

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Obor: Biologie



Anna Staňková

**Využití dynamických prostředí ve výzkumu
prostorové paměti**

**Use of dynamic environments in the study of
spatial memory**

Bakalářská práce

Školitel RNDr. Jan Svoboda, Ph.D.
Konzultant RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha, 2013

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli za velmi cenné rady, připomínky a za jeho trpělivost, nejen během psaní této rešerše, ale i při mé práci v laboratoři. Svým blízkým děkuji za podporu a povzbuzení během napínavějších okamžiků mého studia. A děkuji svým spolupracovníkům z laboratoře Neurofyziologie paměti Fyziologického ústavu AVČR, v.v.i., za milé přijetí do kolektivu a ochotu poradit mi s čímkoli bylo třeba.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

Podpis:

Abstrakt

Prostorová paměť umožňuje pohyblivým organismům orientaci v prostředí, a tedy úspěšné přežití v něm. Na počátku minulého století se studovaly obecné zákonitosti prostorové paměti ve statických experimentálních podmínkách. Dnes je snahou rozšířit znalosti o jejím působení i v proměnlivých dynamických prostředích. Prostorová paměť je, jakožto součást deklarativní paměti, závislá na správné funkci hipokampu. Ten je považován za sídlo prostorové paměti nejen kvůli deficitu správné navigace při jeho poškození, ale i díky přítomnosti místně-specifických neuronů v několika jeho oblastech. Ke studiu prostorové paměti jsou využívána experimentální bludiště umožňující manipulaci s orientačními body, bludištěm samotným a okolními podmínkami. Změny lze provádět jednorázově nebo kontinuálně. Může jít o rotace orientačních bodů, přesuny arény v rámci místnosti, kontinuální rotace arény apod. Úlohy v dynamických prostředích kladou větší nároky na kognici resp. prostorovou orientaci a jsou tedy citlivější k jejímu poškození, což otevírá cestu k jejich využití v medicíně jako diagnostických metod.

Klíčová slova: hipokampus, prostorová paměť, navigace, dynamická prostředí, místové neurony, behaviorální úlohy

Abstract

Spatial memory allows movable organisms to orientate and stay therefore alive in an environment. At the beginning of previous century general rules of spatial memory were studied in static experimental conditions. Today's goal is to extend knowledge about its function also in dynamic environment. As a part of declarative memory, spatial memory depends on proper functionality of hippocampus. Hippocampus is considered to be centre of spatial memory not only because of spatial impairment when damaged, but also thanks to presence of place-specific neurons in several areas of hippocampus. In research of spatial memory experimental mazes are used with possibility to manipulate with orientation cues, maze itself and surrounding conditions. It is possible to make one-shot changes or continual changes. It could be rotation of cues and landmarks, transition of maze across the room, rotation of maze etc. Tasks in dynamic environment are more demanding on cognition and so spatial orientation, which makes them more sensitive to damages of spatial memory. This could be the way of using them as a diagnostic method in medicine.

Key words: hippocampus, spatial memory, navigation, dynamic environments, place cells, behavioral tasks

Seznam zkratk

AAPA – Active allothetic place avoidance (Aktivní allothetické vyhýbání se místu)

AD – Alzheimer disease (Alzheimerova choroba)

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalon

LTD – Long term depression (Dlouhodobá deprese)

LTP – Long term potentiation (Dlouhodobá potenciace)

MCI – Mild cognitive impairment (Mírné narušení kognitivních schopností)

NMDA – N-methyl-D-aspartát

NE – North-east (severovýchod)

NOS – NO syntáza

NW – North-west (severozápad)

SE – South-east (jihovýchod)

SW – South-west (jihozápad)

Obsah

Úvod	7
Paměť obecně	8
Druhy paměti.....	8
Neurobiologický substrát.....	10
<i>Vznik paměťové stopy na buněčné úrovni – Dlouhodobá potenciace (LTP) a dlouhodobá deprese (LTD)</i>	10
<i>Struktury uplatňující se při tvorbě a fixaci paměti</i>	11
<i>Místně specifické neurony</i>	13
Prostorová navigace	16
Geografická a topografická navigace.....	17
Navigace trasou x Kognitivní mapa	17
Allothetická a idiothetická navigace.....	21
Experimentální metody ve stabilních prostředích	23
<i>Test otevřeného pole – Open field</i>	23
<i>Radiální bludiště – Radial arm maze</i>	23
<i>Vodní bludiště – (Morris) water maze</i>	24
Dynamická prostředí jako nová metodika ve výzkumu	26
Jednorázová manipulace s prostředím	26
<i>Test otevřeného pole</i>	26
<i>Radiální bludiště</i>	27
<i>Vodní bludiště</i>	28
Kontinuální manipulace s prostředím.....	29
<i>Vodní bludiště</i>	29
<i>Úloha vyhýbání se místu - Place avoidance task</i>	29
<i>Úloha vyhýbání se nepříteli - Enemy avoidance task</i>	32
Z lidského pohledu – diagnostické metody	33
Závěr	35
Literární zdroje	36

Úvod

Ve chvíli, kdy první organismy opustily sesilný způsob života a začaly se volně pohybovat, bylo třeba vyvinout si mechanismus, který by jim umožňoval orientovat se v prostoru. Pro návrat do bezpečí je nutné pamatovat si, kde se nachází skrýš. Také je daleko výhodnější vědět, kde se jsou ty nejlepší zdroje a vracet se tam, než hledat nanovo. Znalost okolí a schopnost zapamatovat si důležitá místa a informace je z hlediska přežití pokud ne nezbytné, tak zcela jistě velmi výhodné. Různé živočišné druhy využívají zdroje ve svém okolí odlišně, podle potřeb svého životního stylu. Aby bylo vůbec možné vytvořit si nějaký způsob orientace, je třeba být na to vybaven – je nutné mít dostatečně vyvinutou nervovou soustavu, která umožňuje shromažďovat informace o okolí a mé pozici v něm, třídit a pamatovat si je, a především je v potřebný okamžik správně interpretovat.

Několik minulých desetiletí strávili vědci zabývající se prostorovým chováním hledáním způsobu, jakým se zvířata orientují, jak je znalost prostředí či trasy v jejich mozku kódována a která část mozku tyto informace zpracovává a uchovává. Nejlépe přijímaná (i když s výhradami) je v současnosti tzv. teorie kognitivních map, poprvé představena Edwardem Tolmanem v roce 1948. (Tolman, 1948) Společně s prací O'Keefeho a Nadel z konce sedmdesátých let (O'Keefe & Nadel, 1978) tvoří silný základ mnoha následujících teorií. Ty zase na oplátku ukazují, že by to skutečně mohl být správný směr, jímž se má výzkum prostorové orientace ubírat.

