

**Praha**

**Červen 2008**

**Katedra Fyziologie živočichů,  
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze**



**Bakalárska práca**

**Neuroprenášačová modulácia  
priestorovej pamäti**

**Hana Hatalová**

**Školitel práce:** Dr. Aleš Stuchlík, odd. Neurofyzologie paměti a početních neurověd,  
Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha, Česká republika

**Pod'akovanie:**

Rada by som sa pod'akovala svojmu školiteľovi RNDr. Alešovi Stuchlíkovi za odbornú pomoc a morálnu podporu pri písaní tejto práce.

Ďalej by som chcela pod'akovať svojmu priateľovi Miškovi za nekonečnú trpezlivosť a mojej kamarátke Evke za pomoc s gramatickou úpravou.

**Prehlásenie:**

Bakalársku prácu som vypracovala samostatne s použitím zdrojov uvedených v zozname použitej literatúry.

.....  
Hana Hatalová

## **Abstrakt**

Štúdium neuroprenášačového substrátu pamäti a kognitívnych funkcií patrí medzi veľmi intenzívne študované témy behaviorálnej neurofyziológie. Cieľom predkladanej bakalárskej práce je zhrnúť a diskutovať doterajšie poznatky o modulácii priestorovej orientácie a pamäti vybranými neuroprenášačovými systémami. Do prehľadu boli zahrnuté principiálne neuroprenášače glutamát a GABA a z ostatných acetylcholín a biogénne amíny (noradrenalín, dopamín a serotonín).

## **Summary**

Studies of the neurotransmitter substrate of memory and cognitive functions belong to most intensively investigated topics in behavioral neurophysiology. The present first degree thesis is aimed at reviewing and discussing the current knowledge about modulation of spatial cognition and memory by selected neurotransmitter systems. The review includes mainly principal neurotransmitters, glutamate and GABA and from others it is focused on the acetylcholine and biogenic amines (noradrenaline, dopamine and serotonin).

## **Obsah:**

1. Úvod	6
2. Úlohy používané k štúdiu priestorového chovania	6
2.1. Morrisovo vodné bludisko	6
2.2. Radiálne bludisko	8
2.3. Úlohy vyhýbania sa miestu	9
3. Rola neuroprenášačových systémov v priestorovom chovaní	10
3.1. Glutamát	10
3.2. GABAergný systém	10
3.3. Acetylcholín	13
3.4. Biogénne amíny	17
4. Zhrnutie a záver	23
5. Zoznam použitej literatúry	24

## 1. Úvod

Schopnosť orientovať sa v priestore je nutná pre všetky pohyblivé živočíchy. Túto schopnosť majú organizmy od baktérií až po najkomplikovanejšie živočíchy. Evolučne je schopnosť orientovať sa v priestore veľmi výhodná, pretože umožňuje živočíchom hľadanie potravy, nájdenie sexuálneho partnera a vôbec cielený pohyb vo svojom biotope. Vo fylogénéze sa u cicavcov vytvoril zložitý mozgový systém, lokalizovaný vo fylogeneticky staršej oblasti kôry a to predovšetkým v hipokampe, ale aj v priliehajúcich štruktúrach. Najdôležitejšia funkcia hipokampu je tvorba pamäťových stôp. Po lézii hipokampálnej formácie často dochádza k poškodeniu pamäti, predovšetkým priestorovej a to ako u ľudí, tak u zvierat. Vstupy do hipokampu sú zo všetkých mozgových častí a sú sprostredkované rôznymi neuroprenášačmi. Rovnako sa v rámci hipokampálnej formácie uplatňuje signalizácia pomocou rôznych typov neuroprenášačov a preto aplikácie špecifických receptorových antagonistov majú na pamäťové funkcie spravidla väčší či menší vplyv. V tejto práci sa zameriavam na popis základných pamäťových úloh používaných pri štúdiu priestorovej kognície a na rolu jednotlivých neuroprenášačových systémov v tomto type chovania.

## 2. Vybrané úlohy používané k štúdiu priestorového chovania

### 2.1. *Morrisovo vodné bludisko*

Morrisovo vodné bludisko je úloha vyvinutá Richardem G. Morrisem (1981) pre štúdium priestorovej pamäti zvierat. Používa sa najmä pri učení závislom na hipokampe.

Morrisovo vodné bludisko pozostáva z bazény naplnenej zakalenou vodou (organickou farbou, alebo mliekom), v ktorej je tesne pod hladinou ukrytý ostrovček. Úlohou zvierat (väčšinou potkanov) je naučiť sa doplávať na ostrovček pomocou viditeľných vzdialených znakov a predmetov obklopujúcich bazén. Testované zviera je umiestnené na okraj bazény, v ktorom nedoťiahne na dno a nemá možnosť sa dostať von. Potkany prirodzene vyhľadávajú miesto kde by sa mohli uchýtiť. Prvýkrát potkan nájde ostrovček čistou náhodou. Hľadá útočisko ktoré mu hlboká voda, ani okraje bazény neposkytnú (ak ho do jednej minúty nenájde, experimentátor ho na ostrovček navede). Po

doplávaní do ciela je potkan na chvíľu na ostrovčeku ponechaný aby sa zorientoval. K dispozícii sú mu pre orientáciu predmety ktoré sú rozvrhnuté po okraji miestnosti. Počas opakovaní experimentu na základe týchto orientačných bodov potkan postupne získava prehľad o vlastnej pozícii a nachádza ostrovček oveľa ľahšie. Znalosť umiestnenia ostrovčeka v priestore sa odráža na skrátenej dobe ktorý zviera potrebuje k jeho dosiahnutiu. Zviera je štandardne trénované zo štyroch štartovacích pozícií, osemkrát denne, po dobu šiestich dní. Rôzne štartovacie pozície, nemožnosť zanechať pachové stopy a celková monotónnosť prostredia v ktorom sa zviera nachádza (až na vzdialené orientačné body) zaručujú, že potkan sa orientuje čisto aloteticky. Význam idiotetickej orientácie bol preukázaný ako relatívne bezvýznamný, prevedením pokusu v tme, teda bez možnosti riadenia sa vonkajšími viditeľnými vodítkami (Moghaddam and Bures, 1996).

V Morrisovom vodnom bludisku je tiež možné študovať vybavenie pamäťovej stopy pomocou tzv. *probe trials*. V tomto usporiadaní sa ostrovček vyberie a Morrisovo bludisko je rozvrhnuté na štyri kvadranty, okrem toho môžu byť určené miesta ekvivalentné umiestneniu ostrovčeka, ako v pôvodnom, tak v ostatných kvadrantoch. Porovnávajú sa navzájom časy ktoré potkan strávi v kvadrante kde sa predtým ostrovček nachádzal, s pobytom v ostatných kvadrantoch. Presnejšie výsledky sú dosiahnuté porovnaním strávených časov nameraných presne v miestach kde ostrovček bol predtým, s pobytom v analogických miestach iných kvadrantov. Trénované, zdravé zviera trávi väčšinu času práve v miestach kde sa ostrovček nachádzal počas trénovania. Čas strávený v miestach, kde sa ostrovček pôvodne nachádzal poukazuje na znalosť pozície ostrovčeka a na dôveru potkana v presnosť vlastných kognitívnych schopností (Morris 1984).

Pre kontrolné skupiny a vylúčenie senzomotorického deficitu sa používajú modifikácie vodného bludiska s viditeľným, jasne označeným farebným ostrovčekom. Táto metóda odhalí, či zviera netrpí motorickými, senzorickými alebo motivačnými defektami (napr. po aplikovaní farmaceutickej látky). Takéto poškodenia by mohli mylne pôsobiť ako defekty orientácie. Podobne na odhalenie rušivých faktorov pomáhajú takisto sofistikované prístroje, ktoré dokážu zaznamenať rýchlosť plávania a celkovú mobilitu každého jedinca.

Úloha plnená zvierat'om v Morrisovom vodnom bludisku sa zdá na prvý pohľad jednoduchá. Obsahuje však prinajmenšom dve dôležité zložky. V prvom rade zviera musí pochopiť úlohu, teda hľadať ostrovček skrytý tesne pod hladinou. V druhom rade je to problematika orientácie v priestore a samotné nájdenie útočiska. V niektorých prípadoch poškodenie prejavujúce sa celkovou stratou priestorovej orientácie môže byť spôsobené narušením iba jednej z týchto dvoch funkcií. Výkon zvierat'a je ovplyvnený narušením rôznych mozgových oblastí, každá ovplyvňuje funkčnosť orientácie iným spôsobom. Špeciálny význam pre orientáciu v Morrisovom bludisku bol pripísaný hipokampu, striatu, bazálnemu prednému mozgu, cerebelu a niektorým oblastiam neokortexu (Morris et al., 1990).

Práca z Morrisovým vodným bludiskom je jednoduchá, jeho používanie je zväčša štandardné, ale stále je dôležitá opatrnosť a kritika pri hodnotení výsledkov.

## **2.2 Radiálne bludisko**

Radiálne bludisko je ďalšia metóda ako skúmať priestorovú orientáciu zvierat. Bolo vyvinuté Oltonom a Samuelsonom (1976). Dnes už má tento typ bludiska mnoho obmien. Pozostáva z hlavnej plošiny umiestnenej v strede bludiska, z ktorej vychádza rôzny počet chodieb - ramien (väčšinou osem). Rovnako ako pri Morrisovom vodnom bludisku zviera používa na orientáciu predmety v miestnosti, v ktorej sa pokus odohráva.

