibičních interneuronech hipokampu a kůry (Belforte a kol., 2010). Snížená neurotransmise mechovými vlákny z DG do hipokampálních oblastí CA3 a CA4 se zřejmě také hraje roli v patofyziologii schizofrenie (Kerwin et al., 1990; Nowakowski et al., 2002; Yamasaki et al., 2008; Tamminga et al., 2012). Vzhledem k úloze DG v separaci vzorců (Gilbert et al., 2001; McHugh et al., 2007; Bakker et al., 2008) může redukovaný

výstup z DG narušit dynamickou rovnováhu mezi separací vzorců v DG a kompletací vzorců v CA3 (Guzowski et al., 2004) a tím podpořit vytváření nadměrných asociací a společných reprezentací vzájemně nesouvisejících událostí. Takový hyperasociativní paměťový systém v hipokampu může vést k nepatřičným asociacím, zvýšené interferenci, zkreslenému vnímání, iracionálním očekáváním, zvýšené intereferenci, snížené kognitivní flexibilitě a halucinacím pozorovaným u schizofrenie (Behrendt, 2010; Manschreck et al., 2012; Miller, 1989; Wentura et al., 2008; Westerhausen et al., 2011). Dochází také ke snížení kognitivní flexibility (Elliott et al., 1998), sémantickým nepřesnostem (Tüscher et al., 2005) a problémům v rozpoznávání emocí (Schneider et al., 2006).

Závěr

Prezentovaná data ukazují, že systémové podání MK-801 narušuje kognitivní koordinaci na rotující aréně a podporují možnost využití prostorového vyhýbání na Carouselu k testování kognitivního poškození v modelech schizofrenie a možných nových terapeutických postupů.

Literatura

Adell, A., Jiménez-Sánchez, L., López-Gil, X., and Romón, T. (2012). Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia? Schizophr. Bull. 38, 9–14.

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Goldberg, T., Egan, M., Pickar, D., & Breier, A. (1999). Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. The American Journal of Psychiatry, 156(10), 1646–1649. Retrieved from http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/10518181

Asarnow, R. F., & MacCrimmon, D. J. (1982). Attention/information processing, neuropsychological functioning, and thought disorder during the acute and partial recovery phases of schizophrenia: a longitudinal study. Psychiatry Research, 7(3), 309–319. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6962439

Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory, 2(C), 89–195.

Bakker, A., Kirwan, C. B., Miller, M., and Stark, C. E. L. (2008). Pattern separation in the human hippocampal CA3and dentate gyrus. Science 319, 1640–1642.

Bannerman, D. M., Good, M. A., Butcher, S. P., Ramsay, M., & Morris, R. G. M. (1995). Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. Nature, 378(6553), 182–186. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1038/378182a0

Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. Annu. Rev. Clin. Psychol. 1, 321–353.

Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 93(1), 74–104. Retrieved from http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/221551

Behrendt, R. P. (2010). Contribution of hippocampal region CA3 to consciousness and schizophrenic hallucinations. Neurosci. Biobehav. Rev. 34, 1121–1136.

Belforte, J. E., Zsiros, V., Sklar, E. R., Jiang, Z., Yu, G., Li, Y., et al. (2010). Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenialike phenotypes. Nat. Neurosci. 13, 76–83. doi:10.1038/nn.2447

Benes, F. M., Lim, B., Matzilevich, D., Walsh, J. P., Subburaju, S., and Minns, M. (2007). Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics

and bipolars hippocampal GABA alterations in schizophrenia. Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A. 104, 10164–10169. doi:10.1073/pnas.0703806104

Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the stroop test. Neuropsychologia, 31(9), 907–922. doi:10.1016/0028-3932(93)90147-R

Bleuler, E. (1950). Dementia praecox; or, The group of schizophrenias (p. 548). Oxford: International Universities Press. Retrieved from http://books.google.cz/books?id=mXV9AAAAMAAJ

Bliss, T. V. P., & Collinridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. Nature, 361(6407), 31–39. Retrieved from http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=4522022

Bliss, T. V. P., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path . The Journal of Physiology , 232 (2), 331–356. Retrieved from http://jp.physoc.org/content/232/2/331.abstract

Bosanac, P., & Castle, D. (2012). Schizophrenia and depression. MJA Open, 4(October), 36–39. doi:10.5694/mjao12.10516

Bowie,C. R.,Reichenberg,A.,Patterson,T. L.,Heaton,R. K.,and Harvey,P. D. (2006).Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects:correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. Am. J. Psychiatry163, 418–425. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.418

Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L., and Ilitvitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link inschizophrenia. Brain Res. Rev. 54, 92–112. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.12.008

Braun, I., Genius, J., Grunze, H., Bender, A., Möller, H. J., and Rujescu, D. (2007).Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. Schizophr. Res. 97, 254–263. doi:10.1016/j.schres.2007.05.005

Breier, A., Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Weisenfeld, N. I., and Pickar, D. (1997). Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. Am. J. Psychiatry 154, 805–811.