Pro tvorbu kognitivní mapy – vnitřní reprezentace okolí – je nutné mít k dispozici několik orientačních bodů. Distálních – vzdálených, dobře viditelných z nejrůznějších míst mapovaného okolí, a proximálních – blízkých, které jsou lépe perceptibilní a přesněji určují pozici ve známém místě mapy. Je žádoucí, aby takové body byly pokud možno neměnné. Přírozené prostředí však není vždy stabilní, dochází v něm k větším či menším změnám. Proto je otázkou, jak navigační systém zpracovává dynamická prostředí, jaká vodítka v jejich rámci považuje za důležitá, jakou orientační strategii využívá. Orientace v takových podmínkách je náročnější, a proto je citlivější na poškození jednotlivých složek prostorové paměti. Její zkoumání přináší mnoho nových poznatků v oboru prostorové navigace, které později mohou nalézt uplatnění i v medicíně.

Paměť obecně

Učení lze definovat jako postupné vytváření paměťové stopy opakováním podnětů, jehož výsledkem je konkrétní změna chování. Jde o první fázi z celkem tří fází paměti (učení, uchování, vybavení). Paměť je schopnost získávat informace o předchozích skutečnostech právě prostřednictvím učení – pozorováním, napodobováním, hrou apod. Získané informace je schopna ukládat, uchovávat a vybavovat. Učení je proces, zatímco paměť je schopnost. V tom se od sebe zásadně liší, ale v obou případech jde o práci s informací a oba procesy jsou neoddělitelné. Díky paměti je možné nabývat a zefektivňovat dovednosti a schopnosti, vyvarovat se opakování stejných chyb. Paměť umožňuje orientaci v prostoru i ve společenském životě a díky mnoha dalším využitím je nezbytnou součástí života řady organismů.

Druhy paměti

Paměť lze posuzovat z několika hledisek. Buď podle doby, po jakou je v mozku uchovávána – krátko, středně a dlouhodobá paměť; a nebo podle typu uchovaných informací – deklarativní a nedeklarativní paměť.

Krátkodobá paměť zahrnuje události několika sekund nebo minut a informace zpravidla potřebné pro bezprostředně vykonávanou činnost. Ty se poté buď přesunou do paměti střednědobé a dlouhodobé, anebo vymizí. Kapacita této paměti je omezená na několik málo položek (6 – 10). Praktickým příkladem může být záznam okamžité dopravní situace nebo při jízdě míjených značek.

Střednědobá paměť uchovává informace minuty až hodiny. Její kapacita je větší než u krátkodobé, ale stále je omezená. Pro uložení a vybavení paměťové stopy má velký význam hipokampus s přilehlými oblastmi limbického systému a mozkové kůry (pacient H.M. - Scoville & Milner, 1957). Informace jsou buď převedeny do dlouhodobé paměti, nebo také vymizí. Při řízení auta je takto uložen cíl cesty, plánovaná trasa nebo třeba dosavadní průběh cesty.

Dlouhodobá paměť udržuje informace dny, léta a některé navždy. Obsahuje především často používaná fakta nebo události s hlubokým emocionálním podtextem. Informace jsou řazeny sémanticky v okruzích podle podobnosti a vzájemných logických vazeb. Její kapacita není omezená. I tato část paměti je důležitá při řízení auta, protože např. ukládá významy dopravních značek, orientaci ve známém městě apod.

Paměť dělíme na deklarativní a nedeklarativní podle toho, zda je možné si informaci vědomě vybavit a jakým způsobem ji lze interpretovat.

Deklarativní paměť je explicitní – lze si vědomě vybavit údaje a události z minulosti. Zahrnuje fakta, epizody, události, seznamy, trasy našeho každodenního života. Lze ji interpretovat verbálně, ale i nonverbálně např. jako nákres. Zahrnuje **episodickou paměť** – zaznamenává časový a prostorový sled událostí a jejich vzájemné vztahy, umístěná je do podkorových a korových struktur mozku; a **sémantickou paměť** – obecná fakta a informace získané postupně pomocí specifických zkušeností se ukládají nezávisle na kontextu nebo času, je umístěná do mozkové kůry se vztahem k řečovým centřům. Některé typy paměti (ale ne většina) jsou závislé na konkrétních mozkových strukturách. Deklarativní paměť závisí na hipokampu a mediální oblasti temporálního laloku.

Součástí, nebo určitou formou projevu episodické paměti je paměť **prostorová**. Umožňuje lokalizaci sebe sama v rámci prostředí a následné plánování cest. Na rozdíl od jiných aspektů episodické paměti lze prostorovou paměť dobře studovat na zvířatech. Důvodem vzájemného provázání prostorové a episodické paměti u lidí je jejich tendence vnímat a ukládat prožité události časoprostorově - jak z pohledu prostorového uspořádání okolí v zaznamenávaném okamžiku, tak jeho časového zařazení (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002). Jakožto součást deklarativní paměti je závislá na hipokampu. Poškozením hipokampu u lidí a cílenou operativní lézí hipokampu u potkana dojde k podobnému narušení prostorové orientace. Lze tedy předpokládat, že u obou druhů tato mozková struktura zprostředkovává prostorovou paměť, což do jisté míry umožňuje aplikovat znalosti získané testováním na potkanech v medicíně.

Nedeklarativní paměť je implicitní – je možné ji vyjadřovat jen pomocí jednání, při kterém se uplatní daná schopnost, zkušenost nebo postup. Obsahuje vše, co není v paměti deklarativní. V jejím rámci rozlišujeme např. jednoduché nepodmíněné reflexy, somatické a vegetativní podmíněné reflexy, kognitivní, motorická a percepční schémata (operační postupy umožňující vnímání složitějších činností – čtení, naslouchání hudbě...). V případě motorických schémat může tento typ paměti záviset na účasti extrapyramidálního motorického systému (Squire, 1986), ale zpravidla není závislý na účasti hipokampu a okolních struktur (s výjimkou strachového podmiňování, viz Maren, 2001).

Neurobiologický substrát

Do mozku se informace dostává prostřednictvím synapsí a stejně tak je tam i uchovávána a podle potřeby vyvolávána. Při prvním setkání s ní dojde k přenosu přes řadu synapsí v konkrétním sledu. V procesu zapamatování jsou tyto konkrétní synapse posilovány a je zlepšována jejich průchodnost díky procesu zvanému dlouhodobá potenciace ("long term potentiation", LTP). Tento systém pozitivní zpětné vazby umožní rychlejší průchod informace při jejím dalším vyvolání, ale pokud tento "kanál" není využíván, tedy stimulován, může i zaniknout. Synapse mohou být zeslabovány působením procesu tzv. dlouhodobé depresi ("long term depression", LTD).

Vznik paměťové stopy na buněčné úrovni – Dlouhodobá potenciace (LTP) a dlouhodobá deprese (LTD)

Na vzniku synaptické plasticity se podílejí LTP a LTD. V zásadě působí proti sobě, ale výsledkem je správný poměr vzniku a zániku synapsí.

Smyslem dlouhodobé potenciace je prodloužení a zesílení působení signálu na konkrétní synapse. Zpočátku brání většímu působení signálu nedostatek AMPA receptorů a blokace NMDA receptorů hořčíkem. Během LTP je postsynaptická membrána obohacena o AMPA receptory a kvantový obsah odpovědí se tedy zvětší. Aktivace NMDA kanálu, která je umožněna depolarizací membrány, způsobí vtok Ca^{2+} do buňky a aktivaci Ca^{2+} kalmodulin-senzitivní kinázy II. Ta se poté autofosforyluje a může tedy působit i po odeznění depolarizace, což je podstatou dlouhodobého trvání potenciace. Tím se může zvýšit výkon synapse a počet dalších zapojených synapsí. Vstupem Ca^{2+} je aktivována také NOS, ta zajistí syntézu NO, který retrográdně zvyšuje uvolňování glutamátu na presynaptickém nervovém zakončení.