Na začiatku pokusu sa na konce ramien umiestni návnada. Veľmi dôležité je aby návnada nebola z plošiny viditeľná. Hladný potkan je počas tréningu raz denne vložený do stredu bludiska a má možnosť si vybrať ramená do ktorých a v akom poradí vstúpi. Cieľom je, aby sa potkan naučil vyhľadávať potravu čo najefektívnejšie. Optimálnou stratégiou je do každého ramena vojsť iba raz. Takto potkan získa najviac potravy za najkratšiu dobu s minimálnou námahou. V mnohých radiálnych bludiskách sú na začiatku ramien nainštalované zaklápacie dvierka. Po návrate na plošinu sa všetky dvierka zavrú na niekoľko sekúnd. Zabráni sa tak kinestetickému strategii, navštevovať ramená po poradí. Tým sa potkan dezorientuje a pri hľadaní potravy je nútený využívať iba svoje vlastné orientačné schopnosti.

Často používanou úpravou je bludisko so 17 ramenami, z ktorých iba do ôsmich je umiestnená potravina. Takouto zostavou pokusu sa testuje referenčná i pracovná pamäť.



Referenčnú pamäť zvierá využíva pri vyhýbaní sa opakovane prázdny deviatim ramenám. Tie môžu byť rozmiestnené náhodne medzi plnými ramenami, alebo vedľa seba oproti plným ramenám. Pracovná pamäť je využívaná na krátke časové obdobie. V tomto pokuse ju potkan potrebuje na zamedzenie opakovaným vstupom do ramien, v ktorých už v ten deň bol. Túto informáciu si však neodkladá do ďalšieho dňa. Uchováva si iba informácie uložené v referenčnej pamäti (ramená ktoré budú na začiatku dňa zase obsahovať návnadu).

Nevýhodami radiálneho bludiska, na rozdiel od ostatných bludísk, je zložitá automatizácia. Ďalej je potreba hladovaných zvierat a možné zanechávanie pachových stôp ktorými si zvierá uľahčuje svoju orientáciu, podobne ako v prírode.

### **2.3. Úlohy vyhýbania sa miestu**

Úlohy vyhýbania sa miestu (*place avoidance*) boli vyvinuté v našom laboratóriu zhruba pred 10 rokmi ako úlohy pre štúdium kognitívnych schopností zvierat (Bures et al., 1998). Boli koncipované tak, aby behom nich mohla byť registrovaná elektrofyziologická aktivita hipokampálnych buniek. Sú vlastne kombináciou prirodzeného chovania potkanov v otvorenom poli (*open-field behavior*) a nepriestorových úloh pasívneho a aktívneho vyhýbania (*passive and active avoidance*).

V tomto type úlohy, potkan opäť využíva predmety a plochy v miestnosti ako záchytné orientačné body. Úlohy je možné rozdeliť na úlohy pasívneho a aktívneho vyhýbania sa miestu. Aj keď sú úlohy veľmi podobné, každá vyžaduje iný prístup k riešeniu. Pri pasívnom vyhýbaní sa miestu stačí zakázanú činnosť nevykonávať, pri aktívnom vyhýbaní musí zvierá naopak lokomočnú aktivitu vyvinúť aby sa trestu vyhlo (Cimadevilla et al., 2000). Tieto úlohy prebiehajú väčšinou v rotujúcej kruhovej aréne s vyznačenou zakázanou oblasťou. Zakázaná oblasť je imaginárny výsek arény, štandardne s rozpätím 60 stupňov. Výsek s arénou väčšinou nerotuje, má fixné umiestnenie vzhľadom k miestnosti. Počas pokusu je v pravidelnom intervale na náhodné miesto v aréne vhozená peleta, ktorá potkana motivuje pohybovať sa po celej ploche. Potkan postupne zbiera pelety a v momente keď prekročí hranicu zakázanej oblasti je trestaný nepríjemným elektrickým šokom do končatín (Stuchlik a Vales, 2008). Napriek silnej potravnnej motivácii sa zdravý potkan čoskoro naučí vyvarovať sa zakázanému

výseku (Bures et al., 1998). Efektivita s akou sa potkan vyhýba zakázanému priestoru naznačuje, ako pozná prostredie v ktorom sa nachádza (Fenton et al., 1998). Zaznamenáva sa počet vstupov do zakázanej oblasti, respektíve počet elektrických šokov ktoré zviera dostalo (Stuchlik et al., 2004).

### **3. Rola neuroprenášačových systémov v priestorovom chovaní**

#### **3.1. *Glutamátergny systém***

Glutamát je jeden z najrozšírenejších neuroprenášačov v CNS. Podieľa sa na asociatívnych procesoch a priamo na tvorbe dlhodobej potenciácie (LTP). Asociatívne procesy prebiehajú v mozgovej kôre. Sú veľmi dôležité pre pracovnú pamäť a spracovanie informácií. Tvorba dlhodobej pamäte cez LTP prebieha hlavne v hipokampe. Predpokladá sa, že hlavný mechanizmus LTP je založený práve na glutamátovom prenose. Prebieha za súhry dvoch typov ionotropných glutamátových receptorov - NMDA a AMPA. Oba tieto receptory sú umiestnené spoločne v zhlukoch na postsynaptickej membráne (O'Brien et al., 1997). Sú zodpovedné za uloženie a za prejav pamäťovej stopy. Zjednodušene: NMDA receptory sú zodpovedné za indukciu LTP (Morris, 1989), kým AMPA receptory sú zodpovedné za jej opätovné vybavenie sa (Izquierdo et al., 1993).

Keďže je glutamát široko rozšíreným neuroprenášačom, je zložité určiť zmenu priestorového chovania v úlohách špecificky ako zmenu pamäte. Narušenie glutamátovej rovnováhy môže spôsobiť narušenie iných zložiek chovania ako napríklad motorickej, motivačnej alebo senzorickej zložky (Keith & Rudy, 1990). Špeciálnymi testami sústredenými práve na tieto poruchy sa dajú zaznamenať prípady kde tieto nepamäťové zložky hrajú úlohu. Druhou možnosťou je podanie antagonistu alebo agonistu tesne po vykonaní experimentu kde už tieto zložky rolu hrať nemôžu. Oproti nim je totiž tvorba dlhodobej pamäte závislá na čase po vystavení stimulu (Packard & Teather, 1997).

Aktivácia NMDA receptorov je jeden z mechanizmov spúšťajúcich zmeny v synaptickej plasticite. Ich aktiváciou a následným výlevom  $Ca^{++}$  do postsynaptickej bunky sa mení počet aktívnych AMPA receptorov v membráne. Počet inotropných

AMPA receptorov určuje silu postsynaptického excitačného membránového potenciálu. Zablokovanie NMDA receptorov zabraňuje vytvoreniu tejto pamäťovej stopy, ale neovplyvňuje vybavenie pamäťovej stopy získanej pred podaním antagonistu (Morris, 1989). Systemicky podaný NMDA antagonista MK-801, zhoršuje výkon potkanov v Morrisovom vodnom bludisku (Ahlander et al, 1999). Cílené hipokampálne podanie NMDA antagonistu AP5 malo podobne negatívny vplyv na priestorovú pamäť testovanú na vodnom bludisku (Butcher et al., 1990).

Použitím AMPA selektívneho antagonistu, ako napríklad CNQX, sa naopak zabráni vybaveniu predošle získaných informácií (Izquierdo et al., 1993). Zablokovaním tohto receptoru sa totiž zabráni depolarizácii postsynaptického neurónu. Hipokampálne injekcie CNQX, zhoršujú výkon v Morrisovom vodnom bludisku (Liang et al., 1994). Agonista AMPA receptorov piperidín zlepšuje pamäť pri učení vo vodnom tak i v radiálnom bludisku (Staubli et al., 1994 a,b).

Glutamát je nepochybne jeden z najdôležitejších neuroprenášačov nielen pri tvorbe pamäte, ale vo všetkých neurálnych procesoch. Na tvorbe pamäte sa podieľa priamo, kým ostatné neuroprenášače modulujú jeho činnosť. Je veľa neurálnych mechanizmov podieľajúcich sa na zmenách synaptickej plasticity, ale glutamát je hlavný substrát tvorby priestorovej pamäte v hipokampe (Keith & Rudy, 1990). V priestorových úlohách podanie glutamátového antagonistu zhoršuje výkon potkanov, kým podanie agonistov ho môže v určitých prípadoch vylepšiť. Zároveň je potrebné povedať, že prílišné zvýšenie aktivity glutamatergného systému môže u zvierat i človeka viesť k epileptickým záchvatom.

### **3.2. GABAergný systém**

GABA (kyselina gama-aminomaslová, *gamma-amino-butyric acid*) je hlavným inhibičným neuroprenášačom v centrálnom nervovom systéme. Odhaduje sa, že tvorí 20-50% všetkých synapsí v mozgu (Bloom & Everston, 1971). GABA je exprimovaná rôznymi druhmi interneurónov ktoré korigujú a usmerňujú takmer všetky mozgové funkcie (Möhler, 2007). Pravdepodobne sa tiež podieľa na tvorbe LTP. Efekt tohto neuroprenášaču je sprostredkovaný tromi skupinami receptorov - GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> a

nedávno v retine objavený GABA<sub>C</sub> receptor. Jeho vplyv na kognitívne funkcie je však zatiaľ neznámy.