Bubeníková-Valešová, V., Stuchlík, A., Svoboda, J., Bureš, J., and Valeš, K. (2008b). Risperidone and ritanserin but not haloperidol block effect of dizocilpine on the active allothetic place avoidance task. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105,1061–1066.

Bubeníková-Valešová,V., Horacek, J.,Vrajova, M., and Höschl, C. (2008a). Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. Neurosci. Biobehav. Rev. 32, 1014–1023.

Bures, J., Fenton, A. A., Kaminsky, Y., Rossier, J., Sacchetti, B., & Zinyuk, L. (1997). Dissociation of exteroceptive and idiothetic orientation cues: effect on hippocampal place cells and place navigation. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 352(1360), 1515–1524.

Buzsáki, G., and Eidelberg, E. (1981). Commissural projection to the dentategyrus of the rat: evidence for feed-forward inhibition. Brain Res. 230, 346–350.

Carlsson A., & Lindquist M. (1963). EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenhagen), 20(1), 40_44. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14060771?dopt=Abstract

Carlsson, A. (1988). The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 1(3), 179–186. Retrieved from http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/3075131

Cimadevilla, J. M., Wesierska, M., Fenton, A. A., and Bureš, J. (2001). Inactivating one hippocampus impairs avoidance of a stable room-defined place during dissociation of arena cues from room cues by rotation of the arena. Proc. Natl. Acad.Sci. U.S.A. 98, 3531–3536. doi:10.1073/pnas.051628398

Crow, T. J. (1990). Temporal Lobe Asymmetries as the Key to the Etiology of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 16(3), 433–443. Retrieved from http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/16/3/433

Czerniawski, J., Ree, F., Chia, C., Ramamoorthi, K., Kumata,Y., and Otto, T. A. (2011).The importance of having Arc: expression of the immediate-early gene Arc isrequired for hippocampus-dependent fear conditioning and blocked by NMDAreceptor antagonism. J. Neurosci. 31, 11200–11207.

Čéšková, E. (2011). Deprese u schizofrenní poruchy. Česká a Slovenská Psychiatrie, 107(3), 155–159.

Danion, J. M., Rizzo, L., and Bruant, A. (1999). Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 56, 639–644. doi:10.1001/archpsyc.56.7.639

Debanne, D., Gähwiler, B. H., & Thompson, S. M. (1998). Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. The Journal of Physiology, 507 (Pt 1, 237–47. Retrieved from

http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2230782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Deutsch, S. I., Rosse, R. B., Billingslea, E. N., Bellack, A. S., and Mastropaolo, J.(2002). Topiramate antagonizes MK-801 in an animal model of schizophrenia.Eur. J. Pharmacol. 449, 121–125. doi:10.1016/S0014-2999(02)02041-1

Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., & Traynelis, S. F. (1999). The glutamate receptor ion channels. Pharmacological Reviews, 51(1), 7–61. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049997

Doyère, V., Schafe, G. E., Sigurdsson, T., & LeDoux, J. E. (2003). Long-term potentiation in freely moving rats reveals asymmetries in thalamic and cortical inputs to the lateral amygdala. European Journal of Neuroscience, 17(12), 2703–2715. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02707.x

Duncan, G. E., Sheitman, B. B., & Lieberman, J. a. (1999). An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. Brain Research. Brain Research Reviews, 29(2-3), 250–64. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10209235

Ellenbroek, B. A., and Cools, A. R. (1990). Animal models with construct validity for schizophrenia. Behav. Pharmacol. 1, 469–490. doi:10.1097/00008877-199000160-00001

Elliott, R., McKenna, P. J., Robbins, T. W., and Sahakian, B. J. (1998). Specific neuropsychological deficits in schizophrenic patients with preserved intellectual function. Cogn. Neuropsychiatry 3, 45–70. doi:10.1080/135468098396242

Fenton, A. A. (2009). “Neural coordination and psychotic disorganization,” in Information Processing by Neuronal Populations, eds C. Holscher and M. H. Munk (London: Cambridge University Press), 387–408.