Tento proces má za následek morfologické a biochemické změny na synapsích. Mezi morfologické se řadí zvětšení počtu a síly dendritických trnů, jež jsou často stimulované, tedy využívané, a degenerace nevyužívaných. Biochemické změny se mohou týkat velikosti a počtu produkovaných vesikulů, množství obsaženého transmiteru, citlivosti postsynaptického neuronu k neurotransmiteru apod.

LTP lze rozdělit na dvě fáze, ranou, nezávislou na proteosyntéze a pozdní, během níž probíhá genová exprese a proteosyntéza zajišťující trvalejší změny na synapsích.

(Escobar & Derrick, 2007)

Dlouhodobá deprese způsobuje snižování průchodnosti synapse, snížením denzity postsynaptických receptorů, snížení množství neurotransmiterů produkovaných presynapticky. Na molekulární úrovni dochází i fosforylaci AMPA kanálů a jejich odstranění z povrchu synapse.

Struktury uplatňující se při tvorbě a fixaci paměti

Jde především o hipokampus a dále jsou to asociační korové oblasti, entorhinální kůra, která je propojuje, *septum*, amygdala a mozeček. Blíže rozepsané budou hipokampus jako část mozku nezbytná pro deklarativní, resp. prostorovou paměť; a mediální entorhinální kůra, důležitý propojovací prvek mezi hipokampální formací a ostatními centry mozku.

Hipokampus

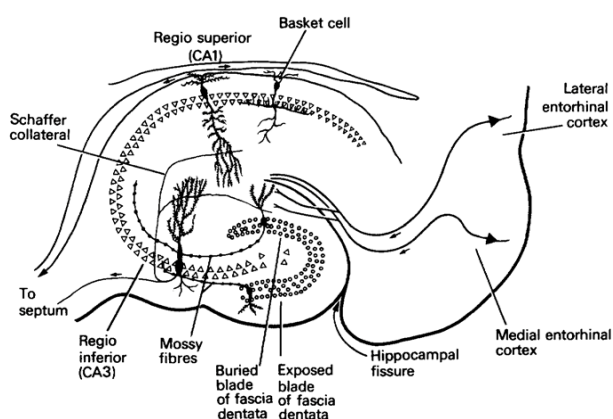
Savčí hipokampus je párový orgán umístěný v temporálním laloku koncového mozku. Sestává se především z jednoho typu základních buněk (pyramidálních) a z připojených interneuronů. Tyto základní neurony jsou pohromadě v rámci tří vrstev, což je archikortikální uspořádání, a liší se tak od šestivrstevného entorhinálního neokortexu, který zajišťuje propojení hipokampu s korovými asociačními oblastmi. Mezi nimi je ještě je 4 – 5 vrstevné *subiculum*, tvořící s hipokampem tzv. hipokampální formaci.

Hipokampus je rozdělen na dvě oblasti – *gyrus dentatus* a *cornu Ammonis*. Ten se dále dělí na oblasti CA1- CA4.

Gyrus dentatus je tvořen granulárními buňkami (granule cells), které vytváří tzv. mechová vlákna (mossy fibers) propojující *gyrus dentatus* s CA3; a tzv. košíkovými buňkami (basket cells), což je typ interneuronů, který kontroluje excitabilitu somat a dendritů pyramidálních a granulárních buněk.

Oblasti *cornu Ammonis* obsahují tzv. pyramidální buňky (pyramidal cells), což jsou neurony s bohatě větvenými apikálními i bazálními dendrity. V oblasti CA3 jsou o něco větší a více rozvětvené a přijímají signály z mechových vláken z *gyru dentatu*. V oblasti CA1 jsou menší a s CA3 oblastí jsou propojeny tzv. Schafferovými kolaterálami. Jejich axony směřují do *fimbrie* nebo do *subicula*. Jsou zde přítomny i inhibiční košíkové buňky. Základní schéma zapojení hipokampu je trisynaptické. Signál indukuje entorhinální kortex a to perforující dráhou v granulárních buňkách *gyru dentatu*, dále pokračuje přes

1



2

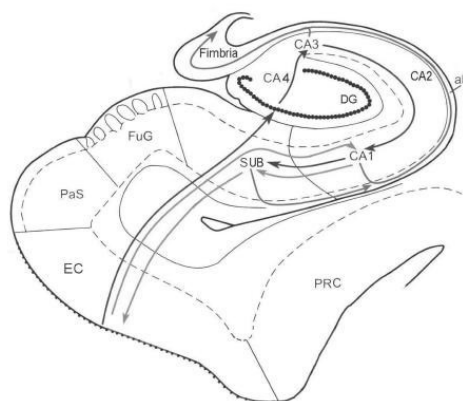


Fig 1: 1 - schématický diagram intrahipokampálního trisynaptického zapojení (převzato z O'Keefe & Nadel, 1978); 2 - perforující dráha: PRC – *presubiculum*, EC – entorhinální kortex, PaS – *parasubiculum*, SUB – *subiculum*, DG – *gyrus dentatus*, CA – *cornu Ammonis*, alv – *alveolus* (převzato z Campbell & MacQueen, 2004). Signál putuje z entorhinálního kortexu perforující dráhou do *gyru dentatu*, dále pokračuje přes mechová vlákna na pyramidální buňky CA3 a odtud přes Schafferovy kolaterály do CA1, odkud se vrací do entorhinálního kortexu přímo, nebo přes *subiculum*.

mechová vlákna na pyramidální buňky CA3 a odtud přes Schafferovy kolaterály do CA1, odkud se vrací do entorhinálního kortexu přímo, nebo přes *subiculum* (Fig. 1).

Buňky hipokampu jsou aferentovány z několika zdrojů: buňkami stejného sektoru, z jiného sektoru hipokampu, komisurou z protějšího hipokampu a z externích oblastí (entorhinální kortex, mediální septum, struktury mozkového kmene). Eferentní cesty vedou z hipokampu do laterálních preoptických a thalamických oblastí, septa, *corpora mammilaria*, rostrálního středního mozku a kaudálně do *subicula* a entorhinálního kortexu (O'Keefe & Nadel, 1978). V hipokampu se vyskytují všechny neuropřenašeče, ale na hlavních synapsích dominuje glutamát, hipokampální inhibiční interneurony jsou GABAergní. Důležitým, i když minoritním neurotransmiterem je acetylcholin jehož nedostatek je jedním z průvodních jevů Alzheimerovy choroby.

Klíčová role hipokampu v procesu paměti u lidí byla prokázána na základě zkušeností s pacienty po lobektomii temporálního laloku. Míra poškození paměti pozitivně korelovala s mírou poškození hipokampu při zákroku. V nejtěžších případech šlo o kompletní anterográdní amnesii s částečnou retrográdní (Scoville & Milner, 1957),

což odpovídá představě o hipokampu jako sídlu krátko a střednědobé paměti. U potkanů je takový stav snadno navoditelný operativní lézí hipokampu a behaviorálně testovatelný např. na již dříve naučené úloze v Morrisově vodním bludišti.

