

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Klára Tučková

**Sociální chování a komunikace u laboratorního potkana a modely
autismu**

Social behavior and communication in a laboratory rat and autism models

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Tomáš Petrásek, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že bakalářskou práci jsem napsala samostatně. Jako zdroj mi sloužila literatura uvedená v seznamu.

V Praze: 5.1.2020

Klára Tučková

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala svému školiteli RNDr. Tomášovi Petráskovi, Ph.D. a Mgr. Ivetě Vojtěchové za odborné rady, věcné připomínky a také za vstřícnost a čas, které mi během psaní této práce věnovali. Mé poděkování patří také rodině za jejich podporu, které si velmi vážím.

Abstrakt

Sociální chování je u potkana, jako zvířete žijícího v hierarchických koloniích, velmi rozmanité a rozvinuté, což zůstalo zachováno i u domestikového laboratorního potkana. Potkani komunikují nejen s pomocí pachů, ale také různých typů vokalizací, které slouží k vyjádření stresu, bolesti či úzkosti nebo naopak pozitivních emocí, i k dorozumívání při sociálním kontaktu. Potkan je díky složitému sociálnímu chování a komunikaci vhodným modelovým organismem pro studium lidských duševních poruch, jako je například autismus. Tato práce podává přehled o přirozeném sociálním chování potkanů, behaviorálních metodikách používaných k jeho testování u animálních modelů, a popisuje vybrané potkaní modely autismu navozené různými typy zásahů (přirozená mutace, genová inaktivace, virová infekce a chemické narušení vývoje mozku), a srovnává jejich dopad na úrovni chování.

Klíčová slova

Potkan, sociální chování, komunikace, vokalizace, experimentální úlohy, modelový organismus, autismus, modely autismu

Abstract

Social behavior of the brown rat as an animal living in a hierarchical colonies is very diverse and developed, which remains the same with the domestic laboratory rat. Rats communicate not only via odors, but also via various types of vocalizations, which express stress, pain or anxiety or on the other hand positive emotions and also communication during any social contact. Because of complex social behaviour and communication, rat is a suitable model organism for research of human mental disorders such as autism. This thesis gives an overview of natural social behaviour of rats, behavioural methods used for testing of animal models and describes selected rat models of autism induced through various types of interference (natural mutation, gene inactivation, virus infection and chemical disruption of brain development) and compares their impact at the level of rat behaviour.

Key words

Rat, social behaviour, communication, vocalization, experimental tasks, model organism, autism, models of autism

Obsah

1. Úvod	1
2. Sociální chování	4
2.1 Sociální hra	4
2.2 Agonistické chování	6
2.3 Sociální paměť	10
3. Komunikace	11
3.1 Olfaktorická komunikace	11
3.2 Vokalizace	13
4. Modely autismu	16
4.1 Poruchy autistického spektra u lidí	16
4.2 Potkaní linie Eker	16
4.3 Model autismu indukovaný kyselinou valproovou	17
4.4 Borna virus model	17
4.5 Potkan s inaktivací genu Shank3	18
5. Experimentální sociální testy	19
5.1 Resident – intruder test	19
5.2 Testy sociální dominance	20
5.3 Socialita v otevřeném poli	21
5.4 Test empatie	24
6. Závěr	26

1. Úvod

Potkan obecný (*Rattus norvegicus*) je myšovitý hlodavec a patří mezi největší zástupců své čeledi. V dnešním světě se stal úspěšným druhem, který je kosmopolitně rozšířen a žije synantropně, tedy v blízkosti lidí. Tohoto úspěchu dosáhl díky vlastnostem, jako je malý vzrůst, rychlý životní cyklus, nadpočetná reprodukce a schopnost přizpůsobit se prostředí. Také disponuje dobrými pohybovými schopnostmi. Umí rychle běhat, plavat a šplhat. Jedná se o zvíře aktivní hlavně v noci. Je to všežravec, takže si lehce nalézá zdroje potravy, zejména pak v blízkosti lidských obydlí. Potkani vytváří kolonie několika desítek jedinců, které žijí v norách nebo doupatech na zemi nebo i nad ní. Kolonie je vždy hierarchicky upořádána a jsou v ní tedy patrné dominantní a submisivní vztahy. Societa vykazuje také teritoriální chování a neznámého potkana vyhání ze svého území. Přirozených nepřátel mají volně žijící potkani mnoho, ale díky jejich životní strategii a inteligenci jimi nemůže být druh jako takový ohrožen a úspěšně odolává i pokusům o vyhubení ze strany člověka.

Jak bylo zmíněno potkani vytvářejí kolonie. Život v sociálních skupinách přináší výhody jako je například menší riziko predace nebo vyšší úspěšnost při obraně území, případně spolupráce při vyhledávání potravy. Předností je také termoregulace, což je pro menší živočichy zvláště důležité (Krause & Ruxton, 2002). Jedinci ve skupině bývají příbuzensky spjatí. Kolonie je vždy hierarchicky uspořádána a nejdominantnější bývá zakladatel society. Život ve skupině přináší i více možností k sociální interakci mezi jednotlivci. Z tohoto důvodu se u potkanů vyvinul rozmanitý repertoár sociálních projevů, o kterých tato práce pojednává.

Vlastnosti, které z potkana ve volné přírodě dělají úspěšný druh, se ukázaly jako velmi přínosné i pro laboratorní využití. Laboratorní potkan (*Rattus norvegicus f. domestica*) je jedno z nejhojnějších a nejdéle používaných experimentálních zvířat. V laboratoři se začal využívat přibližně před 150 lety. Domestikací se laboratorní potkan v některých parametrech začal odlišovat od divoce žijící populace, například zbarvením a poddajnosti vůči lidem. Za první vyšlechtěný kmen se považuje albinotický Wistar, který pochází z počátku 20. století z Institutu anatomie a biologie ve Filadelfii. Dalšími kmeny je například černobílý Long-Evans, který vznikl křížením samic Wistar s divokými šedými samci nebo Lister Hooded, který je oblíbený díky své poddajnosti (Krinke, 2000). Potkan, jako experimentální zvířete, nalézá

uplatnění v různých odvětvích vědy a medicíny například ve farmacii, toxikologii, embryologii nebo onkologii.

Potkan je geneticky relativně blízce příbuzný člověku, proto se uplatňuje jako modelový organismus při studiu lidské fyziologie a patologie. Vědecké modelování je hojně využívaná metoda, která umožňuje sledovat jevy, které jsou v reálném systému příliš složité nebo je nelze zkoumat například kvůli etickému hledisku. Vytvořením vhodného modelu se tedy dá přiblížit reálné problematice, a posléze se s ním může dále experimentálně manipulovat. Tato metoda nachází uplatnění v mnoha oborech, včetně biologie, kde se nejčastěji využívá vhodný modelový organismus. Je výhodou, pokud organismus, který chceme použít jako model pro studovaný jev, je dobře prozkoumaný z genetického i fyziologického hlediska, což umožňuje cílené experimentální zásahy a testování konkrétních hypotéz. Proto se na poli biologie vytvořila skupina často používaných modelových organismů, která zahrnuje celé spektrum zástupců života na zemi, od jednobuněčných organismů po obratlovce. Mezi ně patří *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus* a *Rattus norvegicus*. Výběr organismu závisí na studované problematice. Jak je výše zmíněno, při modelování lidských fyziologických procesů a patologií se uplatňují modely, které jsou člověku geneticky blízké. Z uvedených organismů jsou to tedy myš a potkan. Při modelování lidských patologií můžeme modely hodnotit podle tří kategorií validity. První typ se nazývá konstruktivní a znamená, že příčina onemocnění je u modelu stejná jako u člověka. Druhý typ se nazývá fenomenologický, a udává, že model projevuje podobné symptomy jako lidské onemocnění. Poslední typ se nazývá prediktivní, což znamená, že model reaguje na farmaka nebo jiné léčebné zásahy podobně jako pacient s modelovanou chorobou (Nestler & Hyman, 2010).

Tato práce je zaměřena na modelování chorob autistického spektra. Jedná se tedy o modelování lidské duševní choroby. Jelikož při diagnostikování této choroby u lidí jsou rozhodující behaviorální a sociální projevy, je pro její modelování v řadě ohledů vhodnější potkan než myš. Oproti myším má totiž potkan bohatší repertoár prvků sociálního chování, které je v tomto případě důležitým měřítkem abnormálního projevu. Je například známo, že mláďata potkanů se při hře učí a zdokonalují dovednosti boje. U myší nebylo učení pomocí hry prokázáno (Scott, 1966). U choroby autistického spektra, která se u lidí vyznačuje poruchou vývoje v raném věku, je sledování hry velmi podstatnou fází. Dalším příkladem,

který napovídá, že potkan je pro tuto problematiku vhodnější model, jsou pokusy s inaktivací genu *FMR1*. Mutace v tomto genu je jedna z příčin výskytu choroby autistického spektra u lidí. U potkana inaktivace tohoto genu způsobí vyvolání abnormalit paralelních k projevu autismu u lidí. U myši vyřazení tohoto genu způsobí naopak navýšení počtu sociálních interakcí (Bryda, 2013). Také komunikace, která je často při poruše autistického spektra ovlivněna, je u potkana rozmanitější a je tedy možná lepší detekce změn při modelování duševní poruchy (Homborg *et al.*, 2017). Na druhé straně využití myši jako modelu má praktické výhody, které jsou například snazší vytváření transgenů nebo levnější chov. Při studiu duševních chorob se myš s potkanem společně doplňují.

2. Sociální chování

2.1 Sociální hra

Sociální hra se vyskytuje u mnoha savců a některých druhů ptáků. Nalezneme ji zejména v raném věku a zahrnuje složité vzorce chování, které jsou často specifické podle druhu. Hra poskytuje prostor k rozvinutí pohybových a emočních reakcí na neočekávané situace. Mláďata při hře zdokonalují své schopnosti a rozvíjí si odpovědi na různé typy stresových situací. Dva jedinci si vytvářejí simulace nepříjemných situací tak, že jeden dobrovolně zaujme nevýhodnou pozici. Ve dvojici si poté vyměňují své role, čímž je sociální hra typická (Spinka *et al.*, 2001).

Potkaní mláďata jsou altriciální a otevírají oči okolo čtrnáctého dne po narození. Matka se o své potomky stará přibližně měsíc, takže vyrůstají společně se sourozenci v její společnosti. Je proto logické, že první sociální chování nezávislé na matce se u potkanů objevuje ve formě hry často právě mezi sourozenci. Samci jsou obecně hravější než samice, ale vzorce hravého chování jsou u obou pohlaví téměř stejné. A obdobně dospělí samci jsou agresivnější než samice, i když bylo prokázáno, že samice mají v repertoáru stejné vzorce agresivního chování jako samci (Calhoun, 1963). To napovídá, že sociální hra u mláďat je velmi podobná pozdějšímu chování v dospělém životě. Časem se hra mezi sourozenci vyvíjí a starší mláďata poté vykazují jiné strukturní uspořádání prvků a také déle setrvávají ve společenské hře (Poole & Fish, 1976). Dlouhodobá izolace juvenilního potkana od ostatních způsobí snížení četnosti a trvání sociálních interakcí v dospělosti a změni podobu chování

sexuálního (Van den Berg *et al.*, 1999). To vše nasvědčuje o důležitosti hry jako významu pro správné budoucí sociální chování jedince a prostředku k učení.