Fenton, A. A., and Bureš, J. (1993). Place navigation in rats with unilateral TTX inactivation of the dorsal hippocampus: place but not procedural learning can be lateralised to one hippocampus. Behav. Neurosci. 107, 552–564.

Fenton, A. A., Kenney, J., and Kao, H.-Y. (2006). Phencyclidine impairs cognition if and only if it co-activates initially independently active neurons. Soc. Biol. Psychiatry 59, 85S.

Fenton, A. A., Lytton, W. W., Barry, J. M., Lenck-Santini, P. P., Zinyuk, L. E., Kubík, S., et al. (2010). Attention-like modulation of hippocampus place cell discharge. J. Neurosci. 30, 4613–4625. doi:10.1523/JNEUROSCI.5576-09.2010

Fenton, A. A., Wesierska, M., Kaminsky, Y., and Bureš, J. (1998). Both here and there: simultaneous expression of autonomous spatial memories in rats. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 11493–11498.

Gilbert, P. E., Kesner, R. P., and Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. Hippocampus 11, 626–636.

Golan, D. E., Tashjian, A. H., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2007). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy (p. 985). Lippincott Williams & Wilkins. Retrieved from http://www.google.cz/books?id=az8uSDkB0mgC

Gold, J. M., Waltz, J. A., Matveeva, T. M., Kasanova, Z., Strauss, G. P., Herbener, E.S., et al. (2012). Negative symptoms and the failure to represent the expectedreward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. Arch.Gen. Psychiatry 69, 129–138. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1269

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am. J. Psychiatry 153, 321–330.

Green, M. F., and Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? Schizhopr. Bull. 25, 309–319. doi:10.1093/

Green, M. F., Kern, R. S., and Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr.Res. 72, 41–51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009

Grunze, H. C., Rainnie, D. G., Hasselmo, M. E., Barkai, E., Hearn, E. F., McCarley, R. W., et al. (1996). NMDA-dependent modulation of CA1 local circuit inhibition. J. Neurosci. 16, 2034–2043.

Guzowski, J. F., Knierim, J. J., and Moser, E. I. (2004). Ensemble dynamics of hippocampal regions CA1 and CA3. Neuron 44, 581–584. doi:10.1016/j.neuron. 2004.11.003

Guzowski, J. F., Lyford, G. L., Stevenson, G. D., Houston, F. P., McGaugh, J.L., Worley, P. F., et al. (2000). Inhibition of activity-dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. J. Neurosci. 20,3993–4001.

Guzowski, J. F., McNaughton, B. L., Barnes, C. A., and Worley, P. F. (1999). Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. Nat. Neurosci. 2, 1120–1124. doi:10.1038/16046

Harrison, P. J. (2004). The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. Psychopharmacology (Berl.) 174, 151–162. doi:10.1007/s00213-003-1761-y

Harvey, P. D., and Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am. J. Psychiatry 158, 176–184. doi:10.1176/appi.ajp.158.2.176

Hebb, D. O. (1949). The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory (p. 335). New York: Wiley.

Hemsley, D. R. (2005). The schizophrenic experience: taken out of context? Schizhopr. Bull. 31, 43–53. doi:10.1093/schbul/sbi003

Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., and Sweeney, J. A. (2010). Effect of secondgeneration antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. Expert Rev. Neurother. 10, 43–57. doi:10.1586/ern.09.143

Hons, J. (2006). Nové možnosti farmakologického ovlivnÄ›ní glutamátergního systému u schizofrenie. Česká a Slovenská Psychiatrie, 102(2), 85–90. Retrieved from http://cspsychiatr.cz/dwnld/CSP_2006_2_85_90.pdf

Horacek, J., Flegr, J., Tintera, J., Verebova, K., Spaniel, F., Novak, T., … Höschl, C. (2012). Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 13(7), 501–9. doi:10.3109/15622975.2011.573809

Hrabětová, S., & Rokyta, R. (1998). Kde se v mozku tvoří paměť. Vesmír, 77, 375–378. Retrieved from http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Kde+se+v+mozku+tvo?�+pam??+?#0

Chen, H.-S. V., & Lipton, S. a. (2006). The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. Journal of Neurochemistry, 97(6), 1611–26. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03991.x

Christian, G. D. (2003). Analytical Chemistry, 6th Edn. New York: Wiley.