U potkanů lze morfologicky i funkčně rozdělit hipokampus na dorzální část, která zprostředkovává paměťové procesy a ventrální část zodpovídající za emocionalitu. U lidí takovéto členění není zcela zřejmé.

Mediální entorhinální kůra

Mediální entorhinální kůra je součástí mediálního temporálního laloku. Tvoří hlavní komunikační uzel mezi hipokampem a neokortexem (Fyhn et al., 2004). Afferentuje hipokampus přes perforující dráhu a to do *gyru dentatu* i do *CA1 cornu Ammonis* (O'Keefe & Nadel, 1978).

Místně specifické neurony

Hlavním argumentem pro vznikající teorii kognitivní mapy byl objev neuronů s místně specifickou aktivitou, počínaje místovými buňkami v hipokampu (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Společnou charakteristikou těchto buněk je jejich aktivita vázaná na konkrétní bod (resp. směr) v prostoru, a neměnnost tohoto vztahu v čase, což z nich dělá ideální substrát pro tvorbu topografické mapy – reprezentace prostředí.

Místové buňky - Place cells

U potkanů (Morris et al., 1982) i u lidí (Maguire et al., 2000) je reprezentace v prostoru záležitostí hipokampu a okolních struktur. Jedním z nejzřetelnějších indikátorů jsou záznamy aktivity hipokampálních pyramidálních buněk v okamžiku pohybu zvířete prostorem. Místové buňky (place cells) jsou pyramidální neurony oblastí CA1 a CA3 hipokampu (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Funkčně jsou místové buňky neurony s místně specifickou aktivitou. Jsou aktivní, neboli “pálí” v okamžiku, kdy se hlava zvířete dostane na konkrétní místo v prostředí – tzv. receptivní pole (place/firing field) (O'Keefe & Dostrovsky, 1971, Jeffery, 1998). Ve chvíli, kdy se potkan dostane do nového prostředí, dojde k přemapování, tedy k útlumu místových buněk, které byly aktivní v předchozím prostředí, nebo k navýšení či zahájení aktivity těch, které byly předtím tzv. tiché. Změna prostředí se nemusí týkat změny jeho topografie, ale stačí i změna vytyčeného úkolu (Bures & Fenton, 2000). Hipokampální interneurony jsou místovým buňkám podobné. Také vykazují místně specifickou aktivitu a i u nich dochází

k přemapování po vstupu do nového prostředí (Bures & Fenton, 2000), nicméně se jako místové buňky neoznačují (Muller R., 1996). Rozmístění buněk topograficky nekoreluje se skutečným prostředím. Sousední buňky mohou kódovat vzdálené body v jednom prostředí stejně dobře jako blízké (O'Keefe, Burgess, Donnett, Jeffery, & Maguire, 1998). Mimo firing field je aktivita buňky vzácná (Muller R., 1996). Pro každé, již známé, prostředí má neuron vytvořený jedinečný vzor receptivního pole, který se při opakovaném vstupu nemění (pokud není s prostorem manipulováno). Tato schopnost umožňuje jednomu neuronu kódovat více různých oblastí bez vzájemné interference (Muller R., 1996).

Místně specifická aktivita těchto buněk byla již od svého objevu považována za projev kognitivního mapování a jako sídlo tohoto procesu začal být zmiňován hipokampus (O'Keefe & Nadel, 1978).

Buňky směru hlavy - Head direction cells

Buňky směru hlavy jsou charakterizované jako neurony zaznamenávající pozici hlavy v horizontální rovině prostoru, nezávisle na chování nebo umístění zvířete. Přijímají signály vestibulární, propriocepční a především vizuální. Pro každou buňku je charakteristický rozsah aktivity (kolem 90°), preferovaný směr i hodnota nejvyšší naměřené aktivity (Taube, Muller, & Ranck Jr., 1990a).

Poprvé jsou zmíněny ve článku z roku 1973 od J. Rancka Jr., kde se zabývá aktivitou neuronů hipokampální formace a přilehlých oblastí, a hledáním jejich behaviorálních korelátů. V dorzálním *presubiculu*, *parasubiculu* a mediální entorhinální kortexu objevil neurony aktivní v okamžiku, kdy zvíře udělalo pohyb měnící jeho orientaci v prostoru, přičemž některé z nich "pálily" jen při přeorientování ke konkrétní věci (misce s vodou) (Ranck Jr., 1973). Elektrofyziologicky byly nahrány v *postsubiculu* (Taube, Muller, & Ranck Jr., 1990a), v posteriorním a retrosplenálním kortexu (Chen et al., 1994), anteriorním thalamickém jádru (Taube, 1995), v *corpora mammilaria* (Leonhard et al., 1996 podle Taube, 1998) a v dorzálním *striatu* (Wiener et al., 1993 podle Taube, 1998).

Mřížkové buňky - Grid cells

Také mediální entorhinální kortex obsahuje buňky s místně specifickou aktivitou, tzv. mřížkové buňky (grid cells). Stejně jako místové buňky a buňky směru hlavy i mřížkové buňky využívají informace o vlastním pohybu společně s informací o okolí. Mřížkové buňky mají mnohonásobná hexagonální receptivní pole, která dohromady pokrývají horizontálně celou plochu prostředí. Jedna buňka kóduje vzdálenosti mezi třemi body v prostoru a to ve formě rovnostranného trojúhelníku. Jeho strany mohou mít několik centimetrů, ale i metrů, podle konkrétní buňky. Neslouží jako mapa ale jako jakési pravítko pro určování vzdáleností mezi jednotlivými body prostředí. Tato síť se objeví okamžitě po vstupu do prostředí (Marozzi & Jeffery, 2012). Mapa je vztažená k externím orientačním bodům a rotuje, natahuje se a smršťuje spolu s nimi, ale přetrvává i v jejich nepřítomnosti, což by mohlo znamenat, že tvoří mapu prostředí založenou na integraci dráhy (Marozzi & Jeffery, 2012, Hafting et al., 2005). Ve všech oblastech mediálního entorhinálního kortexu dochází k mísení mřížkových buněk s buňkami směru hlavy a společně jsou zodpovědné za přijímání informací o pohybu a směru pohybu zvířete, a za jejich zpracování pro neustále se obnovující metrickou reprezentaci sebe sama v prostředí (Witter & Moser, 2006).

Prostorová navigace

Objev buněčných korelátů prostorové paměti a navigace podnítil masivní výzkum v této oblasti a to hned z několika důvodů. Jedním z nich je ten, že prostorovou paměť lze považovat za prototyp paměti obecně, přičemž paměť sama je předmětem zájmu již dlouhá léta. Dalším důvodem je skutečnost, že prostorovou paměť je možné snadno behaviorálně testovat. A neméně důležitý je i fakt, že u některých onemocnění (Alzheimerova choroba, některá psychiatrická onemocnění...) byl jako jeden z příznaků rozeznán deficit prostorové orientace. Její zkoumání může tedy být přínosné i pro medicínu. Objev konkrétních mozkových center a neuronů zajišťujících funkci prostorové paměti umožňuje experimentální manipulaci čili její hlubší poznání. Pro všechny takové pokusy je ale nutné využívat uniformní experimentální objekt a tím se stal laboratorní potkan.