GABA<sub>A</sub> receptory je skupina Cl<sup>-</sup> priepustných kanálov, s vazobným miestom pre benzodiazepíny a iné latky (Brioni et al., 1989). Tento receptor sa skladá z piatich podjednotiek. Podjednotky sa delia na alfa, beta a gama. Ich rôzne kombinácie určujú ich farmakologické vlastnosti, afinitu ku GABA, rýchlosť znečítlivenia a priepustnosť kanálu pre Cl<sup>-</sup> (Markram et al., 2004). Pre hipokampálne pyramídové neuróny je špecifický receptor typu alfa-2-beta-3-gama-2 (Gao et al., 1993). Pre hipokampus sú taktiež špecifické receptory ktoré obsahujú alfa-5 podjednotku (Möhler et al. 1996). U myší, ktoré ju mali geneticky odstránenú, bolo pozorované zlepšenie výkonu v Morrisovom vodnom bludisku (Collinson et al. 2002). Podanie inverzného agonistu (L-655 708) GABA<sub>A</sub> receptoru obsahujúceho alfa-5 podjednotku malo za následok zlepšený výkon vo vodnom bludisku (Chambers et al. 2004). Je teda pravdepodobné, že alfa-5 podjednotku obsahujúce GABA<sub>A</sub> receptory regulujú tok informácii oboma smermi cez hipokampus.

Bikukulin, veľmi špecifický antagonist GABA<sub>A</sub> receptoru v subkonvulzívnych dávkach zvyšuje pamäť v úlohách pasívneho i aktívneho vyhýbania sa a v Morrisovom vodnom bludisku (Brioni & McGaugh, 1988, Bovet & McGaugh, 1966). Podaním agonistu, systemického diazepamu, alebo muscimolu sa pri úlohách pasívneho vyhýbania zhoršila pamäť (Nakagawa et al, 1993). Podobné zhoršenie bolo zjavné v radiálnom bludisku (Nakamura-Palacios & Roelke, 1997) i v Morrisovom vodnom bludisku (McNamara and Skelton, 1992). Niektorí autori sa však domnievajú, že zhoršený výkon môže byť spôsobený senzomotorickými poruchami (Cain, 1996). Keďže je GABA tak široko rozšírený neuroprenášač, je viac ako pravdepodobné, že narušením jeho rovnováhy sú ovplyvnené i iné funkcie ako kognitívne. Pretréning - oboznámenie potkanov z typom úlohy vopred, bez priestorových indikátorov, eliminuje deficit pozorovaný po podaní diazepamu (Cain, 1996). Týmto autor pokusu ukázal, že sledované zmeny priestorovej pamäte môžu byť spôsobené nedostatočnými senzoričnými vstupmi a nie priamo poruchou priestorovej pamäte.

GABA<sub>B</sub> receptory sú umiestnené pre- i po-synapticky (DiScala et al, 1984). GABA<sub>B</sub> receptory sú metabotropné, sprážené z G-proteínmi v hipokampálnych

pyramídových bunkách napojených na  $K^+$  priepustné kanály (Bormann, 1988). Po aktivácii týchto postsynaptických receptorov je navodený inhibičný postsynaptický potenciál (IPSP). Aktiváciou presynaptických GABA<sub>B</sub> autoreceptorov naopak dôjde k utlmeniu aktivity interneurónu, a k aktivácii neuronálnej dráhy inervovanej interneurónom – jav nazývaný disinhibícia (Mott and Lewis, 1992).

Podanie antagonistu GABA<sub>B</sub> receptoru GGP 46381 *in vitro* má na rôzne oblasti hipokampu odlišný efekt pri stimulácii rôznymi druhmi elektrického pulzu. Antagonista pri theta stimulácii bráni vzniku LTP v gyrus dentatus. Pri vysokom impulze v CA1 oblasti naopak podanie antagonistu tvorbu LTP podporuje. Systemické *in vivo* podanie antagonistu GGP 46381 malo odlišné efekty na rôzne priestorové úlohy. V radiálnom bludisku podanie GGP 46381 žiadny efekt nemá. Naopak v Morrisovom bludisku GGP 46381 výkon potkanov zhoršuje (Brucato, 1996). Za tento rozdiel môže byť zodpovedný práve stres – súčasť Morrisovho vodného bludiska. Inhibícia GABA<sub>B</sub> receptoru totiž spôsobuje zvýšenú spontánnu aktivitu amygdaly (Mello et al, 1992). Amygdala je oblasť zodpovedná za pociťovanie stresu a strachu.

Systemicky podaný baclofen - agonista GABA<sub>B</sub> receptoru má väčšinou negatívny vplyv na priestorovú pamäť. Baclofen podaný po tréningu pasívneho vyhýbania spôsobuje amnéziu u potkanov (Swartzwelder et al., 1987). Preto je možné, že práve GABA<sub>B</sub> receptory sa podieľajú na konsolidácii pamäťovej stopy. Baclofen narušuje výkon v Morrisovom vodnom bludisku (McNamara and Skelton, 1996). V radiálnom bludisku však podanie baclofenu žiaden efekt nemá (Sidel et al., 1988). V prípade antagonistov môže byť taktiež dôvodom vplyv stresu sprostredkovaný amygdalou.

### **3.3. Acetylcholín**

Acetylcholín (Ach) je veľmi rozšírený excitačný neuroprenášač, ktorému je priradzovaných veľa kognitívnych funkcií vrátane modulácie priestorovej pamäti. Acetylcholín pôsobí na dva rôzne druhy receptorov: nikotínový a muskarínový. Muskarínový receptor je metabotropný a sa nachádza v celom tele. Nikotínový receptor je exprimovaný iba v CNS a na kostrovom svalstve (nervosvalová platnička). Oba typy receptorov majú vplyv na učenie a pamäť (Höschl et al., 2004). Neuromodulačná funkcia

acetylcholínu je načrtnutá tiež jeho difúznym asynaptickým vylučovaním (Descaries, 1998). V mozgu teda nie je ani tak nosičom šírivého vzruchu, ale má modulačnú činnosť na neuróny v okolí miesta inervácie. Cholínergennými axónami je innervovaný skoro celý mozog. Pre priestorovú pamäť sú dôležité hlavne jeho neuromodulačné účinky na prefrontálnu kôru, amygdalu a hipokampus. Ach sa často spomína v súvislosti s udržiavaním pozornosti (Himmelheber et al., 2000). Keď je potkan premiestnený do miestnosti ktorú pozná ako miestnosť kde sa pokus zvyčajne odohráva, hladina Ach v prednom mozgu začne stúpať už v dobe pred tým ako potkan začne úlohu riešiť. Udržanie pozornosti a jej nedostatok môže veľmi výrazne ovplyvniť výkon zvierat'a pri riešení najrôznejších úloh. Druhá dôležitá funkcia Ach pri riešení úloh je určovanie zastúpenia rôznych pamäťových systémov (Gold, 2003). Pamäťových systémov je viac, pri každom type úlohy je preferovaný iný systém, alebo ich rôzna kombinácia. Napríklad, kľudová distribúcia Ach v mozgu predurčujú do akej miery bude zviera riešiť úlohy priestorovo pokiaľ existuje aj iné ako priestorové riešenie (McIntyre et al., 2003b).

Vplyv acetylcholínu na priestorové chovanie sa študuje podaním agonistov, antagonistov a rôznych neurotoxínov. Podanie látky môže byť špecifické, do oblasti ovplyvňujúcich priestorovú pamäť (hipokampus, prefrontálny kortex a amygdala), alebo systemické. Dalšia možnosť je podanie intracerebroventrikulárne (ICV). Zvieratá sú následne testované v rôznych priestorových úlohách. Každá úloha testuje priestorovú pamäť iným spôsobom.

Hipokampus zohráva dôležitú funkciu v tvorbe priestorovej pamäte, pri plnení úloh využívajúcich kognitívnu mapu a pri spracovaní informácií závislých na kontexte (Eichenbaum et al., 1996). Hipokampus je zásobovaný acetylcholínom neurónmi mediálneho septa a a drahou, ktorá sa volá *ventral limb of the diagonal band (MS/VDB)*. Pokusy, pri ktorých boli tieto oblasti poškodené, väčšinou potvrdzujú dôležitý vplyv Ach na schopnosť orientovať sa v priestore. 192 IgG-saporin je komplex ribozóm-inaktivujúceho proteínu s protilátkou špecifickou pre Ach neuróny (Wiley, 1992). Lézia MS/VDB pomocou 192 IgG-saporínu, spôsobuje rozsiahle poškodenie pamäte a schopnosti učenia sa v radiálnom bludisku (Walsh et al. 1996). Prekvapivo, v niektorých prípadoch lézie MS/VDB nebol žiadny efekt badateľný (Baxter & Gallagher, 1996, Bannon et al., 1996). Ako napríklad v Morrisovom vodnom bludisku

(Baxter et al., 1995). Negatívne výsledky tejto lézie nemusia však nutne ukazovať na nulový vplyv Ach na priestorovú pamäť vo vodnom bludisku. Nulový vplyv mohol byť spôsobený napríklad neúplnou stratou cholinergných neurónov. Je možné, že modulačný efekt Ach pôsobí na základe prahového efektu dávky a poškodenie je evidentné až pri rozsiahlejšom narušení (Wrenn et al., 1999). Je ukázané, že i po úplnej septálnej lézii v hipokampe zostáva hladina Ach stále približne na 40% (Chang and Gold, 2003a). Hladina Ach sa mení počas učenia podobne ako u nepoškodených potkanov. Druhé vysvetlenie je, že potkan poškodený léziou, môže používať náhradné pamäťové systémy. Preto by poškodenie hipokampu by nemuselo byť jednoznačne viditeľné (Gold, 2003).

