

## Abstrakt

Kognitivní flexibilita představuje schopnost adaptivně měnit své chování či způsob přemýšlení v závislosti na vnějších podmínkách. Kognitivní rigidita byla popsána u řady psychiatrických a neurovývojových onemocnění, včetně její role v rozvoji a udržování některých symptomů. V této práci jsme se proto zaměřili na studium kognitivní flexibility a dalších behaviorálních charakteristik v několika animálních modelech relevantních ke schizofrenii, obsedantně-kompulzivní poruše a poruše autistického spektra. V myším “two-hit” modelu schizofrenie jsme našli rozdíl mezi skupinami v *set-shiftingu* a snížený počet parvalbuminových interneuronů v hipokampu u stresovaných myších samic. Překvapivě jsme nezjistili zhoršení v žádném jiném behaviorálním testu. Ve dvou farmakologických potkaních modelech relevantních k OCD jsme ukázali, že agonista dopaminových D2/D3 receptorů quinpirole a agonista serotoninových 5-HT<sub>1A</sub> receptorů 8-OH-DPAT způsobily natolik závažné poruchy prostorového učení a paměti v úloze aktivního vyhýbání se místu, že nebylo možné testovat reversal. Léky snižující glutamatergní neurotransmisi, memantin a riluzol, překvapivě ještě prohloubily tento deficit, přestože žádný takový efekt nebyl pozorován v případě, kdy byly aplikovány samostatně. Dále jsme ukázali, že *knockout* CRMP2 (collapsin response mediator proteinu 2) způsobuje behaviorální i neurobiologické změny relevantní k poruchám autistického spektra. Myši s delecí CRMP2 měly defekty v navádění axonů a prořezávání a remodelaci dendritických trnů. Objevila se u nich snížená sociální interakce v postnatálním období i v dospělosti, zvýšená perseverace ve Y-maze a snížená úzkost ve vyvýšeném křížovém bludišti. Překvapivě měli normální výkon v úloze aktivního vyhýbání se místu, což naznačuje zachovanou prostorovou paměť a kognitivní flexibilitu.

Klíčová slova: Kognitivní flexibilita, animální modely, schizofrenie, obsedantně kompulzivní porucha, porucha autistického spektra