Laboratorní potkan (*Rattus norvegicus*) je využíván pro drtivou většinu experimentů zkoumajících prostorovou orientaci. Jde o nejnižší evolučně postavené zvíře vyhovující potřebám experimentu – je inteligentní, schopný rychlého učení, přirozeně dobrý navigátor, má tendenci explorovat neznámé prostředí. Jeho mozek je dostatečně prozkoumaný, a proto je možné cíleně snímat, měnit či rušit funkce konkrétních center, jejichž analogy jsou i v lidském mozku. Díky tomu lze zkoumat provázanost jednotlivých center, nebo připravovat modely např. lidských neurologických či psychiatrických onemocnění. Snadno se množí a chová ve standardizovaných podmínkách, což je výhodné i ekonomicky.

Potkan, a nejen on, využívá celou řadu navigačních strategií, podle konkrétní situace a okolností. V následující části jsou popsány jejich základní kategorie. Kromě geografické a topografické navigace jsou všechny běžně testovány na experimentálních bludištích, ať už za účelem bližšího studia jich samotných, anebo jimi zprostředkovaných informací o schopnosti zvířete vnímat své okolí.

Geografická a topografická navigace

Mnoho zvířat v rámci svého životního cyklu migruje na velké vzdálenosti, ať už za teplem, potravou nebo partnerem. V takovou chvíli je pro ně velice důležitý navigační systém, který jim byl vrozen, nebo který se postupně naučili. Využívají při něm geografická vodítka, jako pozice Slunce, Měsíce, hvězd, geomagnetické pole Země, polaritu světla, složení vody apod. Často využívají kombinaci několika, čímž zvyšují výslednou přesnost.

V rámci vlastního teritoria, nebo i v experimentálním bludišti, uplatňují spíše navigaci topografickou, založenou na kombinaci výrazných orientačních bodů a vlastní informace o pozici v prostoru.

Navigace trasou x Kognitivní mapa

Do poloviny minulého století byla veškerá schopnost orientace v prostoru vysvětlována jako tzv. "**navigace trasou**" (route/taxon navigation). Podle výsledků experimentů, v nichž se zvířata učila najít co nejrychleji správnou cestu bludištěm, byla prostorová orientace chápána jako řetězec proprioceptivně řízených odpovědí, které se časem zautomatizují (O'Keefe & Nadel, 1978). K tomu přispívalo i, v té době intenzivně zkoumané, operantní podmiňování. V tomto "stimulus-response modelu" jde o vytváření sekvence příkazů posilováním správných odpovědí na úkor nesprávných (Tolman, 1948). Tento proces učení je "nejlevnější" – nevyžaduje znalost kódování ani velkou informační kapacitu, trasa je velmi rychle naučitelná. V případě bludiště s jedinou správnou cestou je to nejefektivnější způsob navigace. Nicméně je nutné absolvovat trasu od začátku a problémem může být i návrat stejnou cestou na začátek. Tento způsob je také velice citlivý na jakékoli komplikace - změny trasy, překážky apod. Zvláště pro proměnlivé prostředí je tento způsob navigace nevýhodný, což se ale netýká jiné navigační strategie, která pro orientaci využívá "vlastnoručně" vytvořené mapy.

V roce 1948 publikoval americký vědec Edward Tolman článek, ve kterém na příkladu pěti experimentů předvedl důkazy podporující hypotézu tvorby tzv. **kognitivních map**, a zpochybnil dřívější "stimulus-response model" jako způsob běžně užívaný pro veškeré navigování. Kognitivní mapa představuje vnitřní reprezentaci prostředí, jakousi mapu okolí zaznamenávající trasy, cesty, orientační body, jejich vzájemné prostorové vztahy

a uspořádání (Tolman, 1948). (Takto je chápána dnes, Tolman sám vnímal kognitivní mapu jako prostředek k interpretaci obecnějších témat, například mezilidských vztahů.) Dále jsou uvedeny dva známé experimenty, které jsou součástí Tolmanova článku a jejichž výsledky byly stěžejní pro tvorbu teorie kognitivní mapy.

Experiment latentního učení: Potkani byli trénováni v bludišti poskládaném ze tří T-bludišť (Fig. 2.1), tedy na každé křižovatce měl potkan na výběr dvě cesty. Trénovány byly tři skupiny potkanů, jedna kontrolní a dvě pokusné. Kontrolní skupina I nacházela na konci cesty bludištěm potravu každý den již od prvního sezení. Pokusná skupina II nebyla krmena v bludišti, ale vždy až po ukončení sezení ve své kleci. Teprve od sedmého dne potkani této skupiny nacházeli potravu v cíli. Pokusná skupina III se od II lišila pouze v tom, že zvířata potravu na konci bludiště našla již třetí den. Z grafu výsledků (Fig. 2.2) jasně vyplývá, že ve chvíli, kdy pokusné skupiny začaly nacházet v cíli jídlo, razantně se snížil počet vstupů do slepých ramen. Zajímavý a důležitý je fakt, že čím déle byli potkani ponecháni procházet bludištěm bez cílové motivace (7 dní versus 3 dny), tím rychleji se naučili bezchybně jej procházet poté, co motivaci získali. To podporuje teorii, že potkani se neučí jen sekvenci pohybů, ale že pozorují okolí a učí se vzájemné prostorové souvislosti – tedy tvoří kognitivní mapu – i když k tomu nejsou motivováni, a že tyto znalosti dovedou později využít (Tolman, 1948). Pro úplnost je třeba dodat, že úloha latentního učení není Tolmanova originální, ale byla testována Hugh Blodgettem při studiu vlivu odměny na performanci potkanů (Blodgett, 1929).

Experiment prostorové orientace: Druhý experiment probíhal na aparátu nazývaném “sun-burst maze”, podle tvaru pokusné arény (Fig. 3.2). Potkani prošli jednou chodbičkou, dostali na kruhovitou arénu, ze které pokračovali jedinou další chodbičkou dál až do cíle, kde nacházeli potravinovou odměnu. Po natrénování byla kruhová aréna vyměněna za jinou. V té byl zaslepen původní východ, avšak obsahovala mnoho jiných, vedoucích do různých směrů. Bylo měřeno, kterou alternativní trasu si potkani vybírají nejčastěji. Překvapivě nevolili variantu nejbližší původnímu východu, ale tu, která vedla nejpřímější cestou ke skutečné pozici cíle (Fig. 3.3). To je důkazem, že potkani jsou schopni uvažovat v prostorových souvislostech celé místnosti a využívat to při výběru trasy. (Tolman, 1948)

Způsob navigace pomocí kognitivní mapy umožňuje navigovat i v dosud neznámé části prostředí, hledat nové cesty k cíli, zkratky a flexibilně reagovat na podmínky v bludišti (O'Keefe & Nadel, 1978). Jako orientační body tvorbu mapy jsou využity jen takové předměty, které jsou vnímány jako stabilní (Knierim et al., 1995).

