



Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Autoreferát disertační práce

**Aplikace experimentálních prostředí s
vícečetnými referenčními rámci ve výzkumu
chování živočichů**

Mgr. Petr Telenský

Praha, 2011

Obor: Zoologie

Předseda oborové rady: Doc. RNDr. Daniel Frynta, Dr.

Školící pracoviště: Oddělení neurofyziologie paměti, Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

Autor: Mgr. Petr Telenský

Školitel: MUDr. Jan Bureš, DrSc

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.

V

S disertací je možno se seznámit na děkanátu přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah / Contents

Souhrn.....	4
Úvod.....	6
Cíle práce.....	10
Materiál a metodika.....	11
Výsledky.....	15
Diskuse a Závěry.....	19
Summary.....	23
Introduction.....	25
Aims of the study.....	29
Material and methods.....	30
Results.....	34
Discussion and conclusions.....	37
Obrázky / Figures.....	41
Použitá literatura / References.....	43
Seznam publikovaných prací / List of publications.....	45
<i>Curriculum Vitae</i>	46

Souhrn

Tato práce byla motivována snahou lépe porozumět specifickým kognitivním nárokům navigace v prostředích s vícečetnými referenčními rámci a zjistit, jakou úlohu v tomto chování hrají hipokampus a posteriorní parietální kůra. Hlavní závěry této práce jsou:

1. Vyvinuli jsme behaviorální test „vyhýbání se nepříteli“. Úvodní série pokusů ukázala, že laboratorní potkani jsou schopni plánovat svůj pohyb v prostoru s ohledem na výskyt pohybujících se objektů. Navrhli jsme vhodné parametry pro kvantitativní analýzu chování v této úloze.
2. Schopnost vyhýbat se pohybujícímu se objektu je závislá na správné funkci dorzálního hipokampu. Naproti tomu v důsledku inaktivace hipokampu nevzniká žádný deficit ve schopnosti odhadu vzdálenosti od nepohyblivého objektu. Tyto výsledky ukazují, že hipokampus hraje specifickou úlohu v kognitivních procesech souvisejících s plánováním pohybu v proměnlivých prostředích. Tento nálezy nebyl predikován žádnou z obou nejvlivnějších teorií o funkci hipokampu (teorie hipokampové kognitivní mapy a teorie deklarativní paměti) a představuje tak významný argument pro jejich revizi.
3. Léze posteriorní parietální kůry nenarušuje významně chování v úloze vyhýbání se nepříteli.
4. Inerciální podněty vyvolané rotací experimentální arény v AAPA testu (úloha aktivního vyhýbání se místu na rotující aréně, kdy trestaný sektor je definovaný ve vztažném rámci místnosti) hrají klíčovou úlohu pro naučení úlohy. Jakmile je úloha naučena, přítomnost těchto podnětů není nezbytná pro správné vykonání úlohy a pro její správné vykonání dostačují vizuální orientační body.

5. Léze posteriorní parietální kůry nezpůsobuje závažný deficit v úloze vyhýbání se místu na rotující aréně (ať už je oblast vyhýbání definována ve vztažné soustavě arény nebo místnosti). Test výběru referenčního rámce přesto ukázal, že poškození posteriorní parietální kůry může ovlivnit schopnost koordinace dvou prostorových reprezentací. Pro potvrzení této hypotézy však bude zapotřebí uskutečnit dodatečné experimenty.

1. Úvod

Prostředí s vícečetnými referenčními (vztažnými) rámci jsou charakterizována přítomností dvou nebo více podskupin prostorových podnětů či orientačních bodů využitelných pro navigaci, které se vůči sobě pohybují. Jediným, v současné době již etablovaným testem prostorové navigace ve vícečetných referenčních rámcích je takzvaný AAPA test, ve kterém se pokusný potkan vyhýbá neoznačenému sektoru na pomalu rotující arénce. Prostorové souřadnice ohraničující „zakázané“ místo jsou definovány ve vztažné soustavě místnosti (jiné varianty úlohy však mohou místo vyhýbání definovat v soustavě arénky či v obou zároveň). Úloha tak nabízí dva referenční rámce – referenční rámeček místnosti, který je relevantní pro řešení úlohy, a referenční rámeček arénky.

Schopnost orientace v prostředích s vícečetnými referenčními rámci je kognitivně výrazně náročnější než navigace v prostředích prostorově stabilních. V behaviorálních experimentech tohoto typu musí testovaný subjekt získanou prostorovou informaci nejprve přiřadit k příslušné podskupině prostorových podnětů (tj. referenčnímu rámci), poté rozpoznat referenční rámeček relevantní pro příslušnou úlohu a nakonec jej využít správným způsobem pro navigaci. V jednotlivých podskupinách prostorových podnětů navíc mohou převládat jiné typy vjemů; například v testu AAPA převládají olfaktorické vjemy v referenčním rámci arénky, zatímco vizuální a řidčeji akustické vjemy jsou jedinými zdroji prostorové informace z referenčního rámce místnosti. Tato prostředí proto kladou značné nároky také na multimodální integraci prostorové informace.

Tato práce byla motivována snahou lépe porozumět specifickým kognitivním nárokům navigace v prostředích s vícečetnými referenčními rámci a zjistit, jakou úlohu v tomto chování hrají mozkové struktury, které se významně podílejí na navigačních schopnostech savců: hipokampus a posteriorní parietální kůra.

Hipokampus a v širším pojetí tzv. **hipokampální formace** patří mezi vůbec neprostudovanější mozkové struktury.

Hipokampální formace sestává z oblastí CA1-CA3, gyrus dentatus (tyto struktury dohromady tvoří vlastní hipokampus), subikulárního komplexu a entorhinální, postrhinální a perirhinální kůry. Hipokampus a hipokampální formace se významně podílejí na řadě kognitivních a afektivních (emočních) funkcí. Oboustranné poškození hipokampu je u člověka dáváno do souvislosti především s nevratnými poruchami deklarativní paměti (paměti pro vzpomínky a vědomosti), ale také s poruchami emočního prožívání (Scoville a Milner, 1957). Obdobné poruchy paměti byly pozorovány i u nehumánních primátů (Gaffan, 1974, Mishkin 1978). Naproti tomu u potkanů byl při poškození hipokampu pozorován především deficit v prostorové navigaci, jmenovitě u těch jejích forem, které vyžadují komplexní znalost prostorových vztahů v prostředí (O'Keefe a Nadel, 1978), například schopnost nalézt skryté místo podle vztahu k orientačním bodům v okolí (Morris a kol., 1982).