Okrem hipokampu je pre priestorovú orientáciu veľmi dôležitá prefrontálna kôra a amygdala. Zmeny hladiny Ach v týchto oblastiach majú významný vplyv na výkon potkana v priestorových úlohách. Amygdala ovplyvňuje tvorbu pamäte v emočne významných situáciách. Nucleus basalis magnocellularis bohato inervuje kortex i amygdalu. Jeho lézia 192 IgG-saporinom poškodzuje výkon potkanov v Morrisovom vodnom bludisku (Berger Sweeney et al., 1994). V inom experimente však lézia magnocellulárnich jadier nemala žiadny efekt na výkon vo vodnom bludisku (Baxter et al., 1995). Tieto rozdiely sa nedajú vysvetliť rozdielom koncentrácií, pretože v oboch experimentoch boli množstvá použitého neurotoxínu veľmi podobné.

Oproti lokálnym mikroinfúziám má systemické a ICV podávanie antagonistov, a agonistov na cholinergne neuróny viditeľný efekt. Antagonisti výkon v priestorových úlohách zhoršujú a agonisti výkon vylepšujú. Najbežnejšie používaný antagonista muskarínových Ach receptorov sú scopolamín a atropín. Systemické podanie v 100% prípadoch použitých v rešeršnom článku T. Myhrera (2003) ukázalo významné poškodenie kognitívnych funkcií radiálnom a v Morrisovom vodnom bludisku. Na druhej strane, podávanie systemického scopolamínu je často kritizované, pretože môže mať vplyv na iné ako kognitívne schopnosti (Blockand,1995). Príkladom je porušenie motoriky alebo nepriestorovej zrakovej pamäte (Myhrer, 2003). Takisto mecamlamín, antagonista nikotínových receptorov, spôsobuje poruchy v orientácii v radiálnom (Levin et al., 1989) i Morrisovom vodnom bludisku (Cozzolino et al., 1994) a v úlohách pasívneho vyhýbania sa miestu (Hiramatsu et al., 1998).

Tacrín je agonista muskarínového Ach receptoru. Efekt po systemickom podaní tacrínu nebol badateľný (Jackson & Soliman, 1996). Aj keď sám o sebe nemá žiadny účinok, tacrín dokázal odvrátiť negatívny efekt scopolamínu keď bol podávaný súbežne s ním. Systemické podanie nikotínu, agonistu nikotínového Ach receptoru, malo priaznivé účinky na výkon potkanov v radiálnom bludisku (Levin & Rose, 1991). Rovnako pozitívny efekt bol zaznamenaný pri iných agonistoch ako napríklad physostigmínu, agonistu oboch Ach receptorov (Ennaceur, 1998). Iný experiment však jeho vplyv na pamäť neukázal (Cassel & Kelche, 1989). Pilocarpín, agonista muskarínového receptoru nemá žiaden vplyv na výkon potkana v radiálnom bludisku (Levin & Rose, 1991).

Nekonzistentné výsledky po podaní látok modulujúcich vylučovanie a aktivitu Ach na priestorové chovanie a pamäť môžu byť spôsobené multifunkcionalitou tohto neuroprenášača. Z kognitívneho hľadiska Ach funguje ako modulátor ovplyvňujúci pozornosť a zapája navzájom rôzne pamäťové systémy do riešenia priestorových úloh.

Zmeny chovania potkana podaním látok mali rozdielny vplyv hlavne podľa toho či zásah bol smerovaný na celý mozog (ICV, systemicky) alebo to bol zásah určený pre špecifickú skupinu neurónov. Vysvetlenie môže byť práve v tom, že deaktivácia jednej oblasti môže podporiť učenie pomocou iného pamäťového systému (Gold, 2003), ktorý by za normálnych okolností zvieru nepoužívalo. Tieto oblasti by mohli kompenzovať spôsobený kognitívny defekt (Olton, 1991). V niektorých experimentoch mohlo k takémuto nahradeniu funkcie dôjsť. V tomto prípade, by nebol výsledok lokálnej lézie badateľný, i keď poškodenie funkcie by v tejto oblasti existovalo. Ako je spomenuté vyššie nevýhodou systemického podania je, že neizoluje účinok na jednotlivé oblasti, a tak môže mať účinky iné ako kognitívne ktoré tajtiež ovplyvňujú výkon zvierat. Toto môže byť vysvetlenie prečo systemické podanie antagonistu alebo neurotoxínu malo badateľnejší efekt ako pri léziách a mikroinfúziách.

Ach je jeden z najpreskúmanejších neuroprenášačov v súvislosti z kognitívnymi funkciami (Blockland, 1995). Na jeho nepostrádateľnosť pre pamäťové a priestorové úlohy poukazuje nedostatok Ach v mozgu osôb postihnutých rôznymi demenciami ako je napríklad Alzheimerova choroba.



### 3.4. Biogénne amíny

#### 3.41. Noradrenalín

Noradrenalín je katecholamínový neuroprenášač vyskytujúci sa v centrálnom aj v periférnom nervovom systéme. Ako hormón je vylučovaný nadobličkovými žľazami. Efekt noradrenalínu je badateľný v celom organizme od zvýšenia krvného tlaku, zpomalenia trávenia, zvýšenia srdečnej činnosti a minútového pľúcneho objemu. Sprostredkováva reakcie organizmu na stres. Vzhľadom na širokú distribúciu inervácie noradrenalinovými neurónmi v CNS je jeho modulačná aktivita priam samozrejmosťou. Locus coeruleus inervuje oblasti kôry, amygdaly a hipokampu. Noradrenalínu je priradzovaný modulačný efekt na synaptickú plasticitu a pravdepodobne na pamäť.

Aktivita neurónov v locus coeruleus odráža bdelosť (*arousal*) zvieratá (Foote et al., 1980). Počas normálneho bdelého stavu locus coeruleus udržuje slabú spontánnu aktivitu. Na dôležité podnety reaguje sústredenou aktivitou v tejto oblasti (Aston-Jones et al., 1999). Pri strese tieto neuróny taktiež vykazujú spontánnu aktivitu, avšak oveľa intenzívnejšiu ako v pokojovom stave. V prípade vystavenia potkana dôležitému stimulu v stresovej situácii, je odpoveď menej badateľná.

V CNS sú rozoznávané tri skupiny andergenných receptorov. Delia sa do alfa-1, alfa-2 a do beta rodiny receptorov. Alfa-1 sa nachádza iba postsynapticky, kým alfa-2 môže byť nájdená umiestnená i presynapticky ako autoreceptor. Beta receptory sú umiestnené naopak v nižších vrstvách mozgovej kôry, hlavne v miestach talamických vstupov (Goldman-Rakic et al., 1990).

Agonisti alfa-2 receptorov zlepšujú priestorovú pamäť závislú na prefrontálnej kôre (Arnsten & Goldman-Rakic, 1985). Pri úplnom katecholamínovom vyčerpaní 6-hydroxy-dopamínom alebo podaním agonistu alfa-2 receptoru sa pamäť potkana zhoršuje (Arnsten & Goldman-Rakic, 1985). Vplyv noradrenalínu na priestorovú pamäť je však podstatne nižší ako vplyv dopamínu. V prítomnosti dopamínu totiž vyčerpanie noradrenalínu nemá žiadny vplyv (Brozoski et al., 1979).

Aktivácia alfa-1 receptorov má na priestorovú pamäť sprostredkovanú hipokampom tiež väčšinou pozitívne účinky. Po administrácii alfa-1 agonistu St-587 St-

587 ukázali potkani poškodení skopolamínom zlepšenie pamäte v Morrisovom vodnom bludisku (Puumala et al. 1996). Stimulácia alfa-1 receptorov pamäť závislú na prefrontálnej kôre naopak zhoršuje (Birnbaum et al., 1999). Tieto receptory sa podieľajú na počiatočných fázach udržania LTP v hipokampe (Pussinen & Sirvio, 1998). Alfa-1 receptory majú nižšiu afinitu k noradrenalínu a tak sa aktivujú hlavne pri nadmerne zvýšených hladinách tohto neuroprenášaču, práve v období zvýšeného stresu (Finlay et al., 1995). Stres spôsobuje, že sa selektívne využívajú reflexnejšie časti mozgu, ktoré sprostredkovávajú automatické stresové reakcie. Stimulácia alfa-1 a beta receptorov noradrenalínom aktivuje práve tieto časti mozgu (Ramos, 2007, Arnsten, 2000) a súčasne sa vypína prefrontálna kôra (Arnsten, 2000).

V mozgu nachádzame tri skupiny beta adrenergických receptorov. Beta receptory typu 1 a 2 majú protichodné vplyvy na tvorbu dlhodobej pamäte. Podtyp beta-1 po stimulácii agonistom priestorovú pamäť zhoršuje (Ramos et al., 2005). Na druhej strane podanie selektívneho agonisty beta-2 podtypu upevňuje tvorbu dlhodobej pamäte v amygdale a v hipokampe (Chaulk & Harley, 1998). Podávanie agonistu spoločného pre oba podtypy receptorov, ako napríklad propranolol často však nemá žiaden efekt na pamäť potkanov v Morrisovom bludisku (Decker et al., 1990), pretože ich efekty sa navzájom rušia. Efekt noradrenalínu na kognitívne funkcie nie je zatiaľ u beta-3 podtypu zistený.