Chrobak, J. J., Hinman, J. R., and Sabolek, H. R. (2008). Revealing past memories: proactive interference and ketamine-induced memory deficits. J. Neurosci. 28, 4512–4520. doi:10.1523/JNEUROSCI.0742-07.2008

Jaaro-Peled, H., Ayhan, Y., Pletnikov, M. V, & Sawa, A. (2010). Review of pathological hallmarks of schizophrenia: comparison of genetic models with patients and nongenetic models. Schizophrenia Bulletin, 36(2), 301–13. doi:10.1093/schbul/sbp133

Jackson, M. E., Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2004). NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the

prefrontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(22), 8467–72. doi:10.1073/pnas.0308455101

Jackson, M. E., Homayoun, H., and Moghaddam, B. (2004). NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 8467–8472.

Javitt, D. C. (1987). Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. The Hillside Journal of Clinical Psychiatry, 9(1), 12–35. Retrieved from http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/2820854

Javitt, D. C. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. International Review of Neurobiology, 78(06), 69–108. doi:10.1016/S0074-7742(06)78003-5

Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences, 47(1), 4–16. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686195

Ježek, K., Henriksen, E. J., Treves, A., Moser, E. I., and Moser, M.-B. (2011). Thetapaced flickering between place-cell maps in the hippocampus. Nature 478, 246–249. doi:10.1038/nature10439

Jones, P. (1997). The early origins of schizophrenia. British Medical Bulletin, 53(1), 135–155. Retrieved from http://bmb.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/53/1/135

Kandel, E. R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. The American Journal of Psychiatry, 155(4), 457–69. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9545989

Kantrowitz, J. T., & Javitt, D. C. (2010). N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? Brain Research Bulletin, 83(3-4), 108–21. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.04.006

Keefe, R. S. E., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W., and Harvey, P. D. (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. Am. J. Psychiatry 163, 426–432. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.426

Kelemen, E., and Fenton, A. A. (2010). Dynamic grouping of hippocampal neural activity during cognitive control of two spatial frames. PLoS Biol. 8:e1000403.

Kelemen, E., and Fenton, A. A. (2013). Key features of human episodic recollection in the cross-episode retrieval of rat hippocampus representations of space. PLoS Biol. 11:e1001607.

Kerwin,R.,Patel,S.,and Meldrum,B. (1990). Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. Neuroscience 39, 25–32. doi:10.1016/0306-4522(90)

Kobayashi, K. (2009). Targeting the hippocampal mossy fiber synapse for the treatment of psychiatric disorders. Mol. Neurobiol. 39, 24–36. doi:10.1007/s12035-008-8049-5

Kolomeets, N. S., Orlovskaya, D. D., and Uranova, N. A. (2007). Decreased numerical density of CA3 hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia. Synapse 61, 615–621. doi:10.1002/syn.20405

Kolomeets, N. S., Orlovskaya, D. D., Rachmanova, V. I., and Uranova, N. A.(2005). Ultrastructural alterations in hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia: a postmortem morphometric study. Synapse 57, 47–55. doi:10.

Kraepelin, E. (1919). Dementia praecox and paraphrenia. (G. M. Robertson, Ed.) (p. 331). Chicago: Chicago Medical Book Co. Retrieved from http://books.google.cz/books?id=mJMYQ9HW-FYC

Kubík, S., & Fenton, A. a. (2005). Behavioral evidence that segregation and representation are dissociable hippocampal functions. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 25(40), 9205–12. doi:10.1523/JNEUROSCI.1707-05.2005

Kubik, Š, and Fenton, A. A. (2005). Behavioral evidence that segregation and representation are dissociable hippocampal functions. J. Neurosci. 25, 9205–9212.

Kubik, Š, Miyashita, T., and Guzowski, J. F. (2007). Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions. Learn. Mem. 14, 758–770. doi:10.

Kubik, Š, Miyashita, T., Kubik-Zahorodna, A., and Guzowski, J. F. (2012). Loss ofactivity-dependent Arc gene expression in the retrosplenial cortex after hippocampal inactivation: interaction in a higher-order memory circuit. Neurobiol.Learn. Mem. 97, 124–131. doi:10.1016/j.nlm.2011.10.004

Laczo, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., … Hort, J. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's Disease. In Neurodegenerative Diseases (Vol. 7, pp. 148–152).