Další doklady o významné roli hipokampu v prostorové navigaci pocházejí z elektrofyziologických měření aktivity pyramidových neuronů v hipokampu. Tyto neurony se chovají jako tzv. místové buňky. Místové buňky reagují salvou akčních potenciálů, pakliže se živočich nachází na určitém místě v daném prostředí. Toto místo se dá považovat za určitou analogii z fyziologie známého pojmu receptivní pole; zde však

hovoříme o poli místovém (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). Kromě místových buněk se v hipokampální formaci nacházejí další prostorově specifické neurony, neurony směru hlavy (Taube, 1990) a neurony prostorové mřížky (Hafting, 2005). Poznatky o významu hipokampu pro prostorovou navigaci vedly k formulaci teorie hipokampální kognitivní mapy (O'Keefe a Nadel, 1978), která považuje hipokampus primárně za neurální substrát prostorové kognitivní mapy. Z této teorie však nevyplývají důsledky léze hipokampu pro deklarativní paměť (Squier 1984). Naproti tomu teorie deklarativní paměti vychází z poznatků získaných studiem člověka a nehumánních primátů. Nepredikuje ale důsledky léze hipokampu pro deficit v prostorové navigaci. Existují proto snahy tyto dvě nejlivnější teorie o funkci hipokampu sjednotit nebo nahradit teorií novou.

Posteriošní parietální kůra je oblast ohraničená somatosenzorickou, temporální a okcipitální oblastí kůry. Posteriošní parietální kůra pokana je považována za vývojově homologickou lidské (Palomero-Gallagher a Zilles, 2004), avšak z funkčního hlediska není její homologie zcela zřejmá. Léze posteriošní parietální kůry je často u člověka a dalších primátů provázána syndromem prostorového přehlížení (neglektu). U potkanů však nebyl model syndromu přehlížení dosud přesvědčivě ukázán. Jednou z uvažovaných funkcí posteriošní parietální kůry společnou primátům a potkanům může být převádění prostorové informace z egocentrických souřadnic na allocentrické (na poloze těla nezávislé). Tato dovednost je klíčová například pro správné vykonání určitého motorického programu, který je „naprogramován“ v egocentrických koordinátách, zacíleného na objekt, jehož pozice je kódována alocentricky. Krom toho bylo ukázáno, že deficit způsobený lézí posteriošní parietální kůry je úměrný nárokům na „převodní kapacitu“. Potkani s lézí posteriošní

parietální kůry, kteří se učili hledat pozici ostrůvku v Morrisově vodním bludišti podle blízkých orientačních bodů (umístěných přímo v bazénku), byli postiženi více než ti, kteří pozici ostrůvku hledali pomocí vzdálených orientačních bodů (Save a Poucet, 2000). Důvodem tohoto jevu může být skutečnost, že orientační body v blízkosti musí pokusný potkan pozorovat ve větším rozpětí pohledových úhlů než vzdálené orientační body. Tím jsou na jeho převodní systém v posteriorní parietální kůře kladeny vyšší nároky a deficit způsobený lézí je proto hlubší. Toto vysvětlení může vést k formulaci hypotézy, že léze posteriorní parietální kůry způsobí behaviorální deficit v úlohách vyžadujících pozornost vůči pohybujícím se objektům, a úlohám, které kladou zvýšené nároky na koordinaci mezi více referenčními rámci.

2. Cíle práce

- 2.1. Vyvinout behaviorální metody pro testování prostorové navigace ve vztahu k pohybujícímu se objektu
- 2.2. Studovat vliv léze hipokampu na chování v úloze vyhýbání se pohyblivému objektu
- 2.3. Studovat vliv léze posteriorní parietální kůry v úloze vyhýbání se pohyblivému objektu
- 2.4. Studovat úlohu inerciálních podnětů při disociaci prostředí na dva vztažné rámce
- 2.5. Studovat úlohu posteriorní parietální kůry v navigaci při disociaci prostředí na dva vztažné rámce?

3. Materiál a metodika

3.1. Termokoagulační léze posteriorní parietální kůry

Samci potkanů kmene Long-Evans ve věku 3 měsíců byli anestetizováni kombinací ketaminu (50 mg/kg i.p.) a xylazinu (40 mg/kg i.p.). Hlavy potkanů jsme oholili, dezinfikovali, potkana jsme umístili do stereotaktického přístroje a provedli řez v potřebném místě. Po odhalení lebeční kosti jsme vyvrtali dva čtvercové otvory (na obou stranách ve vzdálenosti 2 až 6 mm posteriorně od bregmy, 1,5 až 5,5 mm mediolaterálně od bregmy). Na obnaženou plochu tvrdé mozkové pleny jsme zlehka aplikovali špičku termokoagulačního přístroje, kalibrovaného na 180°C, na každé místo po dobu asi 1/2 s. Na otevřené místo jsme aplikovali sterilní gel, lokální analgetikum a ránu jsme zašili. Kontrolní zvířata podstoupila analogickou operaci s výjimkou aplikace termokoagulačního přístroje. V období mezi operačním zákrokem a započítáním experimentů byla zvířatům umožněna čtrnáctidenní rekonvalescence. Po ukončení experimentů byli potkani usmrceni předávkováním kombinací ketaminu a xylazinu, transkardiálně perfundováni fyziologickým roztokem a následně 4% roztokem formaldehydu. Mozky byly vyjmuty, zmrazeny a rozřezány na 50 µm silné řezy. Po nabarvení řezů kresyl-violetí byl u všech jedinců verifikován rozsah lézí parietální kůry.

3.2. Inaktivace hipokampu tetrodotoxinem

Samci potkanů kmene Long-Evans ve věku 3 měsíců byli anestetizováni kombinací ketaminu (50 mg/kg i.p.) a xylazinu (40 mg/kg i.p.). Hlavy potkanů jsme oholili, dezinfikovali, potkana jsme umístili do stereotaktického přístroje a provedli řez v potřebném místě. Po odhalení lebeční kosti jsme vyvrtali

dva drobné ($d=1$ mm) kruhové otvory pro zavedení intrahipokampových kanyl ve vzdálenosti 4,5 mm posteriorně a 3 mm laterálně od bregmy. Kanyly byly vybaveny zarážkou, která určovala hloubku jejího zanoření pod povrch lebky (2,5 mm). Kanyly byly fixovány okamžitě po zavedení dentakrylátem. V období mezi operačním zákrokem a započítáním experimentů byla zvířatům umožněna čtrnáctidenní rekonvalescence. Třicet minut před započítáním inaktivačního experimentu jsme injikovali $1\mu\text{l}$ roztoku tetrodotoxinu ($5\mu\text{g}/\mu\text{l}$) pomocí injekční kanyly připojené silikonovou hadičkou k Hamiltonově mikropipetě. Špička injekční kanyly přesáhla konec voperované vodící kanyly o 1 mm, takže výsledná hloubka aplikace roztoku byla 3,5 mm. Po ukončení experimentů byli potkani usmrceni předávkováním kombinací ketaminu a xylazinu a do intrahipokampových kanyl byl injikován $1\mu\text{l}$ roztoku inkoustové barvy. Poté byli potkani transkardiálně perfundováni fyziologickým roztokem a následně 4% roztokem formaldehydu. Mozky byly vyjmuty, zmrazeny a rozřezány na $50\mu\text{m}$ silné řezy. Po nabarvení řezů kresyl-violetí byl u všech jedinců verifikován rozsah barevných skvrn a umístění vodících kanyl.