Noradrenalinový systém sprostredkováva reakciu organizmu na stres. Činnosť mozgu je taktiež ovplyvnená. Počas nestresových podmienok nízke hladiny noradrenalínu stimulujú alfa-2 receptory, ktoré majú k nemu veľmi vysokú afinitu. Tým sa zvyšuje činnosť prefrontálnej kôry. Prefrontálna kôra je však v stresovej situácii relatívne neaktívna. Pri zvýšenom strese sa pôsobením cez alfa-1 a beta receptory aktivujú staršie, reflexnejšie časti mozgu ako je amygdala, hipokampus a mozoček. Zvýšenie aktivity v amygdale a v hipokampe môže slúžiť na zvýšenie zapamätania si informácií, ktoré môžu mať dôležitú hodnotu pre prežitie organizmu v podobných stresových situáciách. (Ramos & Arnsten, 2007).

### 3.4.2 Dopamín

Dopamín je neuroprenášač v CNS ktorý hrá hlavnú úlohu pri motivácii a apetenčnom chovaní zvierat (Schultz, 1997). Dopamínové neuróny sú umiestnené v *substantia nigra* (Scatton et al., 1980) a vo ventrálnej tegmentálnej oblasti (Bischoff, 1986). Inervujú predný mozog a hipokampus, predovšetkým jeho ventrálnu časť (Verney et al., 1985). Tieto dve oblasti sú veľmi dôležité pre priestorovú pamäť a orientáciu.

Dopamín nemá priamy vplyv na učenie a pamäť tak ako napríklad acetylcholín alebo glutamát. Dopamín však má obrovský vplyv na motivačnú zložku učenia (Deneberg et al., 2004). Úplne bez dopamínu zviera je síce stále schopné učenia sa, ale rýchlosť učenia sa je oveľa pomalšia (Demeberg et al., 2004). Dokonca v Morrisovom vodnom bludisku zviera bez dopamínu nespĺňa dobre ani úlohu z viditeľným ostrovčekom, pretože sa neustále drží pri kraji bazéna – chovanie nazývané thigmotaxia (Smith et al., 1998). Dopamínové receptory sú aktivované pri kladnej, ale aj počas averznej motivácie (Salamone, 1994). Je možné, že okrem procesov súvisiacich z motiváciou, dopamín podporuje i samotné učenie návykov priamo cez dopaminergné neuróny dorzálneho striata (Eagle et al., 1999).

Dopamínové receptory sú rozdelené do dvoch základných skupín: D1 -like receptory a D2-like receptory. Toto formálne rozdelenie je na základe predošlého poznania iba týchto dvoch druhov dopamínových receptorov. Neskôr boli objavené ďalšie dopamínové receptory. Do skupiny D1-like receptorov patria D1 a D5 receptory ktoré sú si navzájom veľmi podobné. Skupinu D2-like receptorov tvoria D2, D3 a D4 receptory. Práve D2-like receptory sú exprimované v hipokampe a sú dôležité pre tvorbu priestorovej pamäti (Sigala et al., 1997).

Aktivácia rôznych receptorov má na priestorovú pamäť odlišné účinky. Aktivácia D1 a D2 receptorov v prefrontálnej kôre i v hypokempe má za následok zlepšenie pracovnej pamäte (White et al., 1993). Pôsobenie agonistov D2 a D3 receptorov má na priestorovú pamäť protichodné účinky. Kým aktivácia D2 receptorov zlepšuje pamäť zvierat, aktivácia D3 pôsobí inhibične a tým zhoršuje (Sigala et al., 1997). Priestorová pamäť sa taktiež zlepšuje u scopolamínom poškodených potkanov ktorým je podaný D3 antagonist

nafadotrid. Ten zastaví inhibičné účinky D3 receptora na tvorbu pamäte (Sigala et al., 1997).

Rozdiely medzi receptormi sú v samotnej afinite k dopamínu, agonistom a antagonistom. Napríklad D5 receptor má 10 krát vyššiu afinitu k dopamínu ako D1. D1 receptor je zase 15 krát citlivejší k pôsobeniu dopamínu ako D2 (Seeman, & Van Tol, 1997). Žiadny dopamínový antagonist ani agonista nie je výhradne špecifický iba pre jeden typ receptora. Preto je dôležité pri ich použití si uvedomiť aké koncentrácie majú vplyv na aké receptory, a následne ktorú látku si pre pokus vybrať. Napríklad, antagonist nafadotrid sa 10 krát lepšie viaže k D3 ako k D2 receptoru. Pre D3 je selektívny iba pri koncentrácii 0.2 - 1 mg/kg. Vo vyšších dávkach sa viaže na oba receptory (Griffon et al., 1995).

Ako antagonista dopamínových receptorov sa používa trifluoperazin a D2 špecifický antagonist haloperidol a sulpirid. Haloperidol zhoršuje pamäť v úlohách pasívneho vyhýbania sa miestu i v Morrisovom vodnom bludisku (Ploeger et al., 1994). Vysoké dávky haloperidolu ale spôsobujú narušenie motoriky a motivácie. To je pozorované na horšom výkone v Morrisovom vodnom bludisku s viditeľným ostrovčekom (Chugh et al., 1991) Na výkon v radiálnom bludisku vplyv haloperidolu zaznamenaný nebol (Kim & Levin, 1996). Okrem toho sa ukázalo, že v niektorých pokusoch administrácia haloperidolu naopak priestorovú pamäť môže zlepšiť (Chugh et al., 1991). Všeobecne však platí, že antagonisti dopamínových receptorov majú na priestorovú pamäť silne negatívny účinok a ukazujú, podobne ako lézie dopamingenných neurónov, že dostatok dopamínu je vitálny pre funkčnú priestorovú pamäť.

Podanie agonistu quinpirolu po tréningu v Morrisovom vodnom bludisku podporuje uloženie pamätevej stopy (Packard and McGaugh, 1994). Pravdepodobne sú za to zodpovedné práve D2 receptory (Castellano et al., 1991). V radiálnom bludisku však administrácia amfetamínu, iného agonistu, nemala žiadny vplyv (Ennaceur, 1994).

Dopamín je nepochybne veľmi dôležitý neuromodulátor ovplyvňujúci priestorovú pamäť. Agonisti pamäť podporujú. Zníženie množstva dopamínu léziou, alebo podanie antagonistu má negatívny vplyv na pamäť potkana pri tréningu priestorových úloh. Veľkú výnimku tvorí radiálne bludisko, kde efekt zníženia dopamínu je oveľa nižší ako

v iných úlohách, možno z ohľadom na potravne motivovaný ráz úlohy. Možné vysvetlenie je v tom, že do radiálneho bludiska sú potkany vpúšťané vyhladované. 20 hodín hladovaný potkan má veľmi vysokú hladinu dopamínu v nucleus accumbens (Wilson et al., 1995). Pri takom veľkom množstve prirodzeného dopamínu majú normálne množstvá agonistu alebo antagonistu zanedbateľný dopad.

### 3.4.3 Serotonín

Serotonín – 5-hydroxytryptamín (5-HT) je ďalší často sa vyslytujúci neuromodulátor v CNS. Serotonergne neuróny sú umiestnené v 9 jadrách, primárne v *nuclei raphe*. Inervujú celý mozog, vrátane oblastí vitálnych pre kognitívne funkcie: prefrontálna kôra a hipokampus. To podnecuje myšlienku, že i serotonín zohráva úlohu v modulácii priestorovej pamäte. Primárne je však serotonín je spojovaný z emočnými procesmi (Hashimoto et al., 1999). U potkanov je po zvýšení hladiny serotonínu vo ventrálnom striatu pozorovateľné zníženie strachu (Schwartz et al., 1998). Efekt serotonínu nie je jednostranný, na čo poukazuje veľké množstvo rôznych serotonínových receptorov a škála bunčných efektov ktoré sprostredkovávajú (Hoyer et al., 2002). Možná je napríklad i modulácia cholinergného a glutamatergného prenosu.

Vplyv zníženia množstva serotonínu sa testuje jeho vyčerpaním systemicky podaným p-chlorophenylalanínom, alebo intracerebroventrikulárne podaným 5,7-dihydroxytryptamínom. Vyčerpanie serotonínu ale nemá vplyv na pamäť v Morrisovom vodnom bludisku (Nilsson et al., 1988), v radiálnom bludisku (Asin et al., 1985) a ani pri úlohe pasívneho vyhýbania (Riekkinen et al., 1993).

Na druhej strane podanie agonistov, alebo zvýšenie výlevu serotonínu priestorovú pamäť potkanov negatívne ovplyvňuje. Agonista 8-OH-DPAT bol podaný mikroinjekciou do hipokampu. Tým sa výkon potkana v Morrisovom vodnom bludisku zhoršil (Carli et al., 1992). Zvýšený výlev serotonínu spôsobený podaním p-chloroamfetamínom pamäť zhoršuje v Morrisovom vodnom i v radiálnom bludisku (Santucci et al., 1996).