Ve studiích od Trevor B. Poole & Jane Fish (1976) a Michael J. Meaney & Jane Stewart (1981) se autoři zabývali analýzou vývoje sociální hry a popisem jednotlivých vzorců chování, typických pro sociální hru. Za akt zapojující mláďata do hry je považovaná situace, kdy jedno mládě skočí na druhé (v původní literatuře označeno jako *pouncing*), a pokud iniciátor tohoto chování dostane pozitivní odpověď od druhého mláděte, oba se zapojí do hry. Vzhledově tato interakce připomíná útočné chování dospělých potkanů. Mládě se opře o druhé předními tlapkami v oblasti krku a pokouší se ho očichat nebo třít hlavou o jeho krk (viz obrázek č.1). Ve hře se poté objevují prvky, které nalzáme i u sociálního chování dospělých. Mezi ně patří i chování agresivního typu jako boj a box (box je podrobněji popsán v kapitole 1.2). Přes vnější podobnost se hravý a opravdový boj liší motivací, kontextem a postupy, kdy např.: při vážném boji kousnutí způsobí protivníkovi zranění, ale při hře nikoliv. Liší se i tím, kam je kousnutí směřováno (Pellis & Pellis, 1987). Mezi další vzorce chování, které v sociální hře potkanů můžeme vidět patří vzájemná péče o srst a ústa a také agresivní forma čištění, kdy si zuby tahají srst nejčastěji v oblasti ramen. Častým jevem je chování, při kterém jedno mládě se ke druhému přibližuje rychlými poskoky (v literatuře zvané *charge*). Objevuje se také behaviorální vzorec, kdy jedinec přeleze přes záda druhého. Toto chování je velmi podobné přelézání u dospělých s tím rozdílem, že u dospělců přelézající potkan výměškem označí druhého.



Obrázek č.1 *pouncing* – akt zapojující druhé mládě do hry

Stresující prostředí utlumuje sociální hru. Příkladem takového faktoru z prostředí je například osvětlení. U mladých potkanů, kteří byli zvyklí na slabé osvětlení, vyvolala vyšší intenzita světla snížení sociální hry (Vanderschuren *et al.*, 1995).

Sociální hru také lze experimentálně ovlivňovat a vyvolat tak abnormality. Prenatální vystavení stresu negativně ovlivní budoucí hru mezi mláďaty (Morley-Fletcher *et al.*, 2003). Neonatální navýšení hladiny hormonu testosteronu ovlivní sociální hru jedince. Oproti kontrole se zvýšil počet bojových her. Tento efekt se v dospělosti neprojevuje v agresivitě ani v dominantním postavení. To napovídá, že hravý boj u mláďat a agresivní systémy u dospělých potkanů jsou řízeny odlišně (Pellis *et al.*, 1992). Prenatální infekce virem Borna vyvolá u mláďat defekt při vývoji nervové soustavy, a to zapříčiní sociální abnormality včetně narušení hravého chování, které se považují za paralelní k poruchám autistického spektra (viz kapitola 4.3).

2.2 Agonistické chování

Agonistické chování bylo prvně definováno ve studii Scotta a Fredericsona z roku 1951. Shledali, že fyzický konflikt nebo zastrašování mezi jedinci netvoří pouze agrese, ale má další nedílné součásti. Dalšími prvky, které je nutné zahrnout je defenzivní chování, projev dominance a podřízenosti, hrozby, zamrznutí nebo útěk. Pro každý druh je možné klasifikovat jednotlivé prvky chování a jejich podobnosti a rozdíly, také celkový charakter agonistického chování se u jednotlivých druhů liší.

Agrese se liší podle toho, zda hrozba přichází od jedince stejného druhu nebo se jedná o interakci mezi různými druhy. Prvky agresivity v obou případech si mohou být velmi podobné, avšak jedná se o jiné druhy chování, které mají rozdílnou motivaci. Mezdruhová agrese je nejvíce v podvědomí jako představa, kdy predátor loví kořist. U potkana se objevuje hlavně proti myším, které zabijí. Tato agrese je u nich v přírodě způsobena tím, že myš je přímým potravním konkurentem, tedy obývají podobné prostředí a živí se podobnou potravou. Motivací k agresivní odpovědi potkana může být i potravní deprivace. Předchozí zkušenosti se zabitím myši nebo hladovění v minulosti zvyšují pravděpodobnost zabití další myši přesto, že je potkan najedený (Paul *et al.*, 1971). Pokud se ovšem potkan před a během hladovění dostal do neagresivního kontaktu s myšmi, byla snížena agrese navzdory tomu, že

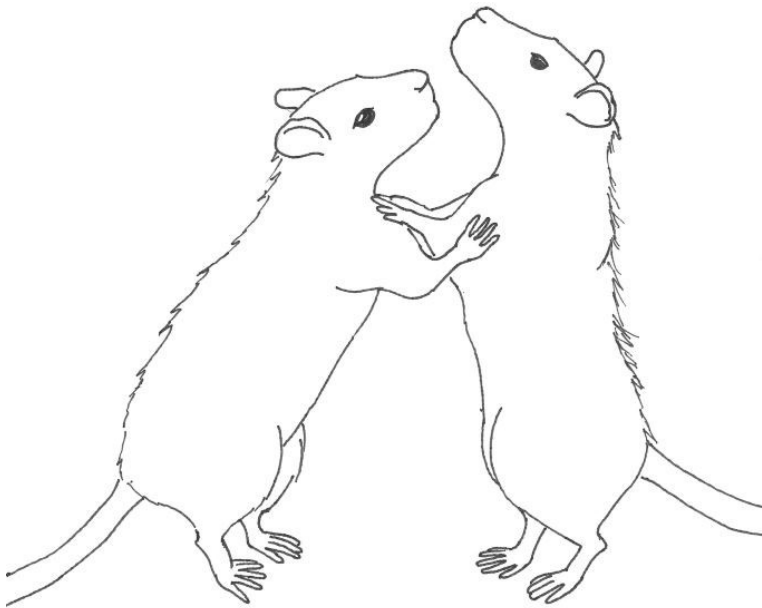
byla jedinci potrava stále odepírána. Z těchto pozorování je patrné, že predátorská agrese proti myším je velmi posílena hladem, ale nejedná se o jediný faktor ovlivňující vyvolání útoku (Paul, 1972).

Vnitrodruhová agrese probíhá mezi členy stejného druhu. Motivací této agresivity bývá vyhnání vetřelce z teritoria, ochrana mláďat a dokázání vyššího (dominantního) postavení v rámci kolonie. Ve volné přírodě se vyskytuje hlavně agrese teritoriální a mateřská. Potkani z jedné kolonie znají své postavení ve skupině a navzájem na sebe útočí zřídka (Barnett, 2009). Vyhnání neznámého potkana z teritoria probíhá zejména kvůli ochraně vlastního území a jedinců, kteří jsou součástí kolonie. Souboje probíhají zejména mezi dvěma samci a mají určité typické vzorce (viz Tabulka č.1 vycházející ze studie Blanchard & Blanchard z roku 1977). Tabulka ukazuje jednotlivé vzorce chování u dominantního samce a vetřelce v časové posloupnosti. Samec, který je původní na území, je dominantním samcem kolonie. Nejprve vyšetřuje a posléze útočně vyhání neznámého jedince, který reaguje spíše defenzivně. Teritoriální souboj lze navodit i v zajetí. Na základě toho se v laboratoři využívá behaviorální test zvaný *Resident-Intruder* (viz kapitola 5.1).

Dominantní samec	Vetřelec
Přiblížení a očíhávání	-
Naježení	-
Cenění zubů	-
Kousnutí	Boj, Box (defenzivní boj ve vzpřímené pozici) a pozice na zádech (plně submisivní)
Pronásledování	Boj
Boční útok	Box (defenzivní boj ve vzpřímené pozici)
Box (ofenzivní boj ve vzpřímené pozici)	Box (defenzivní boj ve vzpřímené pozici)
Pozice na protivníkovi (plně agresivní)	Pozice na zádech (plně submisivní)

Tabulka č.1 – vzorce sociálního chování při agresivitě vyvolané přidáním do domovské klece potkana jiného neznámého potkana (Blanchard & Blanchard, 1977).

Box je znázorněn na obrázku číslo 2. Samci jsou při něm ve vzpřímené pozici a zápasí spolu předními tlapkami. Při tomto souboji často dominantní samec napadne protivníka ze strany. Tento jev se v tabulce nazývá bočním útokem. Na obrázku číslo 3 je zobrazená pozice, kdy dominantní samec povalí protivníka na záda – Pozice plně agresivní a plně submisivní (v literatuře je označován pojmem *pinning*).



Obrázek č.2 Box – agresivní vzpřímený souboj dvou potkanů



Obrázek č.3 Pinning - pozice plně agresivní (horní jedinec) a plně submisivní (dolní jedinec)

Jak bylo výše zmíněno, potkani vytvářejí kolonie, které jsou hierarchicky uspořádány. Nejvýše postaveným jedincem v kolonii je největší a nejdominantnější samec – alfa samec. V přírodě potkani po ustanovení společenských vztahů v kolonii mezi sebou o dominanci často nebojují. Spíše se vyskytují výhrůžky a hrozící postoje než samotný souboj. Byl pozorován jev, kdy při sociální interakci dvou samců dominantnější jedinec očichával okolí hlavy protivníka s větší frekvencí. Submisivnější samec četnost očichávání naopak utlumil. Tento fakt potvrzuje, že projev dominance může probíhat bez prvku agresivity (Wesson, 2013). Faktory určující dominanci potkana jsou variabilní a existují i možnosti pokusného ovlivnění sociálního postavení jedince. Jedním z faktorů může být předchozí zkušenost. Experimentálně bylo zjištěno, že výsledek prvního setkání dvou samců ovlivnil pozdější interakce s jinými jedinci. První prohra způsobí snížení agresivity a útočného chování jedince při dalších sezeních (Seward, 1945). Nezanedbatelnou roli ovlivnění dominance a agresivity mají hormony – převážně samčí hormon testosteron. Páření se samicí, které vyvolává nadprodukcí testosteronu, má za následek zvýšení agresivity samce. Větší agresivita znamená větší tendenci k boji a tím větší pravděpodobnost vydobytí dominantnějšího postavení (Flannelly & Lore, 1977). Nezávisle na pohlaví protivníka samice projevují více defenzivního chování a jsou méně agresivnější než samci (Blanchard *et al.*, 1984). Samice z jedné kolonie mezi sebou neprojevují téměř žádnou agresi. Naopak mezi sebou udržují vzájemné vztahy a obě pohlaví vykazují přátelské vzorce chování jako je těsný kontakt při odpočinku, vzájemná očista nebo přátelské očichávání (Barnett, 2009). V laboratorních podmínkách lze konflikt o postavení navodit pomocí různých metod (viz kapitola 5.2). Souboj o dominantní postavení je z největší části tvořen vzorcem chování zvaným *box*, který byl výše popsán.

Mateřská agrese je útočné chování vyskytující se u samic, které jsou právě březí nebo se starají o své potomky. Mláďata po porodu jsou zranitelná a matka je chrání před hrozbou z okolí, jako je například agresivní samec. V přírodě je útočné chování matky, která se stará o mláďata, velmi častým jevem u mnoha druhů živočichů. Tato agresivita bývá často i nepřiměřená a u samic potkanů může být útok veden na mladé potkany nebo neživé předměty. To je nejspíše způsobeno tím, že je řízena zejména hormonálně. Pokusně bylo zaznamenáno, že samice den po porodu projevují velmi nízkou agresivitu proti neznámému samci. V tomto čase se vyskytuje poporodní estrální fáze, která u samice vyvolá na místo

agresivního jednání chování sexuální. Míra agresivity při laktaci dramaticky stoupá, až dosáhne maxima a poté následuje opět pokles agresivního jednání. Maximum bývá okolo desátého dne po porodu. Vyplavení hormonu je výrazně podpořeno interakcí mezi matkou a potomky při laktaci (Mayer *et al.*, 1987).