Lazar, N. L., Neufeld, R. W. J., & Cain, D. P. (2011). Contribution of nonprimate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN, 36(4), E5–29. doi:10.1503/jpn.100054

Ledoux, A. A., Phillips, J. L., Labelle, A., Smith, A., Bohbot, V. D., and Boyer, P.(2013). Decreased fMRI activity in the hippocampus of patients with schizophrenia

compared to healthy control participants, tested on a wayfinding task in a virtual town. Psychiatry Res. 211, 47–56. doi:10.1016/j.pscychresns.2012.10.005

Lee, H., Dvorak, D., Kao, H.-Y., Duffy, A. M., Scharfman, H. E., and Fenton, A. A.(2012). Early cognitive experience prevents adult deficits in a neurodevelopmental schizophrenia model. Neuron 75, 714–724. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.016

Lee, I., Yoganarasimha, D., Rao, G., and Knierim, J. J. (2004). Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. Nature430, 456–459. doi:10.1038/nature02739

Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M. B., and Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. Science 315, 961–966.

Leutgeb, S., Leutgeb, J. K., Treves, A., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2004). Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. Science 305, 1295–1298.

Lewis, D. A., Hashimoto, T., and Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons andschizophrenia. Nat. Rev. Neurosci. 6, 312–324. doi:10.1038/nrn1648

Li, Q., Clark, S., Lewis, D. V., and Wilson, W. A. (2002). NMDA receptor antagonists disinhibit rat posterior cingulate and retrosplenial cortices: a potential mechanism of neurotoxicity. J. Neurosci. 22, 3070–3080.

Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. Biological Psychiatry, 50(11), 884–897. Retrieved from http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322301013038?showall=true

Link, W., Konietzko, U., Kauselmann, G., Krug, M., Schwanke, B., Frey, U., et al. (1995). Somatodendritic expression of an immediate early gene is regulated by synaptic activity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92, 5734–5738. doi:10.1073/pnas.

Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (2000). To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*, *23*(3), 223-239.

Lisman, J. E., Coyle, J. T., Green, R. W., Javitt, D. C., Benes, F. M., Heckers,S., et al. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. Trends Neurosci. 31, 234–242.

Lobellova, V., Entlerova, M., Svojanovska, B., Hatalova, H., Prokopova, I., Petrasek, T., et al. (2013). Two learning tasks provide evidence for disrupted behavioural flexibility in an animal model of schizophrenia-like behaviour induced by acute MK-801: a dose-response study. Behav. Brain Res. 246, 55–62. doi:10.1016/j.bbr.

Lyford, G. L.,Yamagata, K., Kaufmann, W. E., Barnes, C. A., Sanders, L. K., Copeland, N. G., et al. (1995). Arc, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. Neuron 14, 433–445. doi:10.1016/0896-6273(95)90299-6

Lynch, M. (2004). Long-term potentiation and memory. Physiological Reviews, 84(1), 87–136. Retrieved from http://physrev.physiology.org/content/84/1/87.short

Manschreck, T. C., Merrill, A. M., Jabbar, G., Chun, J., and Delisi, L. E. (2012). Frequency of normative word associations in the speech of individuals at familial high-risk for schizophrenia. Schizophr. Res. 140, 99–103. doi:10.1016/j.schres.

Marcelo R. Roxo, P. R. F. C. Z. F. D. K. and J. W. S. (2011). No Title. The Scientific World JOURNAL, 11, 14.

Martin, P., Waters, N., Waters, S., Carlsson, A., and Carlsson, M. L. (1997). MK-801-induced hyperlocomotion: differential effects of M100907, SDZ PSD 958 and raclopride. Eur. J. Pharmacol. 335, 107–116. doi:10.1016/S0014-2999(97) 01188-6

McCarley, R. W., Niznikiewicz, M. a, Salisbury, D. F., Nestor, P. G., O'Donnell, B. F., Hirayasu, Y., … Shenton, M. E. (1999). Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 249 Suppl , 69–82. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2855690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

McHugh, T. J., Jones, M. W., Quinn, J. J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J. K., et al. (2007). Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. Science 317, 94–99. doi:10.1126/science.1140

Miller, R. (1989). Hyperactivity of associations in psychosis. Aust. N. Z. J. Psychiatry 23, 241–248. doi:10.3109/00048678909062141

Mishara, A. L., and Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol. Psychiatry 55, 1013–1022. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.027

Miyashita, T., Kubík, Š, Haghighi, N., Steward, O., and Guzowski, J. F. (2009). Rapid activation of plasticity-associated gene transcription in hippocampal neurons provides a mechanism for encoding of one-trial experience. J. Neurosci. 29, 898–906. doi:10.1523/JNEUROSCI.4588-08.2009

Moghaddam, B., Adams, B., Verma, a, & Daly, D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal

cortex. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 17(8), 2921–7. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9092613

Morris, R. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues*1. Learning and Motivation, 12(2), 239–260. doi:doi: 10.1016/0023-9690(81)90020-5

Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., and Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. Curr. Opin. Neurobiol. 16, 179–190. doi:10.1016/j.conb.2006.03.013

Moser, E. I., and Moser, M. B. (1998). Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. J. Neurosci. 18, 7535–7542.