Zvyšovanie serotonínu na postsynaptických receptoroch alebo ich aktivácia agonistami, priestorovú pamäť zhoršuje. Bolo ale ukázané, že nízke dávky agonistu 5-HT<sub>1A</sub> receptora môžu kognitívne funkcie naopak zlepšiť (Millan et al., 2004). 5-HT<sub>1A</sub>

receptory sú umiestnené v mozgovej kôre a v pyramídových bunkách hipokampu (Barnes & Sharp, 1999). Tieto oblasti sú vitálne pre priestorovú pamäť a orientáciu. 5-HT<sub>1A</sub> receptory sa nachádzajú v dvoch formách - na postsynaptickej membráne a ako autoreceptor somatodendricky. Stimulácia autoreceptoru má inhibičný účinok na serotonergnú bunku. Malé množstvo 8-OH DPAT zlepšuje pamäť v testoch pasívneho vyhýbania sa (Madjid et al., 2006). V tomto prípade sa pravdepodobne aktivujú autoreceptory, ktoré sú k pôsobeniu agonistu citlivejšie ako receptory postsynaptické (Yocca et al., 1992). Stimuláciou autoreceptoru sa serotonergný neurón hyperpolarizuje (Aghajanian & Lakoski, 1984) a tým sa znižuje jeho vlastná aktivita. Takto sa znižuje množstvo vylúčeného serotonínu (Adel et al., 2002).

Pôsobenie serotonínu na kognitívne funkcie je pravdepodobne nepriame, moduláciou glutamátového a acetylcholinového prenosu (Schechter et al., 2002). 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptické receptory sú umiestnené na cholinergných neurónoch septa a ich aktivácia pôsobí inhibične na cholinergný prenos (Luttgen et al., 2005). Stimuláciou iného receptora 5-HT<sub>1B</sub> sa znižuje množstvo Ach uvoľneného v kôre i v hipokampe (Bolanos-Jimenez et al., 1994). Myši ktorý tento receptor vôbec nemajú, podávajú lepšie výkony v Morrisovom vodnom bludisku so skrytým ostrovčekom (Malleret et al., 1999). Na druhej strane antagonisti 5-HT<sub>1B</sub> receptora a stimulácia autoreceptorov spôsobuje zvýšený výlev acetylcholínu (Millan et al., 2004). Na priestorovú pamäť má však podanie antagonistov buď malý pozitívny alebo žiaden efekt (Meneses & Perrez-Garcia, 2007). Pri poškodení skopolamínom však stimulácia autoreceptorov a podanie antagonistu narušenú pamäť výrazne zlepšuje (Millan et al., 2004).

Podobne ako na cholinergne neuróny, serotonín má inhibičný vplyv na neuróny vylučujúce glutamát (Schechter et al., 2002). Podávanie NMDA antagonistu poškodzuje kognitívne funkcie (Andine et al., 1999). Keď sú takto poškodeným potkanom podané nízke dávky agonistu ako napríklad 8-OH DPAT, kognitívny deficit sa zmenší (Liy-Salmeron & Meneses, 2007). Vysoké dávky agonistu, stimulujúce postsynaptické receptory, poškodenie NMDA antagonistom zhoršovali (Bubeníková-Valešová et al., 2007).

Serotonín je neuromodulátor zodpovedný za rôzne deje v mozgu potkanov, nepochybne i iných cicavcov vrátane ľudí. Je zodpovedný za emočné stavy a podieľa sa na tvorbe pamäte. Pri narušení prirodzenej rovnováhy serotonínu v mozgu potkanov bol badateľný kognitívny deficit. Serotonín svoj efekt sprostredkováva sám o sebe alebo interakciou s inými neuroprenášačovými systémami, ako je napríklad acetylcholínový a glutamátový.

#### 4. Zhrnutie a záver

Pamäť celková i pamäť priestorová sú funkcie, ktoré závisia na množstve mozgových štruktúr, nevyhnutných pre ich správne fungovanie. Na ich regulácii sa podieľa aj mnoho rôznych neuroprenášačových systémov z ktorých som v predkladanej práci vybrala glutamát, kyselinu gama-aminomaslovú, acetylcholín a biogénne amíny. Tieto neuroprenášačové systémy sú prepojené veľmi komplexnou sieťou vzájomných interakcií, napriek tomu sa experimentátori pokúšajú izolovanými manipuláciami daného systému (napr. aplikáciou antagonistu určitého typu receptora) zistiť ich funkciu v regulácii priestorovej pamäti. Pri inetrpretácii týchto výsledkov je však potrebné pamätať si, že systémy *in vivo* nepôsobia izolovane, ale vo vzájomných väzbách. Rovnako si je treba uvedomiť, že aplikácia daného receptorového ligandu môže mať na chovanie zvierat omnoho širší dopad, než na obyčajnú kognitívnu zložku. Experimentálna manipulácia môže viesť napríklad k behaviorálnym zmenám (napr. zníženie motivácie), ktoré môžu navonok pôsobiť ako porucha pamäti, a pre vylúčenie takejto chyby je potrebné veľmi dôsledne a detailne analyzovať chovanie zvierat. Táto analýza umožní oddeliť vplyv aplikácie látky na rôzne behaviorálne prejavy (lokomócia, pamäť, motivácia a pod.). Napriek všetkým obmedzeniam a nebezpečenstvám, ktoré behaviorálna farmakológia poskytuje, tento odbor sa ukázal ako veľmi progresívny v behaviorálnej neurobiológii a stále nám odkrýva nové poznatky o funkcii neuroprenášačových systémov v regulácii pamäťových funkcií. Cieľom tejto práce je poskytnúť čitateľovi aspoň základný obraz týchto komplexných mechanizmov a dúfam, že sa stane východným bodom pre moju diplomovú prácu v nasledujúcom stupni štúdia.

## Zoznam použitej literatúry

1. Adell A., Celada P., Abellán M. T., Artigas F. (2002) Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Brain Res Rev.* 39 pp:154-180
2. Aghajanian G. K., Lakoski J. M. (1984) Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K<sup>+</sup> conductance. *Brain Res.* 305 pp:181-185
3. Ahlander M., Misane I., Schott P.A., Ogren S.O. (1999) A behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) in the rat, *Neuropsychopharmacology* 21 pp:414–426.
4. Andine P., Widermark N., Axelsson R., Nyberg G., Olofsson U., Martensson E., et al. (1999) Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J Pharmacol Exp Ther* 290 pp:1393-1408
5. Arnsten, A. F. T. (2000) Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast* 7, pp:133–146.
6. Asin K.E., Wirtshafter D., Fibiger H.C. (1985) Electrolytic, but not 5,7-dihydroxytryptamine, lesions of the nucleus medianus raphe impair acquisition of a radial maze task, *Behav. Neural Biol.* 44 pp:415–424.
7. Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Cohen, J. (1999) Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 46, pp:1309–1320.
8. Bannon A.W., Curzon P., Gunther K.L., Decker M.W. (1996) Effects of intraseptal injection of 192-IgG saporin in mature and aged Long-Evans rats, *Brain Res.* 718 pp:25–36
9. Barnes N. M., Sharp T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 52, pp:1071-1078
10. Baxter M.G., Bucci D.J., Gorman L.K., Wiley R.G., Gallagher M. (1995) Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats, *Behav. Neurosci.* 109, pp:714–722.
11. Baxter M.G., Gallagher M. (1996) Intact spatial learning in both young and aged rats following selective removal of hippocampal cholinergic input, *Behav. Neurosci.* 110 pp:460–467
12. Berger-Sweeney J., Heckers S., Mesulam M.M., Wiley R.G., Lappi D., Sharma M. (1994) Differential effects on spatial navigation of immunotoxin-induced cholinergic lesions of the medial septal area and nucleus basalis magnocellularis, *J. Neurosci.* 14 pp:4507– 4519.
13. Birnbaum, S. G., Gobeske, K. T., Auerbach, J., Taylor, J. R., Arnsten, A. F. T. (1999) A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 46, pp:1266–1274.



14. Bischoff S. (1986) Mesohippocampal dopamine system. *The Hippocampus*, pp. 1-32, Plenum, New York
15. Blockand, A. (1995) Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory?, *Institute for Neurobiology, GE*, pp. 285-300
16. Bloom F., Eversten L.(1971) Localizyng 3H-GABA in nerve terminals of rat cerebral cortex by lectron microscopic autoradiography. *Nature* 229, pp: 628-630
17. Bolanos-Jimrnez F., Manhaes de Castro R. and Fillon G. (1994) Effect of chronic antidepressant treatment on 5-HT 1B presynaptic heteroreceptors inhibiting acetylcholine release, *Neuropharmacology*, 33 pp:77-81.
18. Bormann, J. (1988) Electrophysiology of GABA-A and GABA-B receptor subtypes. *Trends Neurosci.* 11 pp: 112-116
19. Bovet, D., McGaugh J. L., Oliviero, A. (1966) Effect of posttrail administration of drugs on avoidance learning in mice. *Life sci.* 5 pp: 1309-1315
20. Brioni, J. D., Nagahara, A. H., McGaugh, J. L. (1989) Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Res.* 489, pp: 105-112
21. Brioni, J., D., McGaugh, J., L.(1988) Posttraining administration of GABAergic antagonist enhances retention of aversively motivated tasks. *Psychopharmacology (Berlin)* 96 pp: 505-510
22. Brozoski, T., Brown, R. M., Rosvold, H. E., & Goldman, P. S. (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205, pp:929-931.
23. Brucato F.H., Levin E.D., Mott D.D., Lewis D.V., Wilson W.A., Swartzwelder H.S. (1996) Hippocampal long-term potentiation and spatial learning in rat: effects of GABAB receptor blockade, *Neuroscience* 74, pp:331-339.
24. Bubeníková-Valešová V., Votava M., Páleníček T., Horáček J.(2007) The opposite effect of a low ad a high dose of serotonin-1A agonist on behavior induced by MK-801. *Neuropharmacology* 52, pp:1071-1078
25. Bures J, Fenton AA, Kaminsky Y, Wesierska M, Zahalka A.(1998) Rodent navigation after dissociation of the allocentric and idiothetic representations of space. *Neuropharmacology.* Apr-May;37(4-5) pp:689-99.
26. Butcher S.P., Davis S., Morris R.G. (1990) A dose-related impairment of spatial learning by the NMDA receptor antagonist, 2-amino-5-phosphonovalerate (AP5), *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1 pp:15-20.
27. Cain, D.P. (1996) Prior non-spatial pretraining eliminates sensorimotor disturbances and impairments in water maze learning caused by diazepam. *Psychopharmacology* 130 pp:313-319
28. Carli M., Lazarova M., Tatarczynska E., Samanin, R. (1992) Stimulation of 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus impairs acquisition and performance of a spatial task in a water maze, *Brain Res.* 595 pp:50-56.