2.3 Sociální paměť

Paměť představuje soubor stop získaných záznamem informací z vnějšího světa. Jedinec je může využít k volbě adekvátní reakce při opětovném setkání se stejnou skutečností, zde například se stejným jedincem či sociální situací. Za primitivní sociální paměť, která se objevuje již v rané ontogenezi, se dá považovat vtisknutí (*imprinting*). Podněty, které si je tvor schopný pamatovat pomocí vtisknutí, mohou být vizuální olfaktorické nebo zvukové. Například morčata si v prvních dnech života vtisknou pach matky (pach přítomný v jejich okolí) a v pozdějším věku ho preferují (Carter & Marr, 1970). Z evolučního hlediska je schopnost pamatovat si ostatní zvířata velmi důležitým faktorem, díky kterým se mohly vyvinout některé složitější typy chování a životních strategií, například sociální hierarchie, reciproční altruismus a sociální učení. U potkana byla dokázána schopnost rozpoznání jedince nejméně po dobu 24 hodin od prvního setkání s ním (Moura *et al.*, 2010). Pro rozeznání partnera je hlavním určujícím smyslem čich (viz kapitola 3.1). Potkan, jako koloniální zvíře, disponuje rozmanitým repertoárem sociálních projevů a byly u něho pozorovány také komplexnější vzorce chování založené na sociální paměti, jak je výše zmíněno. Například bylo experimentálně prokázáno, že si potkani navzájem pomáhají (Rutte & Taborsky, 2007). Recipročně altruistické chování se vyskytuje na základě předchozích zkušeností, kdy zvíře pomůže jinému, pokud mu již někdy v minulosti pomohl a nadále nevynaloží úsilí pro jedince, který se dříve zachoval sobecky. Altruismus je tedy založen na předchozích zkušenostech s ostatními jedinci a zvíře si je musí pamatovat (Sherry & Schacter, 1987). Reciproční altruismus lze rozdělit do dvou typů. Přímý, při kterém je napomáhání ovlivněno předchozí zkušeností s daným jednotlivcem a je tedy při něm rozhodujícím faktorem sociální paměť a generalizovaný, kdy je pomoc poskytnuta neznámému partnerovi. Sklon k napomáhání cizím jedincům se však zvyšuje po předchozím příjmu pomoci od anonymního jedince. Konkrétně u potkana je to o více než 20 % (Schweinfurth *et al.*, 2019).

Tento typ altruismu je tedy nezávislý na rozpoznání partnera ale výrazně ovlivněn vzpomínkou na sociální interakci s neznámým jedincem.

Koloniální způsob života je často doprovázen kolektivním teritoriálním chováním. Vymezení území, které skupina obývá, probíhá nejčastěji pomocí pachových stop, kterými je označený prostor, o který jsou jedinci připraveni bojovat. Pro toto chování je schopnost sociální paměti také zásadní. Je potřeba odlišit jedince ze své skupiny od cizinců. Jedinci si jsou také schopni zapamatovat pachy zvířat, jejichž teritoria sousedí s tím jejich. Na pachy svých sousedů poté reagují výrazně méně agresivně než na pach cizince. Tento jev je v literatuře označován jako *the dear enemy phenomenon* (Temeles, 1994). Na teritorialitě potkanů je založen také test *resident-intruder* blíže popsany v kapitole 5.1.

3. Komunikace

3.1 Olfaktorická komunikace

Chemorecepce je fylogeneticky jedním z nejranějších smyslů. Jedná se o vnímání podnětů chemické povahy. Do chemorecepce patří chuť a čich. Principem čichového vnímání u savců je nasátí vzduchu z okolí do dutiny s receptory (dutina nosní či vomeronasální orgán), které zachytí chemickou molekulu obsaženou ve vzduchu a snaží se jí rozpoznat. U lidí a primátů je čich poměrně slabý, protože se orientují hlavně pomocí zraku, a čich pro ně není tak důležitým smyslem. Potkani, jako zvířata obývající podzemní nory a vykazující nejvyšší aktivity v noci, primárně využívají k orientaci čich, hmat a sluch. V historii, zřejmě díky antropocentrickému přístupu, byl čich považován za primitivní smysl. Avšak bližší studie potkaního čichu ukázaly, že umožňuje vnímat svět velmi komplexně. Jedním z takových důkazů bylo zjištění, že rozpoznání pachových stop je u potkana velmi rychlé a přesné (Uchida & Mainen, 2003). Bylo potvrzeno, že potkan má čichové receptory propojené s částmi mozku zodpovědnými za vyšší kognitivní funkce, jako je limbický systém nebo prefrontální kůra (Slotnick, 2001). To značí, že využívá pachy ke složitějším úkonům, jako zdroj informací pro vytváření a vybavování paměťových stop v rámci asociativního či sociálního učení.

Uzavřené hierarchické sociální skupiny, ve kterých potkani ve volné přírodě žijí, by se nemohly tvořit, pokud by si nebyli schopni zapamatovat členy kolonie a rozeznat je od cizích jedinců. Toto rozpoznávání je u potkanů umožněno individuálním pachem, který je geneticky determinovaný a pro každého jednotlivce unikátní. Experimentálně bylo dokázáno, že je potkan schopný podle pachu rozpoznat známého jedince od cizince, rozlišit dva známé jedince a svůj vlastní pach (Carr *et al.*, 1976). Také bylo zaznamenáno, že samec se více zajímá o pach neznámé samice než o pach samice, se kterou se již dříve setkal a oplodnil ji (Carr *et al.*, 1980). To značí, že potkani jsou schopni rozpoznávat individuálně a pamatují si charakter setkání. Jak již bylo zmíněno, pach je geneticky podmíněným znakem, což napovídá, že mezi příbuznými jedinci bude podobný. Vliv na něj má i aktuální stav zvířat. Hladina hormonů, strava nebo nemoci se odráží v pachu každého jednotlivce (Brown, 1988). Potkani jsou tedy schopni čichem rozeznat jednotlivce a zjistit jejich kondici a zdravotní stav. Jsou schopni dokonce podle pachu rozpoznat co jiný potkan pozřel a poté tu samou potravu preferují jako známou a bezpečnou (Posadas-Andrews & Roper, 1983).

Za pomoci chemických látek vylučovaných jedincem se také dá vyvolat určitá odezva příjemce. Tyto látky se nazývají feromony a jsou jedním z mechanismů vnitrodruhové komunikace. Receptory schopné rozpoznat tyto látky jsou součástí Jakobsonova orgánu, který je uložený na horním patře v dutině ústní. U člověka je tento orgán rudimentální, ale mezi hlodavci je velmi dobře vyvinut. U potkanů se vliv feromonů objevuje například v případě komunikace mezi samicí a novorozеныmi mládřaty. Mládřata jsou přitahována mateřským feromonem, což napomáhá soudržnosti vrhu a opětovnému shledání matky s potomky (Leon, 1974). Mateřský feromon je tvořen bakteriemi slepého střeva a je vyměšován společně s výkaly, jeho uvolňování je řízeno hormonálně. Potomci u matky vyvolají navýšení sekrece hormonu prolaktinu, který spouští laktaci po porodu a také se navýší příjem vody a potravy. To způsobí rychlejší a častější vyměšování a díky tomu i zvýšené uvolňování mateřského feromonu. Sexuální chování je také pod vlivem feromonů. Samci vytváří feromon, který je atraktivní pro samice. Sekret je tvořen preputiální žlázou, která je uložena v záhybu kůže před genitáliemi (Gawienowski *et al.*, 1975). Byl nalezen také feromon, který má poplašnou funkci. Jeho přítomnost způsobí, že se potkan začne skrývat a hodnotit riziko v okolí (Kiyokawa *et al.*, 2006).

Komunikace pomocí pachů je běžná u savců v rámci vymezování teritoria. Potkan v tom není výjimkou, například *the dear enemy phenomen*, zmíněný o kapitolu výše, je v případě potkanů založen také na olfaktorické komunikaci. Při pozorování reakce potkana na pachové značky jiných jedinců bylo shledáno, že potkan více zkoumá pach druhá, se kterým se již dříve setkal. Rozdílná reakce nastává v závislosti na hierarchickém postavení jedince. Submisivní potkan zkoumá pachovou značku dominantního, ale nepřekrývá ji svým pachem. Dominantní jedinec pak naopak pachovou stopu přeznačí vlastní močí (Brown, 1992). Z toho vyplývá, pachové značky slouží nejen k individuálnímu rozlišení jedinců, ale odrážejí i jejich sociální postavení.

3.2 Vokalizace

Vokalizaci u potkana můžeme rozdělit podle toho, zda je člověkem slyšitelná nebo neslyšitelná, tedy ultrazvuková. Slyšitelná vokalizace slouží potkanovi k projevu agrese, či obrany, a to zejména v mezidruhovém interakci. Vyvolána může být intenzivnější bolestí, a proto se dá využít jako měřítko úrovně negativní reakce na bolestivé podněty (Han *et al.*, 2005).

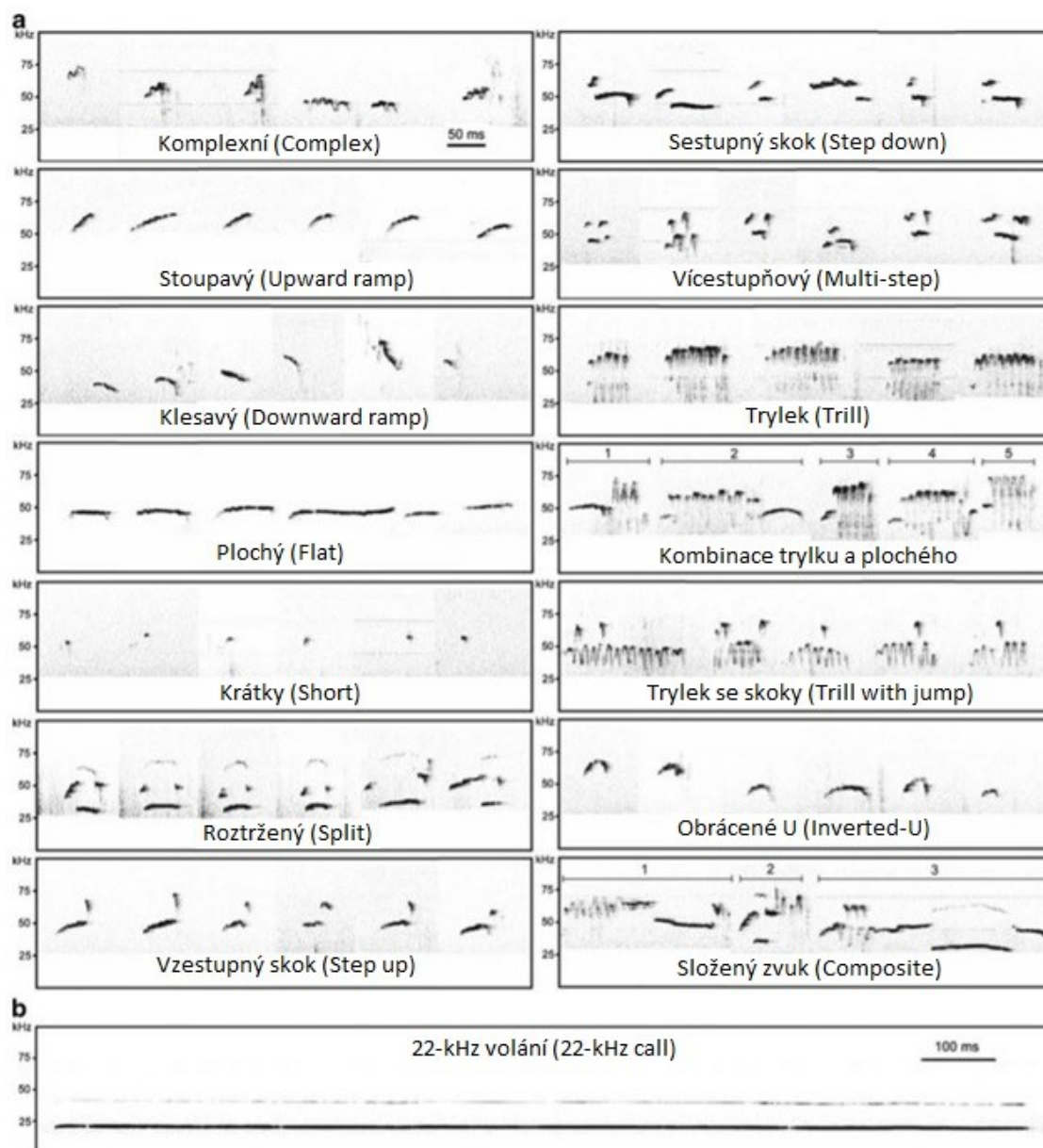
Mnohem obsáhlejší repertoár zvuků se pohybuje v hladině ultrazvuků. Ultrazvuková vokalizace se objevuje již krátce po narození. Mláďata ultrazvuky vydávají hlavně proto, aby upoutala pozornost matky. Pokud je matka slyší, začne je intenzivně vyhledávat, opečovávat hnízdo nebo se dokonce zvýší laktace. Také opuštěné mládě začne vokalizovat a matka jej pak najde a navrátí do hnízda (Hashimoto *et al.*, 2001). Zvuky typické pro mláďata se s věkem mění a zdokonalují, tím pádem se postupně přibližují projevu dospělců (Brudzynski *et al.*, 1999).