Moser, E. I., Krobert, K. A., Moser, M. B., & Morris, R. G. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. Science (New York, N.Y.), 281(5385), 2038–2042. Retrieved from http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/9748165

Mulholland, C., & Cooper, S. (2000). The symptom of depression in schizophrenia and its management The symptom of depression in schizophrenia and its management. Advances in Psychiatric Treatment, 6, 169–177. doi:10.1192/apt.6.3.169

Newcomer, J. W., and Krystal, J. H. (2001). NMDA receptor regulation of memory and behavior in humans. Hippocampus 11, 529–542. doi:10.1002/hipo.1069

Nikiforuk, A., and Popik, P. (2012). Effects of quetiapine and sertindole on subchronic ketamine-induced deficits in attentional set-shifting in rats. Psychopharmacology (Berl.) 220, 65–74. doi:10.1007/s00213-011-2487-x

Nowakowski, C., Kaufmann, W. A., Adlassnig, C., Maier, H., Salimi, K., Jellinger, K. A., et al. (2002). Reduction of chromogranin B-like immunoreactivity in distinct subregions of the hippocampus from individuals with schizophrenia. Schizophr.Res. 58, 43–53. doi:10.1016/S0920-9964(01)00389-9

Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Journal of Experimental Psychology : Animal Behavior Processes Remembrance of Places Passed : Spatial Memory in Rats. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 2(2), 97–116.

Olypher, A. V., Klement, D., and Fenton, A. A. (2006). Cognitive disorganization in hippocampus: physiological model of the disorganization in psychosis. J. Neurosci. 26, 158–168. doi:10.1523/JNEUROSCI.2064-05.2006

Otnaess, M. K., Brun, V. H., Moser, M. B., & Moser, E. I. (1999). Pretraining prevents spatial learning impairment after saturation of hippocampal long-term potentiation. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for

Neuroscience, 19(24), RC49. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594093

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotions. Archives of Neurology & Psychiatry, 38(4), 725–743.

Pašťálková, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A. A., & Sacktor, T. C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. Science (New York, N.Y.), 313(5790), 1141–4. doi:10.1126/science.1128657

Phillips, W. a, & Silverstein, S. M. (2003). Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. The Behavioral and Brain Sciences, 26(1), 65–82; discussion 82–137. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598440

Plath, N., Ohana, O., Dammermann, B., Errington, M. L., Schmitz, D., Gross, C., et al. (2006). Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. Neuron 52, 437–444. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.024

Powel, S. B., and Geyer, M. A. (2007). Overview of animal models of schizophrenia. Curr. Protoc. Neurosci. 39, 9.24.1–9.24.20. doi:10.1002/0471142301.ns0924s39

Prokopová, I., Bahník, Š., Doulames, V., Valeš, K., Petrásek, T., Svoboda, J., & Stuchlík, A. (2012). Synergistic effects of dopamine D2-like receptor antagonist sulpiride and beta-blocker propranolol on learning in the Carousel maze, a dry-land spatial navigation task. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 102(1), 151–6. doi:10.1016/j.pbb.2012.04.003

Přikryl, R., & Kučerová, H. (2008). Negativní příznaky schizofrenie. Česká a Slovenská Psychiatrie, 104(7), 350–357.

Ragland, J. D.,Yoon, J., Minzenberg, M. J., and Carter, C. S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. Int. Rev. Psychiatry 19, 417–427. doi:10.1080/09540260701486365

Ranganath, C., Minzenberg, M. J., and Ragland, J. D. (2008). The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. Biol. Psychiatry 64, 18–25. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.011

Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., et al. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. Am. J. Psychiatry 167, 160–169.