29. Cassel J.C., C. (1989) Scopolamine treatment and fimbria-fornix lesions: mimetic effects on radial maze performance, *Physiol. Behav.* 46 pp:347–353.
30. Castellano, C., V. Cestari, S. Cabib, and S. Puglisi-Allegra. (1991) Post-training dopamine receptor agonists and antagonists affect memory storage in mice irrespective of their selectivity for D1 or D2 receptors. *Behav. Neural Biol.* 56, pp:283–291.
31. Cimadevilla JM, Kaminsky Y, Fenton A, Bures J. (2000) Passive and active place avoidance as a tool of spatial memory research in rats. *J Neurosci Methods.* Oct 30;102(2) pp:155-64
32. Collinson N., Kuenzi F. M., Jarolimek W. et al. (2002) Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the  $\alpha 5$  subunit of the GABAA receptor. *J. Neurosci.* 22 pp:5572–5580.
33. Cozzolino R., Guaraldi D., Giuliani A., Ghirardi O., Ramacci M.T., Angelucci L. (1994) Effects of concomitant nicotinic and muscarinic blockade on spatial memory disturbance in rats are purely additive: evidence from the Morris water task, *Physiol. Behav.* 56 pp:111–114.
34. Decker M.W., Gill T.M., McGaugh J.L. (1990) Concurrent muscarinic and beta-adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance, *Brain Res.* 513 pp:81-85
35. Denenberg V. H., Kima, D. S., Palmiter R. D. (2004) The role of dopamine in learning, memory, and performance of a water escape task. *Behavioural Brain Research* 148, pp.73–78
36. Descarries, L.(1998) The hypothesis of an ambient level of acetylcholine in the central nervous system, *Journal of Physiology*, 92, pp:215-220
37. DiScala, G., Schmitt, P., Karli, P. (1984) Flight induced by infusion of bicuculline methiodide into periventricular structures. *Brain Res.* 309 pp: 199-208.
38. Eagle D.M., Humby T., Dunnett S.B., Robbins T.W. (1999) Effects of regional striatal lesions on motor, motivational, and executive aspects of progressive-ratio performance in rats, *Behav. Neurosci.* 113, pp.718–731.
39. Eichenbaum, H., Schoenbaum, G., Young, B., Bunsey, M. (1996) Functional organization of the hippocampal memory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 93, pp:13500-13507
40. Ennaceur A. Effects of lesions of the substantia innominata/ ventral pallidum, globus pallidus and medial septum on rat's performance in object-recognition and radial-maze tasks: physostigmine and amphetamine treatments, *Pharmacol. Res.* 38 pp:251–263.
41. Ennaceur A.(1994) Effects of amphetamine and medial septal lesions on acquisition and retention of radial maze learning in rats, *Brain Res.* 636 pp:277–285.

42. Fenton AA, Wesierska M, Kaminsky Y, Bures J. (1998) Both here and there: simultaneous expression of autonomous spatial memories in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 15;95(19) pp:11493-8.
43. Finlay, J. M., Zigmond, M. J., Abercrombie, E. D. (1995) Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: effects of diazepam. *Neuroscience* 64, pp:619–628.
44. Foote, S. L., Aston-Jones, G., Bloom, F. E. (1980) Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *PNAS* 77, pp:3033–3037.
45. Gao B., Fritschy J. M., Benke D. and Möhler H. (1993) Neuron-specific expression of GABAA receptor subtypes: differential associations of the  $\alpha 1$ - and  $\alpha 3$ -subunits with serotonergic and GABAergic neurons. *Neuroscience* 54 pp:881–892.
46. Gold P.E.(2003) Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory* pp.194-210
47. Goldman-Rakic, P. S., Lidow, M. S., Gallager, D. W. (1990) Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 10, pp:2125–2138.
48. Griffon, N., Diaz, J., Levesque, D., Sautel, F., Schwartz, J.-C., Sokoloff, P., Simon, P., Costentin, J., Garrido, F., Mann, A., Wermuth, C. (1995) Localization, regulation and role of the dopamine D3 receptor are distinct from those of the D2 receptor. *Clin. Neuropharmacol.* 18\_Suppl. 1., pp:S130–S142
49. Hashimoto S., Inoue T., Koyama T. (1999) Effects of conditioned fear stress on serotonin neurotransmission and freezing behavior in rats, *Eur. J. Pharmacol.* 378 pp:23–30.
50. Himmelheber A.M., Sarter M., Bruno J.P. (2000) Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats, *Cogn. Brain Res.* 9, pp:313–325.
51. Hiramatsu M., Murasawa H., Nabeshima T., Kameyama T. (1998) Effects of U-50, 488H on scopolamine-, mecamylamine- and dizocilpine induced learning and memory impairment in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 pp:858–867.
52. Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J. (2004) *Psychiatrie*, 2. vydanie, nakladateľstvi TIGRIS, pp.108-109
53. Hoyer D., Hannon J. P., Martin G. R. (2002) Molecular, pharmacological, and functional diversity of 5-HT receptors *Pharmacol Biochem Behav.* 71 pp:533-554
54. Chambers M. S., Atack J. R., Carling R. W. et al. (2004) An orally bioavailable, functionally selective inverse agonist at the benzodiazepine site of GABAA  $\alpha 5$  receptors with cognition enhancing properties. *J. Med. Chem.* 47 pp:5829–5832.
55. Chang, Q., Gold, P.E.(2003a) Impaired and spared cholinergic functions in the hippocampus after lesion of the medial septum/ ventral diagonal band with 192 IgG-saporin, *Hippocampus*, in press

56. Chaulk P.C., Harley C.W. (1998) Intracerebroventricular norepinephrine potentiation of the perforant path-evoked potential in dentate gyrus of anesthetized and awake rats: A role for both alpha- and beta-adrenoceptor activation. *Brain Res.* 787 pp:59-70.
57. Chugh Y., Saha N., Sankaranarayanan A., Sharma P.L. (1991) Possible mechanism of haloperidol-induced enhancement of memory retrieval, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 13 pp.161–164.
58. Izquierdo I., da-Silva R.C., Bueno-e-Silva M., Quillfeldt J.A., Medina J.H. (1993) Memory expression of habituation and of inhibitory avoidance is blocked by CNQX infused into the entorhinal cortex. *Behav. Neural Biol.*, 60 pp: 5–8.
59. Jackson J.J., Soliman M.R. (1996) Effects of tacrine (THA) on spatial reference memory and cholinergic enzymes in specific rat brain regions, *Life. Sci.* 58 pp:47–54
60. Keith, J. R., Rudy, J. W. (1990) Why NMDA receptor dependent long-term potentiation may not be a mechanism of learning and memory: Reappraisal of the NMDA receptor blockade strategy. *Psychobiology*, 18, pp:251–257.
61. Kim J.S., Levin E.D. (1996) Nicotinic, muscarinic and dopaminergic actions in the ventral hippocampus and the nucleus accumbens: effects on spatial working memory in rats, *Brain Res.* 725 pp.231–240.
62. Levin E.D., McGurk S.R., South D., Butcher L.L. (1989) Effects of combined muscarinic and nicotinic blockade on choice accuracy in the radial-arm maze, *Behav. Neural. Biol* 51 pp:270–277.
63. Levin E.D., Rose J.E., (1991) Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze, *Brain resarch. Bull.*27. pp. 125-128
64. Liang K.C., Hon W., Tyan Y.M., Liao W.L. (1994) Involvement of hippocampal NMDA and AMPA receptors in acquisition, formation and retrieval of spatial memory in the Morris water maze, *Chin. J. Physiol.* 37 pp:201–212.
65. Liy-Salmeron G., Meneses A. (2007) Role of 5-HT<sub>1-7</sub> receptors in short- and longterm memory for an autoshaping task: intrahippocampal manipulations. *Brain Res*, 1147 pp:140-147
66. Luttgen M., Elvander E., Madjid N., Orgen S. O. (2005) Analysis of the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in spartial and aversive learning in rat. *Neuropharmacology* 48 pp:830-852
67. Madjid N., Tottie E. E., Luttgen M., Meister B., Sandin J., Kuzmin A., Stiedl O., Ogren S. O. (2006) 5-hydroxytryptamine 1A receptor blockade facilitates aversive learning in mice: interactions with cholinergic and glutamatergic mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 316 pp:581-591
68. Malleret G, Hen R, Guillou J, Segu L, Buhot M. (1999) 5-HT<sub>1B</sub> receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J. Neurosci.*, 19 pp:6157–6168