U dospělého potkana se odlišují dva typy zvuků podle frekvence a trvání: dlouhé okolo 20 kHz a krátké okolo 50 kHz (Miczek *et al.*, 1991). Dlouhé 20-kHz ultrazvuky odpovídají nepohodlí nebo hrozbě. Dospělí potkani vydávají toto volání, pokud se cítí v ohrožení predátorem – tzv. poplachová výstraha. Poplašné zvuky mohou být upozorněním na nebezpečí pro ostatní členy kolonie (Litvin *et al.*, 2007). Tyto zvuky se dále objevují ve chvíli těsně po ejakulaci (Barfield & Geye, 1972) a v sociálním kontextu, kdy submisivní samec používá tuto vokalizaci jako projev podřízenosti (Lore *et al.*, 1976). Také bylo toto

volání pozorováno u potkanů po vysazení kokainu, což se dá považovat za model abstinenční úzkosti (Mutschler & Miczek, 1998).

Zvuky pohybující se okolo frekvence 50 kHz (zpravidla mezi 30 – 75 kHz) potkani využívají během různých sociálních interakcí a jako projev pozitivních emocí. Na rozdíl od 20-kHz vokalizací jsou tyto vysokofrekvenční rozmanité co do charakteru a patrně i funkce. V roce 1972 bylo prvně popsáno vydávání těchto zvuků při pohlavním styku od samců i samic (Sales, 1972). Dále byly detekovány při počátečním vstupu dvou samic v testu *resident – intruder* (Thomas *et al.*, 1983) a během hry u dospívajících mláďat (Knutson *et al.*, 1998). Mimo tyto situace bylo toto volání zaznamenáno také při přesunutí jedince do neznámého prostředí, stejně tak jako při ponechání osamoceneného potkana v domovské kleci. To napovídá, že tato vokalizace je používána při hledání známého potkana (Wöhr *et al.*, 2008). Je vydávána i při lechtání ochočeného potkana člověkem. Lechtání probíhá na ventrální straně zvířete. Potkan vnímá tento kontakt jako pozitivní. Potkani v sociální izolaci více vyhledávají lechtání člověkem, a více při něm vokalizují, než když jsou chováni ve skupině (Panksepp & Burgdorf, 2000). Hypotéza, že 50-kHz zvuky jsou odrazem pozitivního stavu zvířete, byla také potvrzena testem, který neobsahoval sociální nebo potravní stimul. Pozitivních emocí bylo dosaženo farmakologicky, a to pomocí morfinu a amfetaminu (Knutson *et al.*, 1999).

Vysokofrekvenční vokalizace jsou poměrně různorodé. Jennifer Wright *et al.* (2010), nahrávali a kategorizovali ultrazvuky při sociálním neagresivním kontaktu dvou samic. Objevili čtrnáct různých typů vokalizací, které se objevovaly opakovaně (viz obrázek č.4). Analýza potvrdila, že 93 % zvuků obsažených v nahrávané komunikaci bylo možné klasifikovat do těchto čtrnácti kategorií. Nejčastěji se „rozhovor“ u potkanů skládal ze zvuků kategorií *flat* (plochý, jednoduchý tón) a *trill* (trylek, oscilující rychle kmitající zvuk) nebo jejich kombinací. Tyto tři kategorie zahrnovaly 50 % veškerých nahraných vokalizací. Funkční význam jednotlivých podtypů není znám a je předmětem budoucího výzkumu. Tato studie obsahovala ještě test s amfetaminem, který zvýšil celkový počet vydávaných zvuků, ale relativní zastoupení kategorií se nezměnilo. To ukazuje, že vokalizace může být použita jako ukazatel při behaviorálně-farmakologických experimentech.



Obrázek č.4 – Klasifikace potkaních ultrasonických vokalizací převzatá a přeložena ze studie Wright *et al.* (2010) **a.** Kategorie 50-kHz ultrazvuků zaznamenaných u laboratorního potkana **b.** 22-kHz vokalizace (výše popsána jako 20-kHz vokalizace)

4. Modely autismu

4.1 Poruchy autistického spektra u lidí

Termín poruchy autistického spektra označuje odchylky mentálního vývoje v raném věku. Tyto poruchy závažně ovlivňují chování jedince v běžném životě. Je narušeno zejména sociální chování, verbální a neverbální komunikace a jedinec si často vytváří neobvyklé vzorce repetitivního chování a má omezené zájmy oproti okolí. Právě abnormální sociální chování bývá klíčové při diagnostikování poruchy. Ačkoliv jsou tyto symptomy typické pro jedince s poruchou autistického spektra, expresivita projevu se u jednotlivých pacientů může výrazně lišit. Často, nikoli však vždy, se k nim přidružuje i mentální retardace (jindy je ovšem inteligence naopak nadprůměrná, nebo se mohou objevit specifické, úzce zaměřené schopnosti, tzv. savantismus), jiné neuropsychiatrické příznaky a různé komorbidity, například epilepsie.

Příčiny vzniku poruchy autistického spektra mohou být různorodé. Nejčastěji se jedná narušení neurálního vývoje genetickými predispozicemi kombinované s vlivem okolí (Gerlai and Gerlai, 2003). V mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) nalezneme seznam pervazivních vývojových poruch. Mezi ně patří například dětský autismus, který se projeví a diagnostikuje do 3 let dítěte. Atypický autismus se na rozdíl od dětského projeví až po třetím roku života, nebo vykazuje pouze některé z typických symptomů pro poruchu autistického spektra. Další poruchou spadající do této skupiny je Rettův syndrom, který byl pozorován pouze u dívek. Zpravidla se projeví ve věku od půl roku do dvou let. Při tomto onemocnění dochází k částečné nebo úplné ztrátě řeči, poruše motorických dovedností a zástavě růstu hlavy. Syndrom je téměř vždy doprovázen těžkou mentální retardací. Dále je v literatuře zmíněn Aspergerův syndrom, jehož zařazení do skupiny pervazivních vývojových poruch je ovšem poněkud sporné. Projevuje se typickými symptomy jako narušením sociálního chování a vykazování repetitivních, stereotypních zájmů a aktivit, ale není pozorováno opoždění ve vývoji řeči a kognitivních schopností (MKN-10, 2018).

4.2 Potkaní linie Eker

Potkaní linie Eker je geneticky podmíněný model tuberózní sklerózy u laboratorního potkana. Tuberózní skleróza je autozomálně dominantní lidské onemocnění. Projevuje se

výskytem nezhoubných nádorů v různých tkáních a zpravidla je doprovázena epilepsií, poruchou intelektu a chování a případně i poruchou autistického spektra, která je diagnostikována u 40 % pacientů (Feliciano *et al.*, 2013). Příčinou onemocnění je mutace jednoho ze dvou genů – TSC1 a TSC2 (Curatolo, 2003). Produkty těchto genů ovlivňují mTOR regulační dráhy buněčného růstu a proliferace v savčích buňkách, a mutace brání jejich normální činnosti zapříčiní nekontrolovatelnou aktivaci mTOR dráhy (Sarbasov *et al.*, 2005). Dědičné nádory ledvin (renální adenomy) u experimentálních potkanů poprvé popsal R. Eker v roce 1954. Původně bylo na model pohlíženo pouze jako na predispozici k tvorbě tumorů, ale později se přišlo na souvislost s onemocněním tuberózní sklerózy. Tato mutace je spojená s genem TSC2 – stejně jako u lidské patologie tohoto onemocnění. Všichni jedinci narozeni s mutací jsou heterozygoti. Pokud jsou obě alely tohoto genu zmutované, embryo je neživotaschopné a dochází k potratu (Hino *et al.*, 1994). Behaviorální a sociální testy prokazují, že u potkanů nesoucích tuto mutaci se objevují sociální deficity, a navození epileptických záchvatů pravděpodobně dále rozšiřuje poškození odpovídající projevům poruchy autistického spektra u lidí (Waltereit *et al.*, 2011).

Na tomto modelu je často studován účinek možných farmak na tuberózní sklerózu. S příznivými výsledky přišla studie, užívající rapamycin, látku inhibující regulační dráhu mTOR. U Eker potkanů podání této látky způsobilo zmenšení nádorů a delší dožití postižených. Avšak během pokusu vznikala rezistence na rapamycin, a tím vzniká problém při použití této látky pro dlouhodobou léčbu nemoci (Kenerson *et al.*, 2005). Látka Everolimus, která je také inhibítoem mTOR dráhy, má pozitivní účinek na sociální deficit modelových zvířat (Schneider *et al.*, 2017).

4.3 Model autismu indukovaný kyselinou valproovou

Tento model spočívá v prenatálním vystavení potkanů kyselině valproové. Tato kyselina bývá používána jako antiepileptikum, ale pokud ji užívá těhotná žena, zvyšuje se pravděpodobnost, že se jí narodí potomek s poruchou autistického spektra. U potkanů je dokázáno, že pokud expozice kyselině valproové proběhne během uzavírání neurální trubice embryí, což je u potkana 12. den březosti, jsou mozky narozených mláďat morfologicky podobné mozku lidí s poruchou autistického spektra. Mozeček je výrazně zmenšen a

obsahuje méně Purkyněho buněk (Ingram *et al.*, 2000). Ovlivněno je i chování. Ve srovnání s kontrolou vykazují takto ovlivnění potkani stereotypní hyperaktivitu a nižší tendenci k prozkoumávání okolí, zvýšenou latenci k sociálnímu chování, nižší citlivost na bolestivé stimuly a snížení prepulsní inhibice úlekové reakce (Schneider & Przewłocki, 2004). Ovšem účinky prenatální expozice kyselině valproové se liší u samců a samic. Samci jsou postiženi více a vykazují všechny výše zmíněné defekty. U samic se neprojeví žádné změny až na stereotypní hyperaktivitu (Schneider *et al.*, 2008). Rozdílná citlivost v závislosti na pohlaví se vyskytuje i u lidí. Chlapců s poruchou autistického spektra je čtyřikrát více než dívek trpící stejnou poruchou.