3.3. Behaviorální trénink v úlohách vyhýbání se pohyblivému objektu

Oddělení vztažných rámců lze v behaviorálním experimentu docílit buďto pohybem dvou skupin orientačních bodů vůči sobě nebo použitím pohyblivého objektu. První způsob využívá test vyhýbání se místu na rotující arénce. V této části práce (publikace Telenský a kol., 2009) jsme se zabývali vývojem vhodného behaviorálního testu s využitím pohyblivého objektu. Jako pohybující se objekt byl nejprve

používán jiný potkan, v dalších experimentech (Telenský a kol., 2011) jsme použili robota.

V našem nově vyvinutém behaviorální testu nazvaném „vyhýbání se nepříteli“ (Telenský a kol., 2009) se potkani učili vyhýbat pohybujícímu se objektu na pokusné aréně tak, aby vzdálenost mezi pokusným zvířetem a objektem neklesla pod 25 cm. Experimentální potkan (subjekt) byl v takovém případě potrestán slabou elektrickou rankou. Potkani nejprve podstoupili 14 dnů předtréninkové fáze. Během ní se ve dvojicích habituovali na arénu a na pobyt v blízkosti objektu a naučili se sbírat zrnka potravy dopadající z krmítka umístěného u stropu místnosti. Po předtréninkové fázi byla zvířata rozdělena do dvou skupin, mezi subjekty a „nepřátele“. V této fázi již subjekti dostávali slabou elektrickou ranku jako trest za přiblížení se k „nepříteli“.

Nahrazení „potkana-nepřítele“ robotem v modifikované úloze vyhýbání se nepříteli (Telenský a kol., 2011) umožnilo zkrácení doby předtréninku na 2 a doby učení na 6 denních sezení. Ve skupině potkanů s implantovanými hipokampovými kanyly byl v následných dvou testovacích sezeních do dorzálního hipokampu bilaterálně aplikován tetrodotoxin a fyziologický roztok.

3.4. Behaviorální trénink v testu vyhýbání se místu na kruhové aréně

V testu vyhýbání se místu je potkan na dobu dvaceti minut umístěn na kruhovou arénu, která rotuje rychlostí jedné otáčky za minutu. Na aréně je definován sektor, kterému se má potkan vyhýbat (vstup je trestán slabou elektrickou rankou). Tento sektor může být definován v referenčním

rámci arény (sektor se otáčí spolu s arénkou), nebo v referenčním rámci místnosti (úloha AAPA; sektor zůstává na stejném místě ve vztahu k místnosti). V experimentu týkajícím se významu inerciálních podnětů pro navigaci v úloze vyhýbání se místu (Blahna a kol., 2011) byla použita speciální zakrytá verze arény pro vyhýbání se místu, která umožňovala nezávislou rotaci vnitřní části arény (na které byl umístěn experimentální potkan) a vnější části arény s veškerými vnějšími orientačními body. Potkani byli rozděleni do dvou skupin a trénováni po dobu jednoho týdne v odlišných variantách úlohy vyhýbání se místu definovanému vnějšími orientačními body. Zatímco první skupina byla trénována ve vyhýbání se místu za podmínek rotace vnitřní části arény, druhá skupina se vyhýbala při rotaci vnější části. Tyto dvě úlohy jsou totožné z hlediska přítomných vizuálních orientačních bodů, avšak liší se přítomností inerciálních vjemů. Mezi inerciální vjemy, přítomné pouze v první variantě úlohy, patří vestibulární, taktilní či propioceptivní stimulační způsobená rotací experimentální arény. V následující týdenní fázi tréninku se podmínky u obou skupin zvířat vyměnily.

4. Výsledky

4.1. Hodnocení schopnosti laboratorního potkana vyhýbat se pohyblivému objektu

Během předtréninkové fáze se zvířata naučila preferovat centrální část arény, kam dopadalo největší množství zrněk. Pokud centrální část definujeme jako vnitřní polovinu plochy arény, trávili zde potkani v této fázi experimentu kolem 70% času z každého dvacetiminutového sezení. Během prvního dne učení se výrazně změnil způsob lokomoce u subjektů; ve vnější polovině povrchu arény trávili 65% času a celková ušlá dráha poklesla z průměrných 82 na 37 metrů. Tyto změny v chování přispěly ke snížení počtu vstupů do oblasti 25 cm od „nepřítele“ z průměrných 136 z posledního dne předtréninku na 64 v prvním dni tréninku. Během následujících devíti dnů učení se hodnota počtu trestných ranek snížila na asymptotickou hodnotu 15. V dalších dnech učení se dále snižovala celková ušlá vzdálenost, avšak míra thigmotaxe (tendence k setrvávání při okrajích pokusné arény) zůstala na stejné úrovni. Abychom zjistili, zda celkové snížení počtu ranek je dáno pouze pasivnější pohybovou strategií, nebo i efektivní změnou chování vedoucí ke zlepšení vyhýbání, hodnotili jsme průměrnou ušlou dráhu mezi dvěma obdrženími elektrickými rankami. Ukázali jsme, že tato hodnota během tréninku významně narůstá. Na řešení úlohy se tedy kromě celkového útlumu lokomoce podílí i další, kognitivní složka chování. Analýza vybraných časových úseků bezprostředně předcházejících obdržení trestné ranky ukázala, že v těchto úsecích je téměř vždy aktivnější potkan-„nepřítel“. Tato skutečnost nás v dalších aplikacích úlohy „vyhýbání se nepříteli“ vedla k nahrazení potkana-„nepřítele“ robotem.

4.2. Význam hipokampu pro schopnost vyhýbání se pohyblivému objektu

V této práci (Telenský a kol., 2011) jsme se zabývali vlivem inaktivace hipokampu na schopnost řešení úlohy vyhýbání se nepříteli. V tomto experimentu byl již potkan-„nepřítel“ nahrazen robotem. Potkani byli rozděleni do dvou skupin, které se příslušnou úlohu učili během 6 dnů tréninku. První skupina se vyhýbala robotovi samočinně se pohybujícímu po arénce, zatímco druhá skupina se vyhýbala neaktivnímu robotovi, který byl pouze jedenkrát během každého sezení přemístěn experimentátorem na jiné místo pokusné arény. Před započítáním sedmého sezení byla potkanům do obou dorzálních hipokampů vpravena injekce tetrodotoxinu (TTX). Osmý den byla provedena injekce fyziologického roztoku. Srovnání výkonů obou skupin mezi 7. a 8. sezením ukázalo, že inaktivace hipokampu selektivně poškozuje výkonnost potkanů pouze v úloze s pohybujícím se robotem (Obr. 1). Histologická kontrola experimentů prokázala správné umístění intrahipokampových infuzních kanyl a odpovídající rozsah mozkové tkáně zasažený inaktivací tetrodotoxinem.

4.3. Význam posteriorní parietální kůry pro schopnost vyhýbání se pohyblivému objektu

V tomto experimentu jsme porovnávali učení dvou skupin potkanů v úloze vyhýbání se pohyblivému objektu. U experimentální skupiny byla navozena léze posteriorní parietální kůry, u skupiny kontrolní byla provedena pouze tzv. falešná (sham) operace. Ve schopnosti obou skupin vyhýbat se pohyblivému objektu nebyl shledán statisticky významný rozdíl. Histologická analýza však potvrdila odpovídající rozsah

lézí posteriorní parietální kůry u experimentální skupiny potkanů.