Díky své schopnosti pracovat se změnami v okolí, přizpůsobovat se jim a zahrnovat je do sebe je tato strategie velmi výhodná zejména v proměnlivém prostředí. Nevýhodou jsou náklady na její vytvoření. Vyžaduje správný buněčný substrát, dobrou schopnost percepce i okolí, nejen sebe sama, nárokuje si pozornost. Samotný proces tvorby mapy je časově a intelektuálně náročnější než tvorba schémat podnět-odpověď, a je nutná aktivní explorace prostředí ze strany zvířete, což je další výdaj energie. Je tedy potřeba být schopen rozeznat, kdy se taková investice vyplatí.

Skutečná orientace zvířete v prostoru je s největší pravděpodobností kombinací obou strategií, kognitivního mapování i tvorby schémat podnět-odpověď. Při různých podmínkách je výhodnější ta či ona strategie a není třeba se zatěžovat mapou, když jde o rutinní činnost. Příkladem může být např. ranní cesta do práce. Člověk sotva vnímá cestu, může přemýšlet nad jinými věcmi, nebo si číst, funguje tedy "stimulus-response model" vedoucí nás po dobře známé trase. Alespoň dokud jednotlivé kroky rutinní cesty následují, jak mají. Ve chvíli, kdy nastane nějaká změna (špatný autobus, nehoda, zpoždění) a ve správnou chvíli se nedostaví správný stimul, je vynucena pozornost a vědomé uvažování o vzniklém problému. V tu chvíli je zapojen mapový systém navigace, který umožňuje navrhnout alternativní trasu, např. objížd'ku.

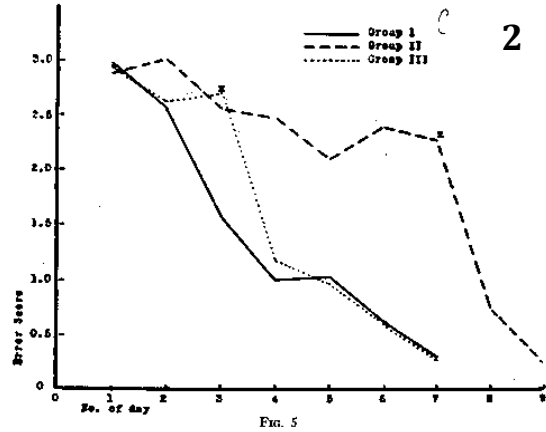
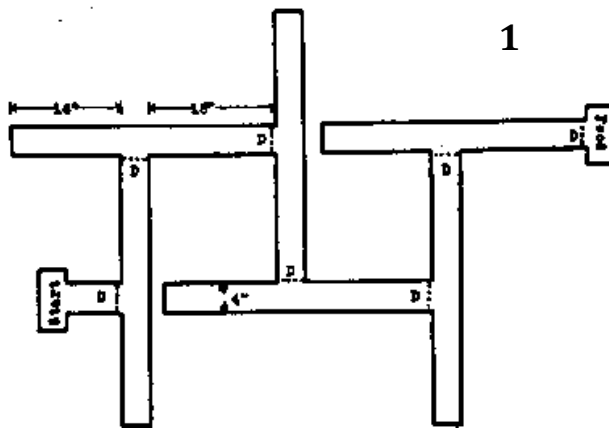
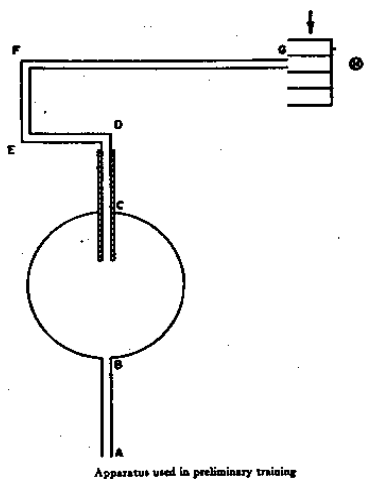
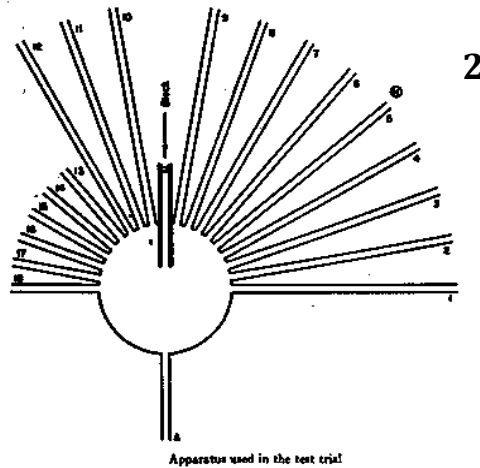


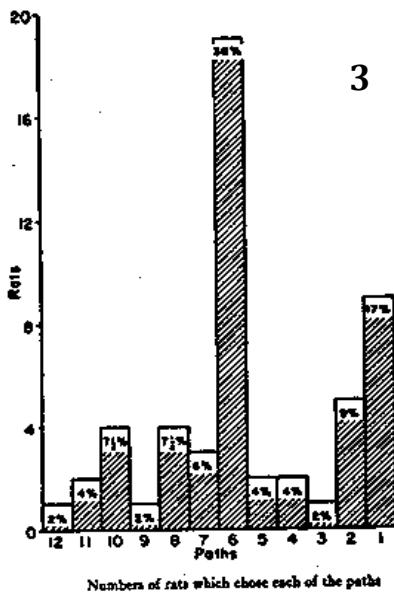
Fig 2. Experiment latentního učení: 1) ukázka aparatury, tři propojená T-bludiště, mezi startem a cílem je šest křižovatek, kde se zvíře musí rozhodnout, kterým směrem se vydá; 2) graf výsledků, plná čára - skupina I, kontrolní skupina odměňovaná hned od začátku, přerušovaná linka - skupina II, pokusná skupina odměňovaná od sedmého dne, tečkovaná linka - skupina III, pokusná skupina odměňovaná od třetího dne. (Blodgett, 1929)



1



2



3

Fig 3: 1) Aparatura využívaná k tréninku po tkanů pro experiment "prostorové orientace". Krátká chodba AB přivede potkana na kruhovou arénku ze které je jediný východ C vedoucí do další chodby DEFG až do cílového boxu H, kde dostane odměnu; 2) Aparatura "sun burst" se zaslepeným tréninkovým východem a 18 alternativními východy; 3) graf výsledků, ze kterého vyplývá, že potkani nejčastěji volili východ číslo šest, tedy ten, který směřuje přímo k místu původního tréninkového cíle. (Tolman et al., 1946 podle Tolman, 1948)

Allothetická a idiothetická navigace

Pro pohyb a orientaci v prostoru mozek využívá v zásadě dvou odlišných zdrojů informace. Za normálních podmínek jsou využívány najednou, navzájem se doplňují, čímž se zvyšuje přesnost a spolehlivost orientace (Bures et al., 1997). Pro popis orientace podle typu vodítek jsou užívány termíny allocentrický způsob navigace (orientace vztažená k vnějším vodítkům) a egocentrický způsob navigace (k vnitřním). V souvislosti s prostorovou orientací je ale lepší hovořit o navigaci idiothetické a allothetické.