4.4 Borna virus model

Při tomto modelování se využívá viru, který napadá centrální nervovou soustavu. Borna virus (BDV) je neurotropický obalený RNA virus s negativním řetězcem dlouhým 8 až 9 kb patřící do třídy Bornaviridae (Gonzalez–Dunia *et al.*, 1997). Hlavním místem výskytu BDV je Německo a Švýcarsko a přirozeným hostitelem je kůň, ovce nebo jiné hospodářské zvíře, ale je schopný napadnout mnoho dalších obratlovců, včetně hlodavců. Předpokládá se, že se přenáší intranasální cestou, jelikož se takto infikují zvířata v laboratoři, ale nemocná zvířata nežijí dlouho a virus se objevuje sporadicky, proto není možné, aby se virus předával pouze infekčním řetězcem. Přírodní zdroj infekčního viru nebyl dosud přesně určen (Staheli *et al.*, 2000).

Inokulace novorozených mláďat potkanů BDV způsobí abnormality neuroanatomického vývoje, především špatný rozvoj mozečku, bez známek buněčné imunitní odpovědi (Bautista *et al.*, 1995). Tyto vývojové poruchy zapříčiní behaviorální defekty, například snížení sociální hry u mláďat, podobně jako u lidí s poruchou autistického spektra (Pletnikov *et al.* 1999).

4.5 Potkan s inaktivací genu Shank3

Gen Shank3, respektive jeho proteinový produkt, reguluje strukturní organizaci dendritických trnů a je vazebným partnerem neuroliginů. Dendritické trny jsou výběžky

neurálního dendritu a jsou zodpovědné za přijímání signálů ze synapse axonu. U lidí mutace genu Shank3 vyvolává autismus a Aspergerův syndrom (Durand *et al.*, 2007). Tento gen byl proto hojně studován i na myším modelu, kde mutace vyvolávají sociální deficity a abnormality. Narušení je znatelné i v komunikaci a paměťových testech. Projevy se velmi podobají projevům poruchy autistického spektra u lidí (Wang *et al.*, 2011). U potkanů s mutací v genu Shank 3 byly také detekovány změny v sociálním chování, hře mláďat a komunikaci. Díky bohaté sociální komunikaci potkanů byly změny způsobené mutací lépe rozpoznatelné než u myší (Berg *et al.*, 2018). To je v souladu s myšlenkou, že při modelování duševní poruchy se jako modelový organismus lépe uplatní potkan.

5. Experimentální sociální úlohy

5.1 Resident – intruder test

Tato úloha je založená na přirozené agresivní obraně vlastního teritoria. Potkan, který je na území původní (*resident*), bude útočit na neznámého samce (*intruder*), který sem pronikl. Tato agrese může být zvýšena přítomností samice nebo předchozí sexuální zkušeností. Pomocí tohoto testu lze určit míru agresivity. Také se dá zaměřit na samce, který je v cizím teritoriu, jako na pokusné zvíře a studovat tak sociální stres vyvolaný porážkou v souboji.

Klec pro tento test by měla být velká asi půl metru čtverečního, protože agrese je velmi aktivní interakce a potřebuje dostatečně velký prostor pro plné vyjádření. Také z hlediska bezpečnosti pokusného zvířete znamená větší klec menší riziko zranění. Pro usnadnění a prohlubování projevu teritoriálního chování se asi týden před pokusem umístí do klece samice. Ta by měla být sterilizována tak, aby zůstala hormonálně neporušena, ale nemohlo dojít k zabřeznutí. Takové sterilizace se dá dosáhnout například podvázáním vaječnicků. Po celou dobu by klec neměla být čištěna, aby si samec mohl vytvořit pachově označené území, což je pro tento test nezbytné. Samec (*resident*) by měl být dospělý a větší než samec (*intruder*) a při měření by se neměla setkat dvakrát ta samá dvojice. Pro nejlepší výsledky testu je vhodné si vybrat správnou dobu, kdy je potkan nejaktivnější – tedy noc. Test lze provést jednou nebo dvakrát za jeden den (Koolhaas *et al.*, 2013).

Samice by se z klece měla vyjmout hodinu před testem. Test začíná vypuštěním neznámého samce do klece s původním. Sezení je výhodné zaznamenávat pomocí videonahrávek k pozdější přesnější analýze výsledků. Délka testu je obvykle deset minut, což by měla být dostatečně dlouhá doba k plnému projevu ofenzivního chování. Po ukončení testu se vyjme samec *intruder* a navrátí se do klece původní samice (Koolhaas *et al.*, 2013).

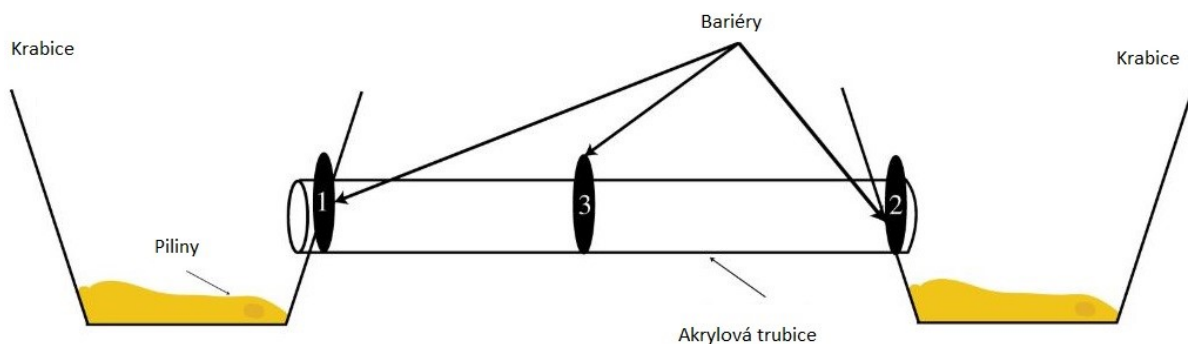
Při analýze se sleduje doba od začátku testu do prvního napadení neznámého samce a četnost jednotlivých prvků chování popsané v kapitole 5.3 a prvků agrese kapitole 2.2. Tato úloha poskytuje možnost studia příčin a důsledků agresivního chování a lze využít při hledání patologie v sociálním chování.

5.2 Testy sociální dominance

Potkani jako společenská zvířata, která v přírodě vytváří hierarchické společenství, podléhají vnitrodruhovému určení silnějšího, tedy dominantnějšího, jedince a slabšího, submisivnějšího jedince.

Dominance u potkanů se dá v laboratoři určit a porovnávat pomocí různých testů. Lester Krames *et al.* v roce 1969 vydal studii o feromonech asociovaných s dominantním postavením potkanů. Pro zjištění hierarchie mezi samci v této práci použili metodu s potravní deprivací. Pokusná zvířata byla rozdělena do klecí po čtyřech. Každý den jim byla odepírána potrava po dobu 22 hodin. Zbývající dvě hodiny měli potkani potravu v krmítku u klece, ke kterému se ovšem vždy mohl dostat a jíst pouze jeden. Test běžel několik týdnů a dominance mezi samci byla určena podle času, kdy měl jedinec krmítko pod kontrolou. Pochopitelně, nejvýše postavený potkan se zmocnil krmítka na nejdelší dobu. V jiné studii (Bunnell, 1966) použili obdobný test s tím rozdílem, že měli 23-hodinové omezení dostupnosti vody. Potkanům byla voda přiváděna pomocí kovové slámky z lahve připevněné na vnější straně klece. Dominance byla poté určena počtem vítězství daného potkana nad ostatními. Pro jednoznačnou dominanci musel jedinec vyhrát nejméně 75% setkání s každým z jeho území. Pro otestování dominance mezi dvěma jedinci se dá použít tzv.: trubicový test (*tube test*). Aparatura (obrázek č.5) se skládá z dvou krabic, propojených trubicí, která obsahuje bariery na obou koncích a jednu uprostřed. Trubice musí mít dostatečně široký průměr tak, aby se v ní potkan mohl volně pohybovat a zároveň nebyl schopný druhého potkana obejít ani se

sám otočit a utéct. Úloha začíná tak, že je z každé strany do trubice umístěn jeden potkan. Jakmile se oba dotknou centrální bariéry, zábrana je odstraněna. Souboj v trubici může probíhat různě. Submisivnější samec může sám začít ustupovat nebo dochází i k fyzickému přetlačování soupeřů. Za dominantnějšího samce je považován ten, který dosáhl na vstupní bariéry na druhém konci trubice (Saxena *et al.*, 2018). Výhodou této metody je, že pro zjištění postavení pokusných zvířat není nutné je deprivovat hladem, či žízní, což by v některých případech mohlo zkreslit výsledky experimentu.



Obrázek č.5 *tube test* (přejato ze studie Saxena *et al.*, 2018)

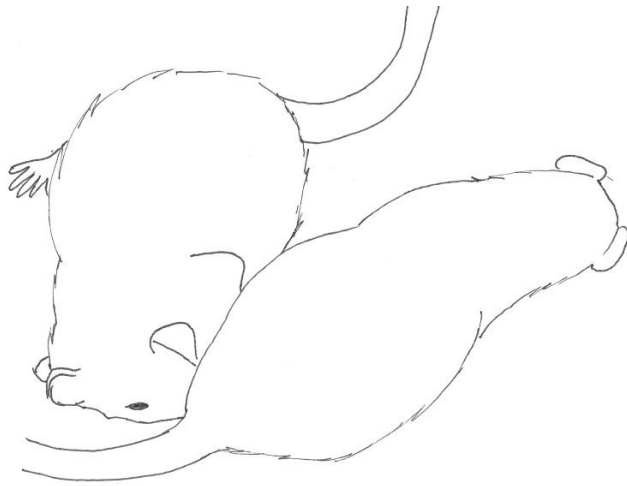
5.3 Socialita v otevřeném poli

V těchto úlohách se využívá aparatury poskytující volný prostor – tedy *open-field*. Je to velmi oblíbená technika hlavně pro svou jednoduchost. Aparaturou pro tento test je prostá aréna, která může mít čtvercový, kruhový nebo obdélníkový tvar a je vždy obehnaná stěnami, které znemožní útěk zvířete. Velikost arény závisí na potřebách experimentu a druhu pokusného zvířete. Může být z různých materiálů, ale reálně se nejvíce využívá plast nebo nekorodující kovy, především protože jsou jednoduše omyvatelné, a to usnadňuje dezinfekci, kterou je často nutné provést po každém otestovaném zvířeti. Pachové značky, které po sobě zvíře zanechává, by mohly ovlivnit následujícího testovaného potkana a tím i narušit věrohodnost výsledků. Délka sezení se odvíjí podle potřeb experimentu (Gould *et al.*, 2009).