4.4. Význam inerciálních podnětů pro naučení úlohy vyhýbání se místu

Ukázali jsme (Blahna a kol., 2011), že potkani dovedou řešit modifikovanou variantu úlohy vyhýbání se místu pouze tehdy, pokud byli nejprve trénováni ve standardní verzi úlohy, tj. za přítomnosti inerciálních vjemů (Obr. 2). Inerciální vjemy jsou tedy důležité pro naučení úlohy vyhýbání se místu, nejsou však nezbytné pro její řešení u předtrénovaných jedinců.

4.5. Vliv léze posteriorní parietální kůry na chování v úlohách vyhýbání se místu na rotující aréně

Ve studii Svoboda a kol. (2008) jsme se zabývali vlivem léze posteriorní parietální kůry na schopnost potkana řešit úlohu vyhýbání se místu na rotující aréně. Dvě skupiny zvířat (skupina s operativně odstraněnou posteriorní parietální kůrou a skupina s falešnou operací) byly trénovány v úloze vyhýbání se místu definovanému v referenčním rámci arény. Po dokončení pětidenního tréninku a dvoudenní přestávce byli potkani učeni v úloze AAPA. Výsledky neukázaly statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami v žádném z obou typů úloh.

V dalším experimentu jsme k problému přistoupili jinou pokusnou metodou. Potkany jsme trénovali po dobu 7 dnů v úloze vyhýbání se místu na stabilní aréně. Osmý den jsme v druhé polovině sezení vypnuli zdroj elektrických ranek a

zapnuli rotaci arény. Ze získaného záznamu trajektorie potkanů jsme vyhodnocovali vyhýbání se v jednotlivých rámcích. Ukázalo se, že kontrolní potkani mají silnou preferenci k vyhýbání ve vztažné soustavě místnosti, zatímco potkani s lézí posteriorní parietální kůry se vyhýbají oběma místům zároveň.

5. Diskuse a závěry

5.1. Hodnocení schopnosti laboratorního potkana vyhýbat se pohyblivému objektu

Výsledky úlohy vyhýbání se nepříteli (Telenský a kol., 2009) ukázaly, že potkani jsou schopni naučit se úlohu vyhýbání se pohyblivému objektu. Potkani byli nejprve trénováni v několika habituačních pokusech. Po zavedení slabého elektrického impulsu jako trestu za přiblížení k druhému potkanovi pod kritickou hranici (25 cm) reagovali pokusní jedinci nejprve snížením lokomoce a zvýšenou tendencí setrvávat při okraji arény (thigmotaxe). Tato prvotní reakce vedla ke značnému snížení počtu přiblížení trestaných elektrickým impulzem. V průběhu tréninku však docházelo k dalšímu zlepšení výkonu potkanů v úloze. V průběhu učení došlo ke zvýšení poměru ušlé vzdálenosti na jeden obdržený impuls. Z toho je patrné, že kromě thigmotaxe a snížení lokomoce se na snížení počtu ranek podílela i změna strategie prostorového chování vedoucí k vyhnutí se druhému potkanovi.

5.2. Význam hipokampu pro schopnost vyhýbání se pohyblivému objektu

V této studii (Telenský a kol. 2011) jsme použili pozměněnou úlohu vyhýbání se nepříteli, kdy potkana v úloze „nepřítele“ nahradil pohybující se robot, což vedlo k usnadnění úlohy pro pokusná zvířata i vyšší standardizaci testu. Ukázali jsme, že dorzální hipokampus je nezbytný pro schopnost potkana vyhýbat se pohyblivému, ale nikoli stojícímu objektu. Tento výsledek zároveň potvrdil, že odhad vzdálenosti není závislý na hipokampu. Skutečnost, že dorzální hipokampus hraje

zásadní úlohu ve schopnosti vyhýbat se pohyblivému objektu, nebyla teorií hipokampální kognitivní mapy předvídána. Tato teorie předpokládá, že hipokampus je nezbytný v úlohách, ve kterých není cíl přímo označen a je nutné jej lokalizovat podle vzdálenějších orientačních bodů (O'Keefe a Nadel, 1978, Morris a kol., 1982). Náš výsledek ukázal, že přímá viditelnost cíle není jediným rozhodným faktorem, ale že podstatnou roli může hrát skutečnost, zda je cílový objekt stabilní, či v pohybu. Toto zjištění tak může například podporovat některé teorie, podle kterých je hipokampus důležitý pro okamžité ukládání informací o prožitých událostech (Morris a Frey, 1997).

5.3. Význam posteriorní parietální kůry pro schopnost vyhýbání se pohyblivému objektu

V této studii (nepublikováno) jsme nenalezli statisticky významný rozdíl mezi chováním kontrolních zvířat a zvířat s lézí posteriorní parietální kůry. Je proto pravděpodobné, že test vyhýbání se robotu není příliš citlivý na deficit způsobený lézí této mozkové oblasti. Vzhledem k velkému rozptylu dat však tento výsledek zatím považujeme za předběžný.

5.4. Význam inerciálních podnětů pro naučení úlohy vyhýbání se místu

Výsledky tohoto experimentu (Blahna a kol., 2011) ukázaly, že inerciální podněty (vestibulární, taktilní a propioceptivní podněty způsobené pohybem prostředí) hrají významnou roli v úloze aktivního vyhýbání se místu na rotující arénce. Naučení prostorové úlohy je u převážné většiny zvířat vázáno

na referenční rámec, který je stabilní vzhledem k inerciální stimulaci. Jakmile se však zvířata naučí úlohu efektivně řešit, není přítomnost inerciálních podnětů nezbytná.

5.5. Vliv léze posteriorní parietální kůry na chování v úlohách vyhýbání se místu na rotující aréně

Výsledky experimentu Svoboda a kol. (2008) ukázaly, že zvířata s parietální lézí se mohou naučit prostorovou úlohu, ve které se orientují podle idioteze (propriocepce, vestibulární vstupy a kopie motorických signálů) a blízkých orientačních bodů (pachové a taktilní značky na aréně) stejně jako úlohu, ve které se orientují podle vzdálených orientačních bodů mimo pokusnou arénku. Tento experiment je v rozporu s prací Pouceta a kol. (2000), ve které autoři zjišťovali vliv léze posteriorní parietální kůry na schopnost orientace potkanů v Morrisově vodním bludišti dle blízkých (uvnitř bludiště) a vzdálených (vně bludiště) orientačních bodů.