Romón, T., Mengod, G., and Adell, A. (2011). Expression of parvalbumin and glutamic acid decarboxylase-67 after acute administration of MK-801. Implications for the NMDA hypofunction model of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl.) 217, 231–238. doi:10.1007/s00213-011-2268-6

Rorabacher, D. B. (1991). Statistical treatment for rejection of deviant values: critical values of Dixon's "Q" parameter and related subrange ratios at the 95% confidence level. Anal. Chem. 63, 139–146. doi:10.1021/ac00002a010

Rosenheck, R., CATIE Study Investigators Group, Leslie, D., Keefe, R., McEvoy, J.,Swartz, M., et al. (2006). Barriers to employment for people with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 163, 411–417. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.411

Rung, J. P., Carlsson, A., Rydén Markinhuhta, K., and Carlsson, M. L. (2005). (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 29, 827–832.

Rusina, R. (2004). Paměť a její poruchy. Neurologie pro Praxi, (4), 205–207. Retrieved from http://www.solen.cz/pdfs/neu/2004/04/04.pdf

Saucier, D., & Cain, D. P. (1995). Spatial learning without NMDA receptor-dependent long-term potentiation. Nature, 378(6553), 186–189. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1038/378186a0

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 12(1), 103–13. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678523

Schneider, F., Gur, R. C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N. J., et al. (2006). Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 163, 442–447. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.442

Silverstein, S. M., Kovacs, I., Corry, R., and Valone, C. (2000). Perceptual organization, the disorganization syndrome, and context processing in chronic schizophrenia. Schizophr. Res. 43, 11–20.

Smith, S. B. (2002). NIH Public Access. Drug News Perspec, 15(4), 226–232.

Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., and Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. Schizophr. Res. 118,

Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. Neurobiology of Learning and Memory, 82(3), 171–7. doi:10.1016/j.nlm.2004.06.005

Steele, R. J., & Morris, R. G. M. (1999). Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. Hippocampus, 9(2), 118–136. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:2<118::AID-HIPO4>3.0.CO

Steward, O., and Worley, P. F. (2001). Selective targeting of newly synthesizedArc mRNA to active synapses requires NMDA receptor activation. Neuron 30,227–240. doi:10.1016/S0896-6273(01)00275-6

Strandburg, R. J., Marsh, J. T., Brown, W. S., Asarnow, R. F., Guthrie, D., Harper, R., … Nuechterlein, K. H. (1997). Event-related potential correlates of linguistic information processing in schizophrenics. Biological Psychiatry, 42(7), 596–608. doi:10.1016/S0006-3223(96)00410-6

Stuchlík Aleš. (2003). Space and spatial orientation. Československá Fyziologie, 52(1), 22–33.

Stuchlík, A., Fenton, A. A., and Bureš, J. (2001). Substratal idiothetic navigation of rats is impaired by removal or devaluation of extramaze and intramaze cues. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 3537–3542. doi:10.1073/pnas.

Stuchlík, A., Řezáčová, L., Valeš, K., Bubeníková, V., & Kubík, Š. (2004). Application of a novel Active Allothetic Place Avoidance task (AAPA) in testing a pharmacological model of psychosis in rats: comparison with the Morris Water Maze. Neuroscience Letters, 366(2), 162–6. doi:10.1016/j.neulet.2004.05.037

Stuchlík,A., Rezácová, L.,Valeš, K., Bubeníková,V., and Kubík, S. (2004). Application of a novel active allotheallothetic place avoidance (AAPA) task irrespectively of their intact spatial pretraining. Behav. Brain Res. 159, 163–171. doi:10.1016/j.bbr.2004.

Tamminga, C. A., & Holcomb, H. H. (2005). Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. Molecular Psychiatry, 10(1), 27–39. Retrieved from http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=16411531

Tamminga, C. A., Southcott, S., Sacco, C., Wagner, A. D., and Ghose, S. (2012). Glutamate dysfunction in hippocampus: relevance of dentate gyrus and CA3 signaling. Schizophr. Bull. 38, 927–935. doi:10.1093/schbul/sbs062

Tamminga, C. A., Stan, A. D., and Wagner, A. D. (2010). The hippocampal formation in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 167, 1178–1193. doi:10.1176/appi.ajp.2010.

Trepel, C. (1998). Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. Cerebral Cortex, 8(8), 719–729. doi:10.1093/cercor/8.8.719

Tse, D., Langston, R. F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P. A., Wood, E. R., … Morris, R. G. M. (2007). Schemas and Memory Consolidation. Science, 316(5821), 76–82. doi:10.1126/science.1135935

Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor-dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory. Cell,

87(7), 1327–1338. Retrieved from http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867400818279

Tüscher, O., Silbersweig, D., Pan, H., Smith, T., Beutel, M., Zonana, J., et al.(2005). Processing of environmental sounds in schizophrenic patients: disordered recognition and lack of semantic specificity. Schizophr. Res. 73, 291–295.