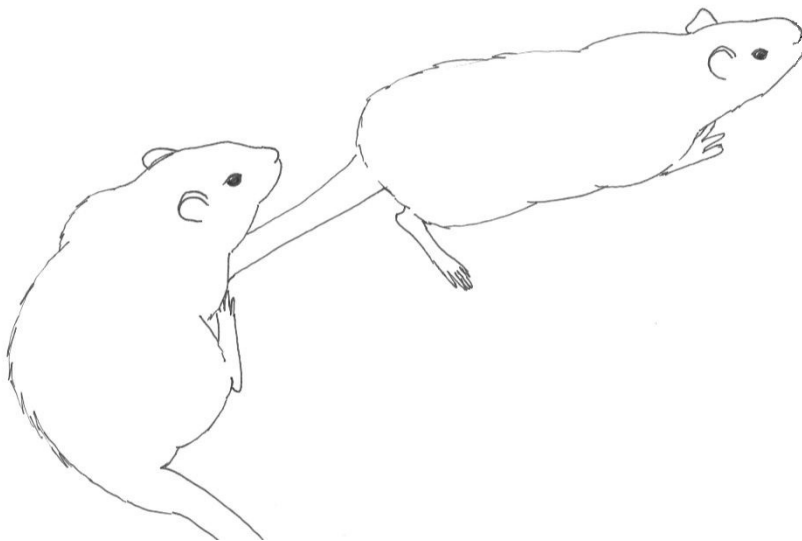
V otevřeném se obvykle studuje chování a obecná aktivita u samostatného jedince a také je běžně používán při hodnocení stimulačních, sedativních a toxických účinků látky používané v experimentu. Prakticky je tato úloha součástí každé podrobnější behaviorální studie potkanů. S využitím otevřeného pole se často setkáme i při pokusech s myši. Příkladem využití volné arény je pokus Ernestem Furchtgottem *et al.* v roce 1961 při studiu závislosti průzkumného chování na věku potkana.

Při studii sociálního chování u potkana v otevřeném prostoru je délka sezení nejčastěji pět minut. Velikost arény bývá okolo jednoho metru čtverečního. Před zahájením úlohy na sociální interakci se každé pokusné zvíře mělo nejprve seznámit s prostředím – tzv. habituace. Pro zvýšení motivace sociální interakce se při některých experimentech potkani na určitou dobu před testem izolují do samostatné klece. Pomocí otevřeného pole můžeme videokamerou natočit sociální interakci mezi dvěma zvířaty a poté podle videozáznamu analyzovat sociální chování každého jednotlivce. V takovém případě dvojice zvířat bývá stejného pohlaví a věku. Při zahájení úlohy jsou potkani umístěni do opačných rohů arény. Tento pokus byl využit například při studiu důsledků sociální izolace a efektu diazepamu (Wongwitdecha & Marsden, 1996).

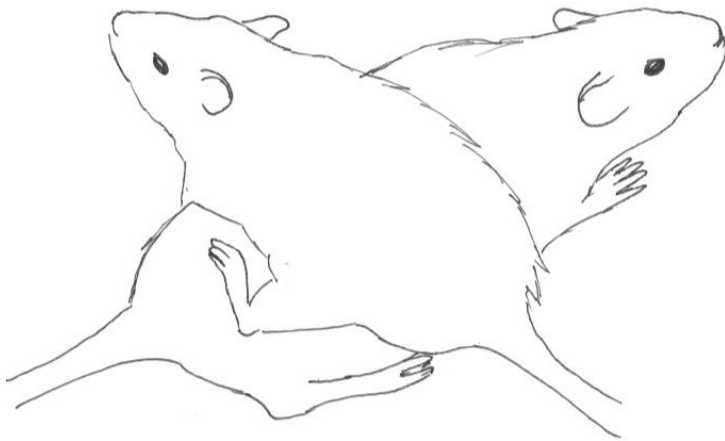
Pro analýzu výsledků se nahrává videozáznam celého sezení. Ideálně by mělo být pro hodnotitele video zaslepené, tak že neví, do které skupiny potkan patří. Je nutné si vytyčit, které prvky chování jsou pro výzkum relevantní a ty poté sledovat. Obecně toto sociální chování lze rozdělit na neagresivní a agresivní. Do neagresivních prvků, které se často sledují, patří explorační chování jako očíhávání oblasti genitálií (obrázek č. 6) a pronásledování druhého potkana (obrázek č. 7). Vyhýbaní se sociálnímu kontaktu se v testu projevuje útekem směrem od soupeře, někdy i jeho odstrkováním. Přelezení/podlezení druhého potkana (obrázek č. 8) je také častou interakcí, může to být projevem dominance. Potkan, který přelézá druhého, ho běžně i označuje. Mezi pozitivní sociální interakce patří očíhávání hlavy a těla (obrázek č. 9) a péče o srst partnera. Také se často zaznamenávají projevy, které nejsou interakcí mezi jedinci, jako například péče o vlastní srst a tzv. zamrznutí, kdy potkan po delší dobu nehybně stojí, které mohou indikovat nejistotu či úzkost. Prvky agresivního chování zahrnují kousnutí, boj a box. Tyto prvky chování jsou popsány v kapitole 2.2. U sledovaných prvků se zaznamenává četnost výskytu a délka trvání.



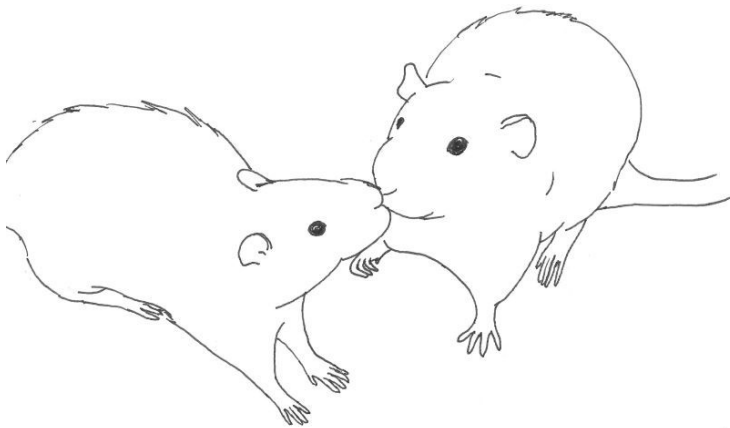
Obrázek č.6 očichávání oblasti genitálií – slouží ke zjištění identity druhého jedince a dalších informací o něm (viz kapitola 3.1)



Obrázek č.7 následování – jedinec kopíruje trasu druhého



Obrázek č.8 Přelezení – přelézající potkan často označuje druhého (projev dominance)



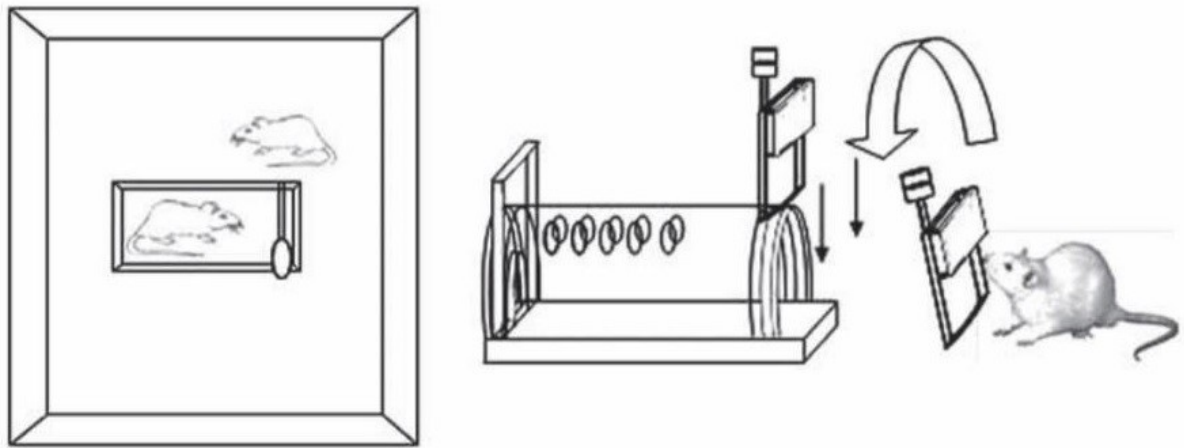
Obrázek č.9 Sociální kontakt – zahrnuje očichávání v oblasti hlavy, zejména okolo čenichu a úst (viz kapitola 2.2 – neagresivní dokazování dominance)

Agresivní chování se za normálních okolností v této metodě testování sociálního chování u potkanů vyskytuje zřídka, jelikož sezení probíhá v neutrálním prostředí a pokusná zvířata bývají stejného věku a pohlaví a mívají stejné životní podmínky. Pokud se ale podmínky chovu nebo prostředí změní, změní se i reakce k druhému jedinci. Příkladem může být izolace potkana po dobu několika týdnů, která navýší míru agresivity oproti druhému socializovanému jedinci. Z environmentálních podmínek se pro ovlivnění sociality a chování potkana nejčastěji používá světlo. Silnější osvětlení u přirozeně chovaného potkana snižuje projevy sociálního chování (Wongwitdecha & Marsden, 1996).

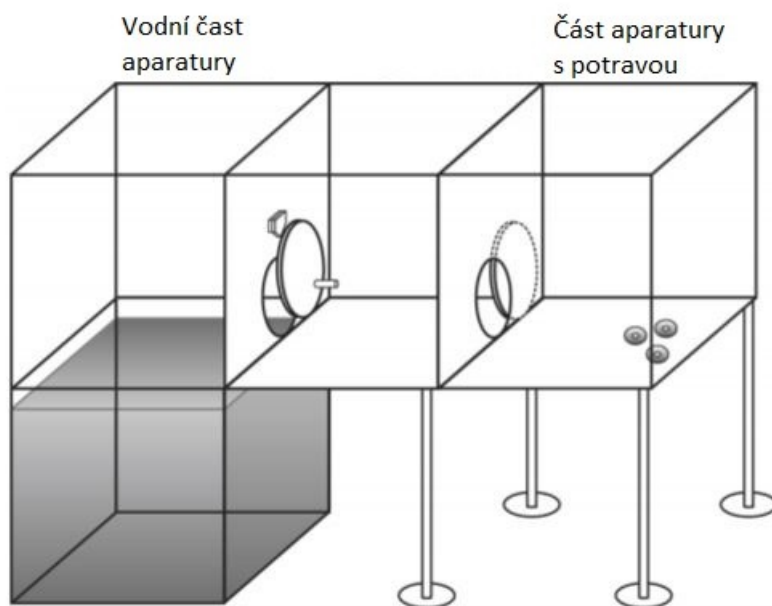
5.5 Test empatie

Empatické chování bylo vnímáno jako vyšší forma projevu sociality, kterou je schopen pouze člověk nebo někteří primáti. Jedná se o chování, kdy na základě představy utrpení jiného se mu snažíme pomoci. První záznamy, které naznačovaly, že by se tento druh sociálního chování mohl vyskytovat i u jiných savců, pochází již z roku 1962. Pozorovali, že potkan se snaží pomoci jinému potkanovi, který je ve stresové situaci. V té chvíli se to považovalo pouze za zvláštní projev altruismu (Rice & Gainer, 1962). Studie, která poprvé použila termín empatie v souvislosti s hlodavci, byla provedena na myších, u nichž se zkoumala pomoc jinému jedinci projevujícím bolest. Bylo také prokázáno, že pomoc se objevovala zejména ve chvíli, pokud se myši navzájem znaly (Langford, 2006).

Testování empatie u potkana musí být navrženo tak, aby bylo jasně vidět snaha pomoci druhému potkanovi. Může to být provedeno například pomocí uzavření potkana a sledování, zda ho druhý potkan pustí ven. Aparatura, která byla použita pro tento test se skládá z krabice, ve které je umístěna průhledná trubice sloužící jako past na potkana v nepohodlí (obrázek č.10). Potkan, který je mimo trubici, má možnost ji otevřít, tak že dostatečnou silou tlačí na páčku v horní části dvířek, tak aby je překlopil (Bartal *et al.*, 2011). V další studii byla použita aparatura, která byla rozdělena na tři části (obrázek č.11). Do prostřední části byl umístěn potkan, jenž měl na výběr. Buď pomoci jinému potkanovi, který je uzavřen v postranní části s vodou, tak že mu otevře dvířka, nebo si otevřít dvířka jiné části aparatury s potravní odměnou. Výběr první možnosti poukazuje na empatické cítění zvířete (Sato *et al.*, 2015).