Tento rozpor by mohl být způsoben tím, že na suché aréně se potkani orientují podle pachových a taktilních značek, které slouží ke zpřesnění idiotetické navigace, která je bez možnosti korekce podle exteroceptivních vstupů náchylná k rychlé akumulaci chyb (Stuchlík a kol., 2001). Naproti tomu v Morrisově vodním bludišti se potkani orientují vždy aloteticky (hledají ponořený ostrůvek podle vztahu k několika bodům současně nezávisle na poloze těla). Oproti vzdáleným orientačním bodům, blízké orientační body mohou být pozorovány v širším spektru úhlů a relativních vzdáleností. Jiným vysvětlením tohoto rozporu může být skutečnost, že úloha navigace na ostrůvek v Morrisově vodním bludišti (cca

4% povrchu arény) vyžaduje vyšší přesnost oproti vyhýbání se poměrně velkému sektoru arény (tvořícímu asi 17% povrchu).

V dalším experimentu (nepublikováno) jsme se zaměřili na význam posteriorní parietální kůry pro preferenci stabilního referenčního rámce (viz výsledky diskutované v oddíle 5.4.). Ukázali jsme, že u zvířat s parietální lézí není patrná preference pro stabilní referenční rámec. Tento výsledek ukazuje, že posteriorní parietální kůra hraje důležitou úlohu v segregaci prostorové informace do referenčních rámců, nebo v rozpoznání relevantního referenčního rámce v příslušném kontextu.

Summary

1. This work has been motivated by the desire to enhance our knowledge about specific cognitive requirements of navigation in multiple reference frames environments and to understand the roles of the hippocampus and posterior parietal cortex in this behavior. The main conclusions of this thesis are:

2. We have developed a novel behavioral test called the Enemy Avoidance Task. The initial set of experiments has shown that laboratory rats are able to plan their movement with respect to a to-be-avoided moving object. Behavioral performance in the task may be quantitatively evaluated.

3. The aforementioned ability is crucially dependent on the functional integrity of the dorsal hippocampus. To the contrary, functional inactivation of the dorsal hippocampi by local infusion of tetrodotoxin did not cause any impairment in the ability of the animal to estimate its distance from a non-moving object. The finding suggests a specific role of the hippocampus in dynamic cognitive processes required for flexible navigation strategies such as continuous updating of information about the position of a moving stimulus. These results are at odds with the two major theories of hippocampal function (Cognitive map theory and Declarative memory theory) and therefore suggest that revision of the theories is necessary.

4. Lesion to the posterior parietal cortex does not critically impair avoidance behavior in the Enemy Avoidance Task.

5. We have analyzed the importance of inertial stimuli generated by arena rotation in the AAPA task (avoidance of a room-frame bound sector on a rotating arena). Inertial stimuli are critically important in the acquisition phase of the task, but are not indispensable once the task is already learnt. Following an initial training period, visual stimuli are sufficient to solve the task.

6. Lesion to the posterior parietal cortex does not cause major impairment in the place avoidance task on rotating arena in neither of the reference frames. However, indirect evidence from the “frame-preference test” shows that PPC lesion may produce changes in cognitive coordination, i.e. the ability to separate the frames. However, further research is needed to confirm the hypothesis.

1. Introduction

Multiple-reference-frames environments are characterized by the presence of two or more subgroups of spatial cues, which may move relative to each other. At the present time, the only experimentally established spatial test employing multiple-reference-frames environments is the carousel arena task, in which a rat avoids an unlabeled sector on the surface of a rotating arena. In the usual version of the task (Room Frame Avoidance Task or AAPA task), the avoidance sector is defined in the room reference frame (i.e., it can be located exclusively according to room-based cues), but the apparatus allows variants in which the sector can be defined by arena coordinates (Arena Frame Avoidance Task) or both room an arena and room-bound sectors are to be avoided (Double Avoidance Task). The task thus offers two reference frames - the room-frame and the arena frame.

The ability to navigate oneself in a multiple-reference-frames environment is cognitively much more demanding. Behavioral tasks conducted in these environments require organizing spatial information into the subsets, to recognize the relevant subset(s) for the given task and to use the subset(s) for navigation. Furthermore, different cue modalities may prevail in the respective frames; whereas olfactory cues will prevail in the arena reference frame, visual (or occasionally acoustic) cues provide main sensory input from the room frame. Such experimental environments thus put increased demands on multimodal integration of spatial information cues.

This work has been motivated by the desire to enhance our understanding about animal navigation in so called multiple reference frames environments and to assess the

contribution of the hippocampus and posterior parietal cortex.

Among the brain structures responsible for spatial orienting behavior in rodents, **the hippocampal formation** has received the most attention from the neuroscience community. The hippocampal formation *sensu lato* comprises the archicortical hippocampus proper (consisting of the dentate gyrus and CA3 to CA1 subfields), the subicular complex, and the entorhinal, perirhinal and postrhinal cortices. The hippocampal formation plays a crucial role in a number of cognitive and affective functions. In the man, bilateral lesions of the hippocampus results in an irreversible memory impairment or an impairment of emotional processing (Scoville a Milner, 1957). Similar memory impairment has been observed also in non-human primates (Gaffan, 1974, Mishkin 1978). To the contrary, mostly spatial impairments were observed following hippocampal lesions in the rat. More specifically, the rats were unable to perform tasks which require complex knowledge of the environment (O'Keefe a Nadel, 1978), such as to localize a hidden place according to its relationship to multiple spatial cues in the environment.

More evidence for a substantial role of the hippocampus in spatial cognition comes from *in vivo* electrophysiological recording of hippocampal neurons in freely moving rats. Pyramidal neurons in hippocampus proper are known to act as place cells, i.e. they respond with an increased firing rate whenever the animal finds itself located in a cell-specific place of an environment, which is therefore referred to as the place field (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). A subpopulation of place cells active in a given environment covers all accessible space with place fields. Such an array of neurons is thus hypothesized to constitute a map-like representation

(O'Keefe and Nadel, 1978, Muller and Stead, 1996). In addition to place cells, other spatially responsive types of neurons were identified in the hippocampal formation, namely the head direction cells (Taube, 1990) and grid cells (Hafting, 2005). The Hippocampus-as-a-Cognitive-Map Theory has been formulated based on the aforementioned findings about its role in animal navigation. However, this theory does not predict outcomes of lesions to the hippocampus for declarative memory. On the other hand, Declarative Memory Theory (Squier 1984) has been based on data from human and primate studies, which convincingly show the importance of hippocampus for declarative memory, but does not predict the deleterious effect of lesions of the hippocampus on navigation. Therefore, attempts are being made to reconcile the theories or to replace the current view with a novel theory of hippocampal functioning.

Rat **Posterior Parietal Cortex (PPC)**, an associative cortex area interlaced between somatosensory, temporal and occipital cortices, has been recently carefully delineated and proposed to represent an analogue of human PPC (Palomero-Gallagher and Zilles, 2004). However, whether its function in rats may be considered analogous to that in primates is a matter of intense debate. Although PPC lesions in humans are often accompanied by multimodal neglect for stimuli present in the contralateral hemifield, similar deficit is only seen in rats to a limited extent. One of the possible functions of the PPC, common to both rats and primates, may be the ability to translate coordinates between egocentric and allocentric (i.e., independent of body position) coordinates. This faculty may be crucial when performing a motor program (coordinated in egocentric reference frame) directed to an object in space (allocentrically coded).