Uhlhaas, P. J., Silverstein, S. M., Phillips, W. A., and Lovell, P. G. (2004). Evidence forimpaired visual context processing in schizotypy with thought disorder. Schizophr. Res. 68, 249–260. doi:10.1016/S0920-9964(03)00184-1

Valeš, K., Bubeníková-Valešová, V., Klement, D., & Stuchlík, A. (2006). Analysis of sensitivity to MK-801 treatment in a novel active allothetic place avoidance task and in the working memory version of the Morris water maze reveals differences between Long-Evans and Wistar rats. Neuroscience Research, 55(4), 383–388.

van der Staay, F. J., Rutten, K., Erb, C., and Bloklande, A. (2011). Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats. Behav. Brain Res. 220, 215–229. doi:10.1016/j.bbr.2011.01.052

Vazdarjanova, A., and Guzowski, J. F. (2004). Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. J. Neurosci. 24, 6489–6496. doi:10.1523/JNEUROSCI.0350-04.2004

Vazdarjanova, A., McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Worley, P. F., and Guzowski, J. F.(2002). Experience-dependent coincident expression of the effector immediateearly genes Arc and Homer 1a in hippocampal and neocortical neuronal networks. J. Neurosci. 22, 10067–10071.

Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural Correlates of Spatial Navigation Changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 8(March), 89. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3955968&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Antonini, A., Maguire, P., Missimer, J., et al. (1997). Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). Eur. Neuropsychopharmacol. 7, 9–24. doi:10.

Von Eckardt, B. (1999). What is Cognitive Science? (E. Lepore & Z. Pylyshyn, Eds.)What is cognitive science (pp. 1–20). Blackwell Publishers

Von Eckardt, B. (1999). What is Cognitive Science? (E. Lepore & Z. Pylyshyn, Eds.)What is cognitive science (pp. 1–20). Blackwell Publishers.

Weinberger, D. R. (1999). Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. Biol. Psychiatry 45, 395–402. doi:10.1016/S0006-3223(98)00331-X

Weiss, A. P., Schacter, D. L., Goff, D. C., Rauch, S. L., Alpert, N. M., Fischman, A. J., et al. (2003). Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. Biol. Psychiatry 53, 48–55.

Wentura, D., Moritz, S., and Frings, C. (2008). Further evidence for “hyper-priming” in thought-disordered schizophrenic patients using repeated masked category priming. Schizophr. Res. 102, 69–75. doi:10.1016/j.schres.2008.04.016

Wesierska, M., Dockery, C., and Fenton, A. A. (2005). Beyond memory, navigation and inhibition: behavioural evidence for hippocampus-dependent cognitive coordination in the rat. J. Neurosci. 25, 2413–2419. doi:10.1523/JNEUROSCI.

Westerhausen, R., Kompus, K., and Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. Schizophr. Res. 133, 172–181. doi:10.1016/j.schres.2011.08.025

Willingham, D. B., Greenberg, a R., & Thomas, R. C. (1997). Response-to-stimulus interval does not affect implicit motor sequence learning, but does affect performance. Memory & Cognition, 25(4), 534–42. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259630

Wong, E. H., Kemp, J. a, Priestley, T., Knight, a R., Woodruff, G. N., & Iversen, L. L. (1986). The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 83(18), 7104–8. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=386661&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Yamasaki, N., Maekawa, M., Kobayashi, K., Kajii, Y., Maeda, J., Soma, M., et al. (2008). Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. Mol. Brain 1, 6. doi:10.1186/1756-6606-1-6

Zemanova, A., Stankova, A., Lobellova, V., Svoboda, J., Vales, K., Vlcek, K., et al.(2013). Visuospatial working memory is impaired in an animal model of schizophrenia induced by acute MK-801: an effect of pretraining. Pharmacol. Biochem. Behav. 106, 117–123. doi:10.1016/j.pbb.2013.03.014

Zinyuk, L., Kubík, S., Kaminsky, Y., Fenton, A. A., and Bureš, J. (2000). Understanding hippocampal activity by using purposeful behavior: place navigation induces place cell discharge in both task-relevant and task irrelevant spatial reference frames. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97, 3771–3776.