Obrázek č.10 Aparatura pro test empatie – vlevo je schéma začátku sezení, kdy je jeden potkan uvězněn a druhý volný, a vpravo pak schéma způsobu otevírání dvířek (Přejato ze studie Bartal *et al.*, 2011).



Obrázek č.11 schéma aparatury rozdělené na tři části (Přejato ze studie Sato *et al.*, 2015).

6. Závěr

Laboratorní potkan má v repertoáru mnoho variabilních projevů sociálního chování, ve kterých se odráží původní způsob života ve volné přírodě. K orientaci, rozeznávání dalších jedinců a komunikaci používá hlavně čich, ale také má bohatý repertoár vokalizací, pomocí kterých se dorozumívá s ostatními potkany. Vokalizace potkani začínají vydávat bezprostředně po narození při komunikaci s matkou, a v průběhu života se spektrum jejich zvukových projevů rozšiřuje s tím, jak se rozvíjí i jejich sociální chování, nejprve hrou se sourozenci a později i při kontaktech s nepříbuznými jedinci.

K testování sociálního chování v laboratorních podmínkách se využívá celá řada experimentálních testů zaměřených na jeho různé aspekty, jako je hra, teritoriální a agonistické chování, seznamování s neznámým jedincem, sociální paměť, vztahy dominance a submisivity nebo empatie. Ty se pak využívají i v animálních modelech duševních poruch zahrnujících sociální deficit či narušení komunikace.

Tato práce také shrnuje poznatky o vybraných typech modelů autismu, poruchy, která primárně narušuje právě sociální chování. Modelování autismu u potkana může probíhat několika způsoby. Genetické modely reprezentují potkani linie Eker a potkani s inaktivací genu Shank3. Linie Eker je modelem lidské tuberózní sklerózy vzniklým přirozenou mutací. U těchto potkanů jsou patrné sociální deficity, které mohou být prohloubeny navozením epileptických záchvatů. Studie modelových organismů s inaktivací genu Shank3 ukazují, že gen má nezbytnou roli v sociální komunikaci. Modely autismu zapříčiněné vlivem vnějších faktorů na vyvíjející se mozek jsou v této práci zastoupeny modelem indukovaným vlivem kyseliny valproové a infekcí Borna virem. Oba tyto modely způsobí abnormální vývoj mozku, zejména pak mozečku, který je u lidí s poruchou autistického spektra také narušený. Ačkoliv výsledky behaviorálních testů u všech modelů vykazují změny chování, nelze tvrdit ani v jednom z příkladů, že by zvíře vykazovalo poruchu autistického spektra jako takovou. Vždy jde o určité napodobení situace u lidských pacientů, které nikdy není stoprocentně dokonalé.

Pomocí behaviorálních testů lze kvantifikovat jednotlivé prvky chování, a najít tak abnormality v sociálním projevu. U potkanů můžeme testovat i složitější sociální citění, jako je altruismus nebo empatie, což se dříve považovalo za typicky lidské. Bližší studie vokalizací

prokázaly, že pomocí ultrazvuku potkan vyjadřuje stres i pozitivní emoce a také komunikuje s ostatními jedinci. To vše činí z potkana vhodný model pro studium lidských duševních poruch, které se často projevují především v narušeném sociálním chování a komunikaci.

Seznam literatury

Krause, Jens a Graeme D. Ruxton. (2002) *Living in groups*. New York: Oxford University Press. ISBN 0198508182.

Krinke, Georg J. (2000) *Laboratory rat*. San Diego: Academic Press, *Handbook of experimental animals*. ISBN 0-12-426400-X.

Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161–1169. doi:10.1038/nn.2647

Scott, J. P. (1966). Agonistic Behavior of Mice and Rats: A Review. *American Zoologist*, 6(4), 683–701. doi:10.1093/icb/6.4.683

Elizabeth C. Bryda (2013). The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Mo Med.*;110(3):207-11.

Homberg, J. R., Wöhr, M., & Alenina, N. (2017). Comeback of the Rat in Biomedical Research. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(5), 900–903. doi:10.1021/acscchemneuro.6b00415

Spinka, M., Newberry, R. C., & Bekoff, M. (2001). Mammalian Play: Training for the Unexpected. *The Quarterly Review of Biology*, 76(2), 141–168. doi:10.1086/393866

Calhoun, J. B. (1963). *The ecology and sociology of the Norway rat*. Bethesda, Maryland: Department of Health and Educational Welfare.

Van den Berg, C. L., Hol, T., Van Ree, J. M., Spruijt, B. M., Everts, H., & Koolhaas, J. M. (1999). Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. *Developmental Psychobiology*, 34(2), 129–138. doi:10.1002/(sici)1098-2302(199903)34:2<129::aid-dev6>3.0.co;2-l

Poole, T. B., & Fish, J. (1976). An investigation of individual, age and sexual differences in the play of *Rattus norvegicus* (Mammalia: Rodentia). *Journal of Zoology*, 179(2), 249–259. doi:10.1111/j.1469-7998.1976.tb02294.x

Meaney, M. J., & Stewart, J. (1981). A descriptive study of social development in the rat (*Rattus norvegicus*). *Animal Behaviour*, 29(1), 34–45. doi:10.1016/s0003-3472(81)80149-2

Pellis, S. M., & Pellis, V. C. (1987). Play-fighting differs from serious fighting in both target of attack and tactics of fighting in the laboratory rat *Rattus norvegicus*. *Aggressive Behavior*, 13(4), 227–242. doi:10.1002/1098-2337(1987)13:4<227::aid-ab2480130406>3.0.co;2-c

Vanderschuren L.J.M., Niesink R.J.M., Spruijt B.M., Van Ree J.M. (1995) Influence of environmental factors on social play behavior of juvenile rats, *Physiology and Behavior*, 58 (1) , pp. 119-123.

Morley-Fletcher, S., Rea, M., Maccari, S., & Laviola, G. (2003). Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *European Journal of Neuroscience*, 18(12), 3367–3374. doi:10.1111/j.1460-9568.2003.03070.

Pellis, S. M., Pellis, V. C., & Kolb, B. (1992). Neonatal testosterone augmentation increases juvenile play fighting but does not influence the adult dominance relationships of male rats. *Aggressive Behavior*, 18(6), 437–447. doi:10.1002/1098-2337(1992)18:6<437::aid-ab2480180606>3.0.co;2-2

Scott, J. P., & Fredericson, E. (1951). The Causes of Fighting in Mice and Rats. *Physiological Zoology*, 24(4), 273–309. doi:10.1086/physzool.24.4.30152137

Paul, L., Miley, W. M., & Baenninger, R. (1971). Mouse killing by rats: Roles of hunger and thirst in its initiation and maintenance. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 76(2), 242–249. doi:10.1037/h0031394

Paul, L. (1972). Predatory attack by rats: Its relationship to feeding and type of prey. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 78(1), 69–76. doi:10.1037/h0032187

Barnett, S. A. (2009). An analysis of social behaviour in wild rats. *Proceedings of the Zoological Society of London*, 130(1), 107–152. doi:10.1111/j.1096-3642.1958.tb00565.x

Blanchard, R. J., & Caroline Blanchard, D. (1977). Aggressive behavior in the rat. *Behavioral Biology*, 21(2), 197–224. doi:10.1016/s0091-6773(77)90308-x

Wesson, D. W. (2013). Sniffing Behavior Communicates Social Hierarchy. *Current Biology*, 23(7), 575–580. doi:10.1016/j.cub.2013.02.012

- Seward, J. P. (1945). Aggressive behavior in the rat. II. An attempt to establish a dominance hierarchy. *Journal of Comparative Psychology*, 38(4), 213–224. doi:10.1037/h0059871
- Flannelly, K., & Lore, R. (1977). The influence of females upon aggression in domesticated male rats (*Rattus norvegicus*). *Animal Behaviour*, 25, 654–659. doi:10.1016/0003-3472(77)90116-6
- Blanchard, D. C., Fukunaga-Stinson, C., Takahashi, L. K., Flannelly, K. J., & Blanchard, R. J. (1984). Dominance and aggression in social groups of male and female rats. *Behavioural Processes*, 9(1), 31–48. doi:10.1016/0376-6357(84)90006-8
- Mayer, A. D., Reisbick, S., Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1987). Maternal aggression in rats: Changes over pregnancy and lactation in a sprague-dawley strain. *Aggressive Behavior*, 13(1), 29–43. doi:10.1002/1098-2337(1987)13:1<29::aid-ab2480130106>3.0.co;2-1
- Carter, C. S., & Marr, J. N. (1970). Olfactory imprinting and age variables in the guinea-pig, *Cavia porcellus*. *Animal Behaviour*, 18, 238–244. doi:10.1016/s0003-3472(70)80033-1
- Moura, P. J., Meirelles, S. T., and Xavier, G. F. (2010). Long-term social recognition memory in adult male rats: factor analysis of the social and non-social behaviors. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 43, 663–676. doi: 10.1590/S0100-879X2010007500047
- Rutte, C., & Taborsky, M. (2007). The influence of social experience on cooperative behaviour of rats (*Rattus norvegicus*): direct vs generalised reciprocity. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 62(4), 499–505. doi:10.1007/s00265-007-0474-3
- Sherry, D. F., & Schacter, D. L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review*, 94(4), 439–454. doi:10.1037/0033-295x.94.4.439
- Schweinfurth, M. K., et al. (2019) Male Norway rats cooperate according to direct but not generalized reciprocity rules, *Animal Behaviour*, 152, 93-101.
<https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2019.03.015>
- Temeles, E. J. (1994). The role of neighbours in territorial systems: when are they “dear enemies”? *Animal Behaviour*, 47(2), 339–350. doi:10.1006/anbe.1994.1047
- Uchida, N., & Mainen, Z. F. (2003). Speed and accuracy of olfactory discrimination in the rat. *Nature Neuroscience*, 6(11), 1224–1229. doi:10.1038/nn1142

- Slotnick, B. (2001). Animal cognition and the rat olfactory system. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(5), 216–222. doi:10.1016/s1364-6613(00)01625-9
- Carr, W. J., Yee, L., Gable, D., & Marasco, E. (1976). Olfactory recognition of conspecifics by domestic Norway rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 90(9), 821–828. doi:10.1037/h0077266
- Carr, W. J., Hirsch, J. T., & Balazs, J. M. (1980). Responses of male rats to odors from familiar vs novel females. *Behavioral and Neural Biology*, 29(3), 331–337. doi:10.1016/s0163-1047(80)90221-6
- Brown, R. E. (1988). Individual odors of rats are discriminable independently of changes in gonadal hormone levels. *Physiology & Behavior*, 43(3), 359–363. doi:10.1016/0031-9384(88)90199-0
- Posadas-Andrews, A., & Roper, T. J. (1983). Social transmission of food-preferences in adult rats. *Animal Behaviour*, 31(1), 265–271. doi:10.1016/s0003-3472(83)80196-1
- Leon, M. (1974). Maternal pheromone. *Physiology & Behavior*, 13(3), 441–453. doi:10.1016/0031-9384(74)90098-5
- Gawienowski, A. M., Orsulak, P. J., Stacewicz-Sapuntzakis, M., & Joseph, B. M. (1975). Presence of sex pheromone in preputial glands of male rats. *Journal of Endocrinology*, 67(2), 283–288. doi:10.1677/joe.0.0670283
- Kiyokawa, Y., Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y., & Mori, Y. (2006). Alarm pheromone increases defensive and risk assessment behaviors in male rats. *Physiology & Behavior*, 87(2), 383–387. doi:10.1016/j.physbeh.2005.11.003
- Brown, R. E. (1992). Responses of dominant and subordinate male rats to the odors of male and female conspecifics. *Aggressive Behavior*, 18(2), 129–138. doi:10.1002/1098-2337(1992)18:2<129::aid-ab2480180206>3.0.co;2-u
- Han, J. S., Bird, G. C., Li, W., Jones, J., & Neugebauer, V. (2005). Computerized analysis of audible and ultrasonic vocalizations of rats as a standardized measure of pain-related behavior. *Journal of Neuroscience Methods*, 141(2), 261–269. doi:10.1016/j.jneumeth.2004.07.005