Literary data on both primates and rats may suggest, that the deficit caused by PPC lesion is proportional to the demands put on the „translational capacity“ between the reference frames. PPC lesioned rats trained in the Morris water maze to localize a platform using intramaze visual cues were impaired markedly more than rats trained according to extramaze visual cues. This may be caused by the rat observing the visual landmarks from a greater variety of angles and relative distances in the former case. We thus propose the hypothesis, that PPC-lesioned rats will be impaired in tasks requiring coordination between multiple reference-frames or paying attention to a moving object.

2. Aims of the study

- 2.1. To develop a behavioral test suitable to assess the ability of rats to navigate in relation to a moving object.
- 2.2. To assess the role of the hippocampus in the „Enemy Avoidance Task“.
- 2.3. To assess the role of the hippocampus in the „Enemy Avoidance Task“.
- 2.4. To assess the importance of inertial stimuli in navigation in an environment dissociated into two spatial frames
- 2.5. To assess the role of the Posterior Parietal Cortex in navigation in an environment dissociated into two spatial frames

3. Material and methods

3.1. Thermocoagulation lesions of the PPC area

Rats were anesthetized with a combination of xylazine (40 mg/kg, i.p.) and ketamine (50 mg/kg, i.p.) and placed in a Kopf stereotaxic frame. Their heads were shaved at the intended incision sites. The skull was exposed and two openings were drilled into the skull to expose the brain at the following coordinates relative to the bregma: AP -2 to -6, ML -1.5 to -5.5 and ML +1.5 to + 5.5. In the experimental group (real lesion), bilateral thermocoagulation lesions of PPC were made by applying the tip (diameter = 0.5mm) of a calibrated soldering iron (temperature 180° C) directly to the dura mater for 0.5s at various points within exposed area until the entire surface was touched. Sterile gelfoam was then placed in the openings and the wound was sutured, applying locally lidocaine to prevent pain and an antiseptic to prevent infection. Sham-operated controls underwent the same procedure except for applying the soldering tip to the dura. Before starting the behavioral training, rats were given at least 14 days for recovery from the surgery. After finishing behavioral testing, lesioned animals were overdosed with ketamine and then transcardially perfused by saline and subsequently with 4%-formaldehyde solution. The brains were frozen and coronally sectioned into 50-micrometer sections, stained with cresylviolet and the extents of PPC lesions were verified.

3.2. Inactivation of the dorsal hippocampus

Rats were anesthetized with xylazine (40 mg/kg, i.p.) and ketamine (50 mg/kg, i.p.) and placed in a Kopf stereotaxic

frame. Their heads were shaved at the intended incision sites. Two one-millimeter wide holes were drilled at following coordinates relative to the bregma: AP -4.5, ML \pm 3.0. Two canulae with skew cut tips were gently lowered 2.5 mm below the skull surface level. All canulae were endowed with a stopper, which prevented them from slipping deeper and they were fixed by dentacrylate immediately after implantation. Canulae were manufactured by the experimenters. The canulae can be made by soldering metal tubes cut from hypodermic needles at a precise length. The wound was sutured and lidocaine was applied locally to prevent pain and with an antiseptic to prevent infection. Thirty minutes before the inactivation session, one micro-liter of tetrodotoxin (TTX) solution ($5\mu\text{g}/\mu\text{l}$) was slowly pumped through a needle attached to Hamilton syringe with polyethylene tubing. The tip of the needle exceeded the internal apex of the canula by 1mm, so that total distance of the injection site from skull surface was 3.5mm. The same procedure was used a day prior to the first training session for the sake of habituation. Thirty minutes before the control (8th) trial, a similar procedure was used except that the same amount of saline was injected into the hippocampi instead of the TTX solution. After finishing behavioral trainings, animals were sacrificed through an overdose of ketamine. The location of the tips of the canulae was verified by a post mortem ink injection in the same volume as TTX. The animals were transcardially perfused with saline and subsequently with 4%-formaldehyde solution. Brains were then removed, frozen and coronally cut into 50-micrometer sections, stained with cresylviolet and the location of canulae tips and ink blots were verified.

3.3. Behavioral training of object avoidance

Dissociation of reference frames can be experimentally induced either by mutual movement of two subsets of the environment (such as rotation of a carousel arena) or by introducing a moving object into the environment. In the papers Telenský et al. (2009) and Telenský et al. (2011) we used a second rat and a moving robot as a moving object, respectively.

In our newly developed „enemy avoidance“ test (Telenský et al., 2009), the rats were trained to maintain a distance of at least 25 cm from the moving object (another rat). Prior to the experimental sessions, the rats underwent 14 days of pre-training phase, during which the rat pairs were habituated on the arena and learned to forage for peeled barley seeds scattered on the arena from an overhead feeder. The rats were then randomly assigned to an experimental (subject) and „enemy“ (object) groups. During the following training phase, the subject rats received a mild electric foot-shock whenever the distance between subject and object dropped below the critical distance.

In the modified enemy avoidance task (Telenský et al., 2011), the replacement of „enemy rat“ by a moving robot allowed for shortening the pretraining and acquisition phases to 2 and 6 days, respectively. On the following two probe sessions, the rats with intrahippocampal canulae received bilateral infusions of tetrodotoxin and saline, respectively.

3.4. Behavioral training in place avoidance tasks on a carousel arena

In the place avoidance tasks the rat is placed for 20 min on a slowly rotating (1 rpm) circular platform. The rat is trained to avoid a sector on an arena which can be either defined by arena based cues (so that the sector rotates accordingly with the arena) or by room-based cues (AAPA task; the sector remains stable in the room while the arena rotates). In a study exploring the role of inertial cues for navigation in the AAPA task (Blahna et al., 2011) a modified arena was used which allowed for an independent rotation of an inner platform of the arena (where the experimental animal was placed) and an outer annulus containing all accessible extra-arena cues. The rats were randomly assigned to either of two groups and trained for 7 days in two different variants of the AAPA task. One group was trained in a typical AAPA task, i.e. the platform was rotated against stable extra-arena environment. In the alternative task, the belt rotated, creating an illusion of rotation of the extra-arena world around the experimental platform, thus providing no inertial stimulation (vestibular, proprioceptive and tactile stimulation induced by arena rotation). In the following phase, the conditions were switched between the groups.

4.Results

4.1. Avoidance of a moving object

The animals rapidly learned to collect the food pellets dropped on an arena floor during the 14-day pretraining phase and showed preference (70% of total session time) for the central half of the arena surface, where most pellets could be collected. During the first day of training, the locomotor pattern of subjects substantially changed; they spent 65% of total session time in the outer half of the arena surface and the total elapsed path dropped from the average of 82 to 37 m. These changes in behavior resulted in a rapid decrease in the average number of entrances into the 25 cm distance from the “enemy” rat (136 in the last training day vs. 64 on the first training day). During the following 9 training session the number of entrances further decreased to an average asymptotic value of 15 entrances per session. In the following days, elapsed path, but not number of entrances or level of thigmotaxis showed a decreasing trend.