Idiothetická informace vzniká během lokomoce subjektu (aktivní i pasivní). (Mittlestaedt; Mittelstaedt 1980 podle Stuchlík, 2003). Zdrojem těchto informací jsou zejména proprioreceptory a vestibulární aparát. (Bures & Fenton, 2000). Zahrnuty jsou také informace externí, avšak lokomoci přímo závislé, např. optický nebo hmatový tok (Mittlestaedt; Mittelstaedt 1980 podle Stuchlík, 2003; Fenton, Wesierska, Kaminsky, & Bures, 1998).

Idiotheze má dvě složky – substratální a inerciální. **Substratální idiotheze** je založená na somatosensorických signálech z proprioreceptorů. Konkrétně svalových, kloubních a šlachových tělísek. Vzniká aktivním pohybem zvířete po podkladu.

Inerciální idiotheze zahrnuje informace o úhlovém zrychlení hlavy (z vestibulárních polokruhovitých kanálků) a o lineárním zrychlení hlavy (z vestibulárních otolitických receptorů) (Stuchlík, 2003). Vnímá pasivní pohyb zvířete např. při transportu (Bures & Fenton, 2000).

Protože je idiothetický typ navigace relativně nezávislý na externích vjemech, lze jej využívat i v situaci, kdy je vnímání okolí nějakým způsobem omezeno (tma, slepota, nepřítomnost relevantních orientačních bodů...), nebo kdy na něj není čas (únik před predátorem). Omezením tohoto způsobu navigace je, že se může odehrávat pouze mezi již navštívenými místy momentální trasy (Bures, Fenton et al, 1997)

Idiothetická data jsou využívána pro výpočty tzv. **integrace dráhy** (nebo dead reckoning), která propočítává pozici jedince v okolí vzhledem ke startovní pozici, a směru a délce ušlé cesty (Müller & Wehner, 1988). Tento způsob navigace je výhodný z hlediska nulového požadavku na orientační body. To je zároveň i jeho slabina, protože jak se zvíře vzdaluje od výchozího referenčního bodu, dochází k velké akumulaci náhodné chyby (Witter & Moser, 2006). Proto integraci dráhy nelze považovat za záležitost čistě idiothetickou neboť pro korekci dráhy je využívána i allotheze (Stuchlík,

2003; Fenton, Wesierska, Kaminsky, & Bures, 1998). Velkou výhodou tohoto systému je permanentní povědomí o své pozici v okolí. Při útoku predátora je již dopředu připravený, či spíš stále přítomný, azimut k domovu, nebo nejbližšímu úkrytu pokud kolem něj zvíře prošlo, což zajišťuje téměř okamžitou reakci (Bures, Fenton et al, 1997). **Allothetická informace** se týká prostorových vztahů mezi orientačními body v okolí zvířete (včetně zvířete samotného). Zaznamenává pozici libovolných bodů podle jejich vzdálenosti k důležitým orientačním bodům mapy (Bures et al., 1997). Zdrojem allothetické informace jsou nejen vizuální vjemy, ale i taktilní a olfaktorické. Protože úlohy ve tmě nebrání přenosu informací somatosenzorickým systémem (Bures, Fenton 2000) nelze říct, že pro jejich řešení byla využita jen idiotheze. Velkým rozdílem exteroceptivně zpracovávané allotheze oproti idiothezi je její schopnost generovat trajektorie v rámci většího prostoru (Bures, Fenton et al, 1997). Pro úspěšnou allothetickou navigaci podle distálních značek je nezbytný hipokampus (Wesierska et al., 2005).

Experimentální metody ve stabilních prostředích

V dřívějších dobách byla zvířata testována ve stabilních prostředích, protože bylo třeba zjistit, podle čeho se vlastně orientují, jaké typy informací pro orientaci využívají, jak takový proces probíhá, jak dlouho trvá, po jaké době vymizí apod. Všechny behaviorální i elektrofyziologické pokusy byly zkoumány na nějakém typu bludiště. Bludištěm nazýváme zpravidla ohraničený prostor vymezující podmínky daného pokusu.

Pro výzkum prostorové navigace byla zkonstruována řada pokusných aparatur, přičemž z některých se později staly standardní úlohy pro zkoumání konkrétních aspektů prostorové paměti. Jejich standardizace je výhodná při jejich využití jako diagnostickém způsobu pro konkrétní poškození paměti a umožňuje porovnávání výsledků nejrozličnějších výzkumů napříč laboratořemi celého světa.

Mnoho úloh je navrženo pro stabilní prostředí, kde bludiště ani okolní podmínky nemění svou pozici. Dynamická prostředí se dostala do oblasti zájmu teprve nedávno.

Následující část stručně představuje původní stabilní varianty úloh později využitých při hledání aparatur modelujících dynamická prostředí.

Test otevřeného pole – Open field

Jde o ohraničenou plochu s kruhovým nebo čtyřstranným půdorysem, ve které je potkan ponechán volnému pohybu a exploraci. Je hojně využíván v množství různých úloh počínaje habituací arény pro pozdější komplexnější experiment (např. AAPA, viz dále), přes testování vlivu farmak a lézí na přirozenou zvědavost, thigmotaxi (tendenci potkana zdržovat se podél stěn) a projevy úzkosti potkanů, až po elektrofyziologické měření aktivity neuronů. Stejně jako u následujících úloh lze kontrolovat množství a typ vodítek, rotovat s nimi, střídát světlo a tmu, měnit půdorys arény a podobně.

Radiální bludiště – Radial arm maze

Později často využívaná úloha byla poprvé představena v polovině sedmdesátých let (Olton & Samuelson, 1976). Využívá se především k testování paměti a rozlišují se dva typy - pracovní a referenční. Referenční paměť patří mezi dlouhodobé, přetvárá mezi jednotlivými sezeními. Pracovní je krátkodobý typ paměti a relevantní pouze v rámci jednoho sezení. V testu referenční paměti, je úkolem zvířete naučit se, která ramena obsahují potravu v každém sezení a která nikdy. Test pracovní paměti zase měří jako chybu opakovaný vstup do ramene v rámci jednoho sezení.

Z vyvýšené kruhové platformy vedou ramena symetricky rozmístěná kolem dokola (Fig. 4.1). Potkani jsou umístěni na platformu a mají za úkol navštěvovat ramena, na jejichž konec nemohou z platformy dohlédnout. Používají se čtyř-, osmi-, i víceramenná bludiště a ramena na konci mohou nebo nemusí být odměňovaná.

Vodní bludiště – (Morris) water maze

Poprvé byl tento typ bludiště použit Richardem Morrisem v roce 1981 pro studium navigační strategie potkanů při hledání skrytého cíle, se snahou znemožnit využití proximálních vodítek. Dnes jde o velice rozšířenou metodu citlivě testující schopnost potkana orientovat se podle distálních značek a jeho referenční paměť. Na rozdíl od předchozích úloh je toto úloha averzivní, motivace k jejímu absolvování se tedy nemění a ani není závislá na experimentálních manipulacích se zvířetem (léze, farmaka apod.) (Vorhees & Williams, 2006). Měří se zejména délka plavby, latence nalezení platformy, přesnost úhlu, kterým zvíře míří, procentuálně čas strávený ve správném kvadrantu. Lze takto měřit a kvantifikovat hledací vzorce a citlivě rozlišovat tak různé hledací strategie, což je výhoda této metody (Hodges, 1996).