- Hashimoto, H., Saito, T. R., Furudate, S., & Takahashi, K. W. (2001). Prolactin Levels and Maternal Behavior Induced by Ultrasonic Vocalizations of the Rat Pup. *Experimental Animals*, 50(4), 307–312. doi:10.1538/expanim.50.307
- Brudzynski, S. M., Kehoe, P., & Callahan, M. (1999). Sonographic structure of isolation-induced ultrasonic calls of rat pups. *Developmental Psychobiology*, 34(3), 195–204. doi:10.1002/(sici)1098-2302(199904)34:3<195::aid-dev4>3.0.co;2-s
- Miczek, K. A., Tornatzky, W., & Vivian, J. (1991). Ethology and Neuropharmacology: Rodent Ultrasounds. *Animal Models in Psychopharmacology*, 409–427. doi:10.1007/978-3-0348-6419-0_41
- Litvin, Y., Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (2007). Rat 22kHz ultrasonic vocalizations as alarm cries. *Behavioural Brain Research*, 182(2), 166–172. doi:10.1016/j.bbr.2006.11.038
- Barfield RJ, Geyer LA. (1972) Sexual behavior: ultrasonic postejaculatory song of the male rat. *Science* 1972; 176: 1349–50. doi: 10.1126/science.176.4041.1349
- Lore, R., Flannelly, K., & Farina, P. (1976). Ultrasounds produced by rats accompany decreases in intraspecific fighting. *Aggressive Behavior*, 2(3), 175–181. doi:10.1002/1098-2337(1976)2:3<175::aid-ab2480020302>3.0.co;2-7
- Mutschler, N. H., & Miczek, K. A. (1998). Withdrawal from IV cocaine “binges” in rats: ultrasonic distress calls and startle. *Psychopharmacology*, 135(2), 161–168. doi:10.1007/s002130050497
- Sales GD. (1972) Ultrasound and mating behaviour in rodents with some observations on other behavioural situations. *J Zool*; 168: 149 – 64. doi:10.1111/j.1469-7998.1972.tb01345.x
- Thomas, D. A., Takahashi, L. K., & Barfield, R. J. (1983). Analysis of ultrasonic vocalizations emitted by intruders during aggressive encounters among rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, 97(3), 201–206. doi:10.1037/0735-7036.97.3.201
- Knutson, B., Burgdorf, J., & Panksepp, J. (1998). Anticipation of play elicits high-frequency ultrasonic vocalizations in young rats. *Journal of Comparative Psychology*, 112(1), 65–73. doi:10.1037/0735-7036.112.1.65

Wöhr, M., Houx, B., Schwarting, R. K. W., & Spruijt, B. (2008). Effects of experience and context on 50-kHz vocalizations in rats. *Physiology & Behavior*, 93(4-5), 766–776.

doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.031

Panksepp, J., & Burgdorf, J. (2000). 50-kHz chirping (laughter?) in response to conditioned and unconditioned tickle-induced reward in rats: effects of social housing and genetic variables. *Behavioural Brain Research*, 115(1), 25–38. doi:10.1016/s0166-4328(00)00238-2

Knutson, B., Burgdorf, J., & Panksepp, J. (1999). High-Frequency Ultrasonic Vocalizations Index Conditioned Pharmacological Reward in Rats. *Physiology & Behavior*, 66(4), 639–643.

doi:10.1016/s0031-9384(98)00337-0

Wright, J. M., Gourdon, J. C., & Clarke, P. B. S. (2010). Identification of multiple call categories within the rich repertoire of adult rat 50-kHz ultrasonic vocalizations: effects of amphetamine and social context. *Psychopharmacology*, 211(1), 1–13. doi:10.1007/s00213-010-1859-y

Gerlai, J., & Gerlai, R. (2003). Autism: a large unmet medical need and a complex research problem. *Physiology & Behavior*, 79(3), 461–470. doi:10.1016/s0031-9384(03)00165-3

MKN-10: mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize: obsahová aktualizace k 1.1.2018. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018. ISBN 978-80-7472-168-7.

Feliciano, D. M., Lin, T. V., Hartman, N. W., Bartley, C. M., Kubera, C., Hsieh, L., Bordey, A. (2013). A circuitry and biochemical basis for tuberous sclerosis symptoms: from epilepsy to neurocognitive deficits. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(7), 667–678. doi:10.1016/j.ijdevneu.2013.02.008

Curatolo P (2003). *Tuberous Sclerosis Complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes*, Cambridge University Press, Cambridge

Sarbassov, D. D., Ali, S. M., & Sabatini, D. M. (2005). Growing roles for the mTOR pathway. *Current Opinion in Cell Biology*, 17(6), 596–603. doi:10.1016/j.ceb.2005.09.009

- Eker, R. (1954). Familial renal adenomas in wistar Rats. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 34(6), 554–562. doi:10.1111/j.1699-0463.1954.tb00301.x
- Hino, O., Kobayashi, T., Tsuchiya, H., Kikuchi, Y., Kobayashi, E., Mitani, H., & Hirayama, Y. (1994). The Predisposing Gene of the Eker Rat Inherited Cancer Syndrome Is Tightly Linked to the Tuberous Sclerosis (TSC2) Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 203(2), 1302–1308. doi:10.1006/bbrc.1994.2324
- Waltereit, R., Japs, B., Schneider, M., de Vries, P. J., & Bartsch, D. (2011). Epilepsy and Tsc2 haploinsufficiency lead to autistic-like social deficit behaviors in rats. *Behavior genetics*, 41(3), 364-372. doi:10.1007/s10519-010-9399-0
- Kenerson, H., Dundon, T. A., & Yeung, R. S. (2005). Effects of Rapamycin in the Eker Rat Model of Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatric Research*, 57(1), 67–75. doi: 10.1203/01.pdr.0000147727.78571.07
- Schneider, M., de Vries, P. J., Schönig, K., Rößner, V., & Waltereit, R. (2017). mTOR inhibitor reverses autistic-like social deficit behaviours in adult rats with both Tsc2 haploinsufficiency and developmental status epilepticus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(5), 455–463. doi:10.1007/s00406-016-0703-8
- Ingram, J. L., Peckham, S. M., Tisdale, B., & Rodier, P. M. (2000). Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicology and Teratology*, 22(3), 319–324. doi:10.1016/s0892-0362(99)00083-5
- Schneider, T., & Przewłocki, R. (2004). Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 80–89. doi:10.1038/sj.npp.1300518
- Schneider, T., Roman, A., Basta-Kaim, A., Kubera, M., Budziszewska, B., Schneider, K., & Przewłocki, R. (2008). Gender-specific behavioral and immunological alterations in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 728–740. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.02.011
- Gonzalez–Dunia, D., Sauder, C., & de la Torre, J. C. (1997). Borna Disease Virus and the Brain. *Brain Research Bulletin*, 44(6), 647–664. doi:10.1016/s0361-9230(97)00276-1

- Staehele, P., Sauder, C., Hausmann, J., Ehrensperger, F., Schwemmler, M. (2000). Epidemiology of Borna disease virus. *Journal of General Virology*, 81, 2123–2135. doi:10.1099/vir.0.17095-0
- Bautista, J. R., Rubin, S. A., Moran, T. H., Schwartz, G. J., & Carbone, K. M. (1995). Developmental injury to the cerebellum following perinatal Borna disease virus infection. *Developmental Brain Research*, 90(1-2), 45–53. doi:10.1016/0165-3806(96)83485-7
- Pletnikov, M. V., Rubin, S., Vasudevan, K., Moran, T. H., & Carbone, K. (1999). Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally Borna disease virus-infected Lewis rats: a model of autism. *Behavioural Brain Research*, 100(1-2), 43–50. doi:10.1016/s0166-4328(98)00111-9
- Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25–27. doi:10.1038/ng1933
- Wang, X., McCoy, P. A., Rodriguiz, R. M., Pan, Y., Je, H. S., Roberts, A. C., Kim C. J., Berrios J., Colvin J. S., Bousquet-Moore D., Lorenzo I., Wu G., Weinberg R. J., Ehlers M. D., Philpot B. D., Beaudet A. L., Wetsel W. C., Jiang, Y. (2011). Synaptic dysfunction and abnormal behaviors in mice lacking major isoforms of Shank3. *Human Molecular Genetics*, 20(15), 3093–3108. doi:10.1093/hmg/ddr212
- Berg, E. L., Copping, N. A., Rivera, J. K., Pride, M. C., Careaga, M., Bauman, M. D., Berman R. F., Lein P. J., Harony-Nicolas H., Buxbaum J. D., Ellegood J., Lerch J. P., Wöhr M., Silverman, J. L. (2018). Developmental social communication deficits in the Shank3 rat model of phelan-mcdermid syndrome and autism spectrum disorder. *Autism Research*, 11(4), 587–601. doi:10.1002/aur.1925
- Koolhaas, J.M., Coppens, C.M., de Boer, S.F., Buwalda, B., Meerlo, P., Timmermans, P.J. (2013). The Resident-intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress. *J. Vis. Exp.* (77), e4367, doi:10.3791/4367.
- Krames, L., Carr, W. J., & Bergman, B. (1969). A pheromone associated with social dominance among male rats. *Psychonomic Science*, 16(1), 11–12. doi:10.3758/bf03331885

- Bunnell, B. N. (1966). Amygdaloid lesions and social dominance in the hooded rat. *Psychonomic Science*, 6(3), 93–94. doi:10.3758/bf03327973
- Saxena K, Webster J, Hallas-Potts A, Mackenzie R, Spooner PA, Thomson D, Kind P, Chatterji S, Morris RGM. (2018) Experiential contributions to social dominance in a rat model of fragile-X syndrome. *Proc. R. Soc.B* 285: 20180294. doi: 10.1098/rspb.2018.0294
- Gould, T. D., Dao, D. T., & Kovacsics, C. E. (2009). The Open Field Test. *Neuromethods*, 1–20. doi:10.1007/978-1-60761-303-9_1
- Furchtgott, E., Wechkin, S., & Dees, J. W. (1961). Open-field exploration as a function of age. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54(4), 386–388. doi:10.1037/h0044087
- Wongwitdecha, N., & Marsden, C. A. (1996). Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test. *Behavioural Brain Research*, 75(1-2), 27–32. doi:10.1016/0166-4328(96)00181-7
- Rice, G. E., & Gainer, P. (1962). “Altruism” in the albino rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55(1), 123–125. doi:10.1037/h0042276
- Langford, D. J. (2006). Social Modulation of Pain as Evidence for Empathy in Mice. *Science*, 312(5782), 1967–1970. doi:10.1126/science.1128322
- Bartal, I. B.-A., Decety, J., & Mason, P. (2011). Empathy and Pro-Social Behavior in Rats. *Science*, 334(6061), 1427–1430. doi:10.1126/science.1210789
- Sato, N., Tan, L., Tate, K., & Okada, M. (2015). Rats demonstrate helping behavior toward a soaked conspecific. *Animal Cognition*, 18(5), 1039–1047. doi:10.1007/s10071-015-0872-2