To ascertain whether the decrease in number of entrances is only due to decreased locomotion, or whether a more efficient behavioral strategy is adopted, we evaluated the average path elapsed between two foot-shocks. We have shown, that value of this parameter is constantly increasing session from session, and therefore, beside inhibition of locomotion, another cognitive aspect of behavior is involved in solution of the task. Analysis of the 3-second intervals prior to each administered foot-shock revealed that in these intervals the “enemy” rat is almost always more active. This fact led us to replace the enemy rat with a socially neutral object, a mobile programmable robot.

4.2. The role of the hippocampus in avoidance of a moving robot

In Telensky et al. (2011), we studied effect of inactivation of the dorsal hippocampus on the ability to solve the Enemy avoidance task. The rats were divided into two groups, each receiving six training session. One group avoided a moving robot, whereas the second avoided stable (switched off) robot, which was displaced by experimenter in the middle of each training session to a different place on the arena. Prior to the seventh and eight sessions, the rats received bilateral infusion of tetrodotoxin and saline in their dorsal hippocampi, respectively. Comparison between the 7th and 8th session revealed no impairment in the stable-robot group, but a profound deterioration of performance in the moving-robot group (Fig. 1). Histological analysis showed correct placement of intrahippocampal canulae and an expected extent of hippocampal tissue affected by the infusion.

4.3. The role of Posterior Parietal Cortex (PPC) in avoidance of a moving robot

In this experiment (not published) we compared performance of PPC-lesioned vs. sham-operated groups of rats in the Enemy avoidance task with a moving robot. However, no difference has been proven in performance of both groups. Histological analysis proved correct extent of cortical damage.

4.4. The role of inertial cues in acquisition of the AAPA task

We have shown (Blahna et al., 2011), that majority of rats are only capable of solving the modified AAPA task (without inertial stimuli) when initially trained in the standard AAPA task, i.e. in the presence of inertial stimuli (Fig. 2). However, once the task is acquired, elimination of inertial cues does not affect performance in the task.

4.5. The effect of Posterior Parietal Cortex lesions on performance in place avoidance on the carousel arena

In the study Svoboda et al. (2008), we studied the impact of PPC lesion on the ability of rats to perform place avoidance on a rotating arena. Both the PPC-lesioned and sham-operated group of rats were trained in the Arena frame avoidance task. Following the 5-day training and a 2-day break, the rats were trained in the standard AAPA task. The results showed no significant deficit of the PPC-lesioned rats.

In a next experiment (not published), we modified the place avoidance paradigm. The rats were given 7 daily sessions of avoidance on a stable (not rotating) arena. On the second half of the 8th session, the arena started to rotate and the foot-shock was switched off. We have evaluated the trajectories of rats offline to assess avoidance of rats in both arena and room reference frame. The results showed strong preference for room frame sector and neglect for arena frame sector in the sham-operated group, but avoidance in both frames was observed in the PPC-lesioned group.

5. Discussion and conclusions

5.1. Avoidance of a moving object

The results of the Enemy avoidance task (Telenský et al., 2009) showed that rats are capable of learning avoidance of a moving object. Following introduction of foot-shocks in the training, the rats responded by rapidly decreasing locomotor activity and increased thigmotaxis. During training, the average length of elapsed path between two foot-shocks gradually increased, showing that beside inhibition of locomotion, a change in spatial strategy occurred to decrease the number of entrances in the punished area.

5.2. The role of the hippocampus in avoidance of a moving robot

In Telenský et al. (2011) we used a modified version of the Enemy avoidance task, in which a programmable moving robot replaced the „enemy“ rat. This led to marked facilitation of the task as well as better standardization of the test. We have shown that intact dorsal hippocampus is crucial for the ability of rats to avoid a moving, but not a stable robot. This result also confirmed that distance estimation ability is not hippocampus-dependent. The fact that dorsal hippocampus is necessary for the ability to avoid moving objects was not predicted by the Hippocampus-as-a-cognitive-map theory. The theory suggests, that the hippocampus is necessary when the goal position is unlabeled and has to be localized using distal landmarks (O'Keefe and Nadel, 1978, Morris et al., 1982). These data suggest that visibility of the target is not the sole decisive factor and that in addition to invisibility of the target, it is the need for

continuous updating that may itself be sufficient to make a task hippocampus-dependent.

This view of hippocampal function is closest to a theory describing the role of the hippocampus in behavior as automatic recording of attended experience (Morris and Frey, 1997) and emphasizing the importance of the hippocampus in memory of one's own experience.

5.3. The role of Posterior Parietal Cortex (PPC) in avoidance of a moving robot

This experiment (not published) showed no significant difference between the performance of PPC-lesioned and sham-operated groups. It is therefore likely that the robot avoidance paradigm is not sensitive to lesions of the PPC area of the cerebral cortex. However, due to unusually high variability in the performance of animals, we consider this result preliminary.

5.4. The role of inertial cues in acquisition of the AAPA task

The Blahna et al. (2011) study showed that inertial stimuli play an important role in the acquisition of the AAPA task. In most animals, the acquisition of the task depends on the relevant reference frame being stable with regards to the inertial stimulation or its absence. However, once the task is acquired, it becomes independent of the inertial stimulation.

5.5. The effect of Posterior Parietal Cortex lesions on performance in place avoidance on the carousel arena

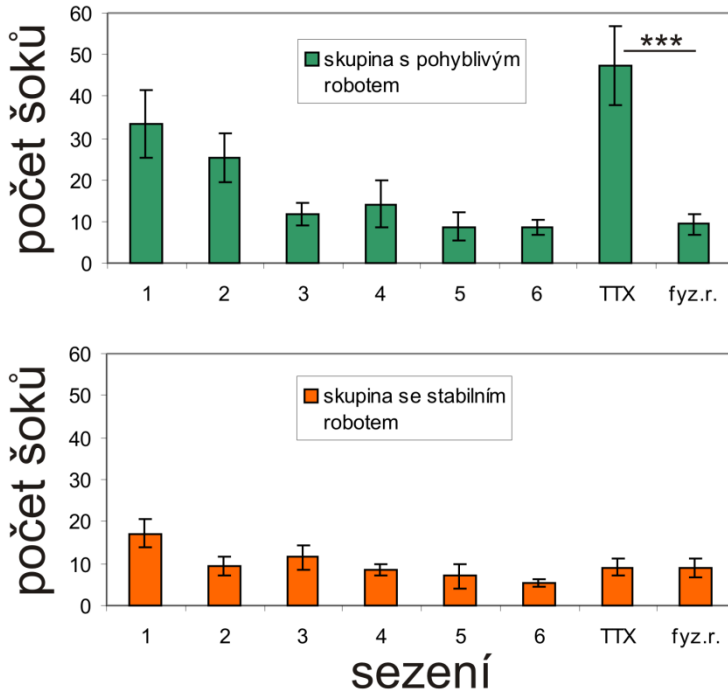
Results of the Svoboda et al. (2009) study showed that PPC-lesioned rats perform equal to sham-operated controls in both room frame and arena frame avoidance tasks. This data contradict the results of Poucet et al. (2000) in which the authors found deficit in navigating relative to proximal (intramaze) cues in the Morris water maze.