69. Markram H., Toledo-Rodriguez M., Wang Y., Gupta A., Silberberg G. and Wu C. (2004) Interneurons of the neocortical inhibitory systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 5 pp:793–807.
70. McIntyre, C. K., Pal S. N., Marriott, L. K., Gold, P. E. (2003b) Patterns of brain acetylcholine release predicts individual differences in preferred learning strategies in rats. *neurobiology of Learning and Memory*, 79, pp:177-183
71. McNamara R.K., Skelton R.W. (1996) Baclofen, a selective GABAB receptor agonist, dose-dependently impairs spatial learning in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 53 pp:303–308.
72. McNamara, R. K., Skelton, R. W. (1992) Like diazepam, CL218872, a selective ligand for the benzodiazepine w1 receptor subtype, impairs place learning in the Morris water maze. *Psychopharmacology* 107 pp: 347–351
73. Mello L.E., Aiko M.T., Finch D.M. (1992) GABA<sub>B</sub>ergic synaptic transmission in projection from the basal forebrain and hippocampal formation to the amygdala: an *in vivo* iontophoretic study. *Brain Res.* 587, pp. 41–48
74. Meneses A., Perrez-Garcia G. (2007) –HT1A receptors and memory. *neurosci Biobehav Rev* 31 pp:705-727
75. Millan M. K., Gobert A., Roux S., Porsolt R., Meneses A., Carli M., Di Cara B., Jaffard R., Rivet J. M., Lestage P., Mocaer E., Peglion J. L., Dekeyne A. (2004) The serotonin 1A receptor partial agonist S15535[4-(benzodioxan-5-yl)1-(idan-2-yl)piperazine]enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: combined neurochemical and behavioral analysis. *J Pharmacol Exp Ther.* 311, pp: 190-203
76. Moghaddam M, Bures J. (1996) Contribution of egocentric spatial memory to place navigation of rats in the Morris water maze. *Behav Brain Res.* Aug;78(2) pp:121-9.
77. Möhler H., Fritschy J. M., Lu'scher B., Rudolph U., Benson J. and Benke D. (1996) The GABAA receptors: from subunits to diverse functions functions, in *Ion Channels*, Vol. 4 (Narahashi T., ed.), pp. 89–113. Plenum Press, New York.
78. Möhler, H. (2007) Molecular regulation of cognitive functions and developmental plasticity: impact of GABAA receptors. *Journal of Neurochemistry* 102 pp:1–12
79. Morris R. (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* May;11(1):47-60.
80. Morris R.G.M. (1989) Synaptic plasticity and learning: selective impairment of learning in rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the N-methyl- - aspartate receptor antagonist AP5. *J. Neurosci.*, 9 pp: 3040–3057.
81. Morris RG, Schenk F, Tweedie F, Jarrard LE. (1990) Ibotenate Lesions of Hippocampus and/or Subiculum: Dissociating Components of Allocentric Spatial Learning. *Eur J Neurosci.* 2(12) pp:1016-1028.

82. Mott, D.D., Lewis, D.V. (1992) GABA-B receptors mediate disinhibition and facilitate long-term potentiation in the dentate gyrus. *Epilepsy Res Suppl*;7 pp:119-134.
83. Myhrer, T. (2003). Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 41, pp. 268–287
84. Nakagawa, Y., Iwasaki, T., Ishima, T., Kimura, K. (1993) Interaction between benzodiazepine and GABA-A receptors in state-dependent learning, *Life Sci.* 52 pp:1935–1945.
85. Nakamura-Palacios, E.M., Roelke, C.E. (1997) Effects of acute daily administration of diazepam on spatial learning and working memory, *Drug Alcohol Depend.* 46 pp:181–190.
86. Nilsson O.G., Strecker R.E., Daszuta A., Bjorklund A. (1988) Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in a spatial learning task in the rat, *Brain Res.* 453, pp:235–246.
87. O'Brien J. A., Isaacson J. S., Berger A. J. (1997) NMDA and non-NMDA receptors are co-localized at excitatory synapses of rat hypoglossal motoneurons *Neuroscience Letters* 227 pp:5–8
88. Olton D., Samuelson R. (1976) Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol.: Anim. Behav. Proc.* 2, pp. 97–116
89. Olton, D. S. (1991). *Experimental strategies to identify the neurobiological bases of memory: Lesions, learning and memory: a biological view* 2nd ed. pp.441-466
90. Packard M. G., Teather L. A. (1997) Posttraining Injections of MK-801 Produce a Time-Dependent Impairment of Memory in Two Water Maze Tasks *Neurobiol. Learn. Mem.* 68, pp:42–50
91. Packard, M.G., McGaugh J.L. (1994) Quinpirole and d-amphetamine administration posttraining enhances memory on spatial and cued discriminations in a water maze. *Psychobiology* 22, pp:54–60.
92. Ploeger G.E., Spruijt B.M., Cools A.R. (1994) Spatial localization in the Morris water maze in rats: acquisition is affected by intra-accumbens injections of the dopaminergic antagonist haloperidol, *Behav. Neurosci.* 108, pp:927–934.
93. Pussinen R., Sirvio J. (1998) Minor role for alpha-1 adrenoceptors in the facilitation of induction and early maintenance of long-term potentiation in the CA1 field of hippocampus. *J Neurosci Res*; 51 pp:309-315.
94. Puumala T., Sirvio J., Ruotsalainen S., Riekkinen Sr P. (1996) Effects of St-587 and prazosin on water maze and passive avoidance performance of scopolamine-treated rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 55 pp:107–115
95. Ramos B. P., Arnsten A. F. T. (2007) Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex *Pharmacology & Therapeutics* 113 pp.523–536

96. Ramos, B. P., Colgan, L., Nou, E., Ovadia, S., Wilson, S. R., & Arnsten, A. F. T. (2005) The  $\beta$ -1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biol Psychiatry* 58, pp:894–900.
97. Riekkinen M., Sirvio J., Riekkinen Jr P. (1993) Pharmacological consequences of nicotinic plus serotonergic manipulations, *Brain Res.* 622 pp:139–146.
98. Salamone J. D. (1994) The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res*, 61, pp.117–33
99. Santucci A.C., Knott P.J., Haroutunian V. (1996) Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats, *Eur. J. Pharmacol.* 295 pp:7–17.
100. Scatton B., Simon H., LeMoal M. and Bischoff S. (1980) Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation, *neurosci, Lett.* 18, pp:125-131
101. Seeman P., Van Tol H. H. M. (1997) Dopamine receptor pharmacology. *TiPS*, vol.15
102. Schechter L. E., Dawson L. A., Harder J. A. (2002) The potential utilization of 5-HT1A receptor antagonists in treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimers disease. *Curr Pharm Des.* 8, pp:139-145
103. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms.
104. Schwarting R.K., Thiel C.M., Muller C.P., Huston J.P. (1998) Relation ship between anxiety and serotonin in the ventral striatum, *Neuroreport* 9 pp:1025–1029.
105. Sidel E.S., Tilson H.A., McLamb R.L., Wilson W.A., Swartzwelder H.S. (1988) Potential interactions between GABA<sub>B</sub> and cholinergic systems: baclofen augments scopolamine-induced performance deficits in the eight-arm radial maze, *Psychopharmacol.Berlin* 96 pp:116–120.
106. Sigala S., Missale C., Spano P.( 1997) Opposite effects of dopamine D2 and D3 receptors on learning and memory in the rat. *European Journal of Pharmacology* 336, pp:107–112
107. Smith D, Striplin C, Geller A, Mailman R, Drago J, Lawler C, Gallagher M. (1998) Behavioral assessment of mice lacking D1A dopamine receptors. *Neuroscience*, 86: pp.135–146.
108. Staubli U., Perez Y., Xu F.B., Rogers G., Ingvar M., Stone Elander S., Lynch G., (1994a) Centrally active modulators of glutamate receptors facilitate the induction of long-term potentiation in vivo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 pp: 11158–11162.
109. Staubli U., Rogers G., Lynch G. (1994b)Facilitation of glutamate receptors enhances memory, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 pp:777–781.
110. Stuchlik A, Rezacova L, Vales K, Bubenikova V, Kubik S. (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. *Neurosci Lett.* Aug 12;366(2) pp:162-6.

111. Stuchlik A, Vales K. (2008) Role of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the regulation of locomotion and spatial behavior in the active place avoidance task: a dose-response study. *Neurosci Lett.* Mar 15;433(3) pp:235-40
112. Swartzwelder H. S., Tilson H. A., McLamb R. L., Wilson W. A. (1987) Balcofen disrupts passive avoidance retention in rats. *Psychopharmacology (Berlin)* 92 pp: 398-401
113. Verney C., Baulac M., Berger B., Alvarez C., Vigny A., Helle K. B. (1985) Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *neuroscience* 14, pp:1039-1052
114. Walsh, T.J., Herzog, C.D., Ghandi, C., Stackman, R.W., Wiley, R.G.,(1996). Injection of IgG saporin into the medial septum produces cholinergic hypofunction and dose-dependent working memory deficits, *Brain research*, 726, pp:69-79
115. White, N.M., Packard, M.G., Seamans, J., (1993) Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists: Possible autoreceptor effect. *Behav. Neural Biol.* 59, pp:230–241.
116. Wiley, R. G. (1992) Neural lesioning with ribosome-inactivating proteins: Suicide transport and immunolesioning. *Trends in Neuroscience*, 15, pp:285-290
117. Wilson C., Nomikos G.G., Collu M., Fibiger H.C. (1995) Dopaminergic correlates of motivated behavior: Importance of drive, *J. Neurosci.* 15 pp.5169–5178.
118. Yocca F. D., Iben L., Meller E. (1992) Lack of apparent receptor reserve at postsynaptic 5-hydroxytryptamine 1A receptors negatively coupled to adenylylase activity in rat hippocampal membranes. *Mol Pharmacol* 41 pp:1066-1072