This contradiction may be due to different modality and encoding strategy of prevailing spatial cues in the respective tasks. Whereas on the dry platform the animals use tactile and olfactory intramaze cues to update idiothetic navigation which is otherwise prone to rapidly deteriorate due to cumulative error (Stuchlík et al., 2001), the intramaze cues in the proximal-cue version of the Morris water maze (Poucet et al., 2000) are visual and the navigation is allocentric (i.e., the goal is located according to relationship with multiple landmarks independent on body position). Compared to distal visual cues, intramaze visual cues may be observed from a greater variety of angles and relative distances. Another plausible explanation may be the differing accuracy demands between the tasks. In the Morris water maze, the animal has to find a platform representing approximately 4% of the arena surface, compared to 17% occupied by the to-be-avoided sector in the place avoidance task.

In a following experiment (not published), we focused on the role of PPC in the preference of the stable reference frame (see results discussed in section 5.4). We showed that PPC-lesioned animals show no clear preference for stable reference frame. This result suggests that the posterior parietal cortex play an important role in segregation of spatial

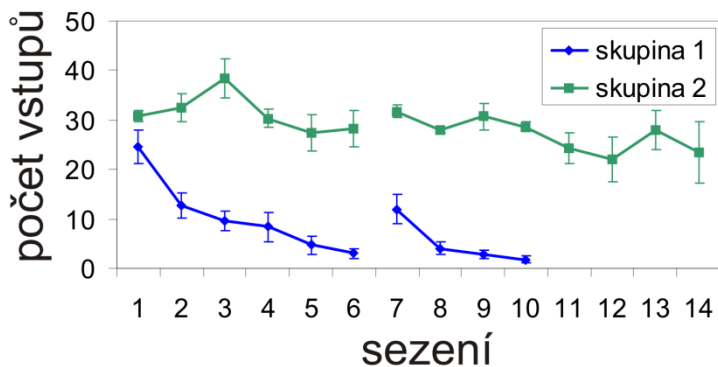
information into multiple reference frames or in the recognition of reference frame relevant for a given task.

Obrázky / Figures



Obr. 1. Průměrný počet šoků aplikovaných během učení ve verzi s pohyblivým nebo stojícím robotem. *** $p < 0.001$ mezi 7. (bilaterální aplikace tetrodotoxinu do dorzálního hipokampu) a 8. (aplikace fyziologického roztoku) sezení.

Fig. 1. Average number of shocks administered in moving-robot (top) and stable-robot (bottom) groups in the robot avoidance task. *** $p < 0.001$ between 7th (tetrodotoxin administered bilaterally in the dorsal hippocampi) and 8th (saline administered) session.



Obr. 2. Počet vstupů do trestaného sektoru. Skupina 1 byla nejprve trénována ve standardní (sezení 1-6) a poté v modifikované úloze (sezení 7-10). Skupina 2 byla trénována nejprve v modifikované a poté ve standardní (sezení 7-14) verzi úlohy.

Fig. 2. Number of entrances (y-axis) into the punished sector – comparison of groups across training sessions (y-axis). Group 1 (blue) was initially trained in the standard (sessions 1-6) and then in the modified task (sessions 7-10). Group 2 (green) was initially trained in modified and then in standard (sessions 7-14) task.

Použitá literatura / References

Gaffan D (1974) Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *J Comp Physiol Psychol.* 86:1100-1109.

Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser E (2005) Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436: 801

Mishkin M (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273:297-298.

Morris RG, Frey U (1997) Hippocampal synaptic plasticity: Role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352:1489–1503.

Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297:681-683.

Muller RU, Stead M (1996) Hippocampal place cells connected by Hebbian synapses can solve spatial problems. *Hippocampus* 6:709-719.

O'Keefe J, Dostrovsky J (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34:171-175.

O'Keefe J, Nadel L (1978) The hippocampus as a cognitive map. Clarendon, Oxford.

Palomero-Gallagher N, Zilles K (2004) Isocortex. In Paxinos G. (ed.) *Rat Nervous System.*, Elsevier, pp.729-757.

Save E, Poucet B (2000) Involvement of the hippocampus and associative parietal cortex in the use of proximal and distal

landmarks for navigation *Behav. Brain Res.* 109 (2000) 195–206.

Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11-21.

Squier LR, Cohen NJ (1984) Human memory and amnesia. In *Neurobiology of learning and memory*, eds Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM (Gilford Press, New York), pp 3-64

Stuchlik A, Fenton AA, Bures J (2001) Substratal idiothetic navigation of rats is impaired by removal or devaluation of extramaze and intramaze cues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(6):3537-3542.

Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr (1990) Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci.* 10(2):420-35.

Seznam publikovaných prací / List of publications

Telenský P, Svoboda J, Blahna K, Kubík J, Bureš J, Stuchlík A (2011) Functional inactivation of the rat hippocampus disrupts avoidance of a moving object. *Proc Nat Acad Sci*. 108(13):5414-5418.

IF= 9.432

Blahna K, Svoboda J, **Telenský P**, Klement D (2011) Inertial stimuli generated by arena rotation are important for acquisition of the active place avoidance task. *Behav Brain Res*. 216(1):207-213.

IF= 3.220

Telenský P, Svoboda J, Pašťalková E, Blahna K, Bureš J, Stuchlík A (2009) Enemy avoidance task: a novel behavioral paradigm for assessing spatial avoidance of a moving subject. *J Neurosci Methods*. 180(1):29-33.

IF= 2.295

Svoboda J, **Telenský P**, Blahna K, Zach P, Bureš J, Stuchlík A (2008) Lesion of posterior parietal cortex in rats does not disrupt place avoidance based on either distal or proximal orienting cues. *Neurosci Lett*. 445(1):73-77.

IF= 1.925

Stuchlík A, Řeháková L, **Telenský P**, Valeš K (2007) Morris water maze learning in Long-Evans rats is differentially affected by blockade of D1-like and D2-like dopamine receptors. *Neurosci Lett*. 422(3):169-174.

IF= 1.925

Curriculum Vitae

Contact information:

e-mail: telep@centrum.cz

address: Dept. of Physiology, Viničná 7, 128 00 Prague, Czech Republic

Date and place of birth: September 22, 1980, Prague

Citizenship: Czech

Marital status: Unmarried

Degree:

MSc. in Zoology, Faculty of Science, Charles University, Prague, 2004

Current positions:

PhD student, Department of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Czech Academy of Sciences. I

Assistant, Department of Animal Physiology, Faculty of Science, Charles University.

Main focus of interest:

Systems neurobiology of animal cognition and the role of various brain structures in the control of behavior.

Supervision of students:

2009 – 2011 Advisor of master thesis of Bc. Martin Vodicka: “The effect of prefrontal and posterior parietal”

2007 – 2008 – I advised a multiple award winning SOČ thesis (SOČ is a scientific competition of high school students) of Marketa Korcova “Neuroanatomy of learning and memory: function of the associative parietal cortex in spatial navigation of the rat”.