Bludiště je tvořeno kruhovým bazénkem. Voda je zakalena mlékem (nebo třeba latexovou barvou) tak, aby z hladiny nebyl vidět ponořený ostrůvek (Fig 4.2, 4.3). Ten se umísťuje do kvadrantů značených podle světových stran: NW, NE, SW, SE (bez ohledu na reálnou orientaci bazénku) (Morris, 1981). Podle typu pokusu je ponořen na jednom místě, nebo se jeho poloha mění.

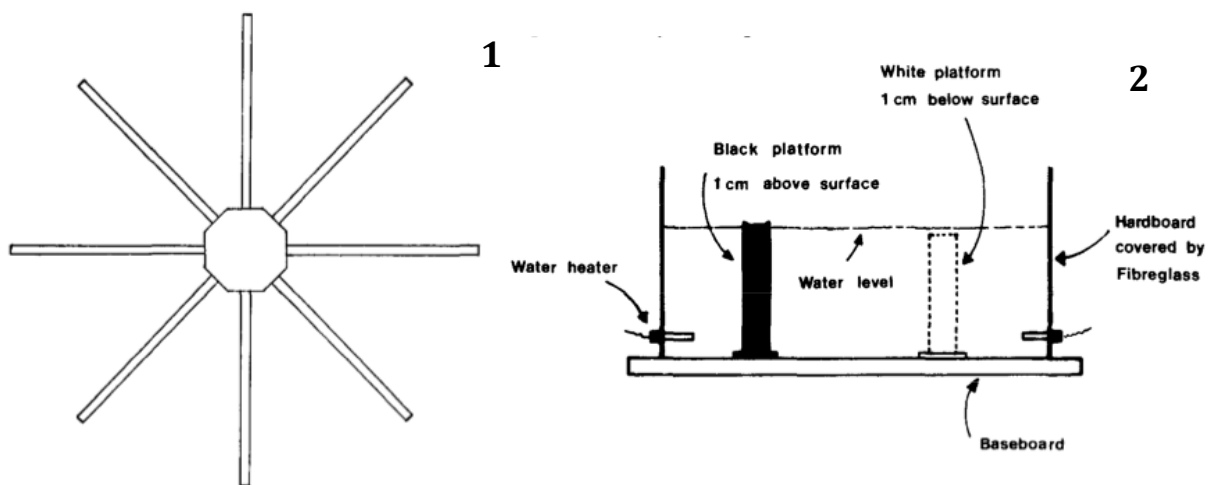


Fig 4: 1 – Radiální osmiramenné bludiště (Olton & Samuelson, 1976);

2 – Morrisovo vodní bludiště boční pohled, s viditelnou i ponořenou platformou (Morris, 1981);

3 – Morrisovo vodní bludiště s ponořeným ostrůvkem,

http://www.scholarpedia.org/article/Morris_water_maze



Dynamická prostředí jako nová metodika ve výzkumu

Při pohledu do přirozeného prostředí, ve kterém se organismy pohybují, je jasné, že neměnné je jen málokdy a spíše pouze některé jeho části. Zvíře musí umět zpracovat situace, kdy se okolí rozpadne na vícero složek měnících se nezávisle na sobě. V lidském životě např. snadno představitelná situace při jízdě autobusem; ve zvířecím světě je běžnější pohybující se objekt v rámci stabilního prostředí (kořist, nepřítel). Je nutné umět vnímat a rozlišovat víc referenčních rámců a přizpůsobovat tomu své jednání. Dnes je tedy snahou vědců, zabývajících se prostorovou orientací, zkoumat, jak zvířata řeší situace, kdy jsou informace o pozici v prostoru přivedeny do konfliktu, s cílem zjistit, jaká vodítka zvířata preferují, zdali umí vyhodnotit jejich důležitost a podle potřeby "přepnout" na jiný způsob orientace. V rámci těchto výzkumů je často využíváno elektrofyziologické nahrávání aktivity místně specifických buněk. Lze tak pozorovat, jaká vodítka na ně působí, jaká je reakce na rotaci takových orientačních bodů a jak velká musí být jejich změna, aby došlo k přemapování buněk. To nastává, když zvíře rozezná prostředí jako nové, neznámé.

Existuje několik způsobů, jak experimentálně změnit prostředí. Manipulovat lze buď s vodítky, nebo s celým bludištěm. Lze jimi různě rotovat, posouvat nebo měnit jejich tvar. Buď jde o jednorázovou manipulaci, kdy je změna provedena najednou v jeden okamžik nebo vícekrát po sobě, anebo je prostředí měněno kontinuálně. V této části je představeno několik modifikací výše zmíněných bludišť a několik bludišť nových.

Jednorázová manipulace s prostředím

Test otevřeného pole

Mnoho experimentů zkoumajících dopad přesunu důležitého orientačního bodu na místně specifické buňky proběhlo na aréně oddělené cylindrickou stěnou od okolí a s jedinou bílou kartou pokrývající výseč 100°, ponechanou potkanům jako jediný orientační prvek. V těchto podmínkách byla měřena aktivita místových buněk (Muller a Kubie, 1987) a buněk směru hlavy (Taube, Muller, & Ranck Jr, 1990b). Jednorázové změny týkající se karty nebo bludiště byly prováděny poté, co bylo zvíře trénováno několik sezení ve stabilních podmínkách. Poté následovala série změn. Rotací karty došlo k rotaci receptivních polí jednotlivých místových buněk a k rotaci preferovaného směru buněk směru hlavy. Odstranění karty způsobilo nepředvídatelnou úhlovou rotaci receptivních polí místových buněk a přesun preferovaného směru buněk směru hlavy.

Změna půdorysu arény z kruhového na obdélníkový vedla ke změně tvaru receptivních polí. Ani se znalostí jeho předchozího tvaru v kruhové aréně nebylo možno nový tvar odhadnout předem. U buněk směru hlavy se tato změna projevila opět rotací preferovaného směru. Přidání neprůhledných, ale i transparentních překážek tak, aby rozdělily receptivní pole, mělo v drtivé většině případů za následek vymizení aktivity a to i pokud bariéra blokovala jen malou část pole. Efektivita bariér závisela na jejich vzdálenosti od receptivních polí, pokud byla vzdálenost dostatečně velká, vůbec jej neovlivnily.

Arénu lze v rámci místnosti posouvat, což bylo cestou ke zjištění, že nedochází ke stejné změně všech místových neuronů (O'Keefe J., 1979, podle Knierim & Rao, 2003).

S využitím metod rotace distálních značek i posunu arény v rámci místnosti, jedna studie ukazuje, že většina místových buněk je zaměřena spíše na lokalizaci zvířete na aréně, než na jeho pozici v rámci experimentální místnosti (Knierim & Rao, 2003). Proximální značky a idiothetická informace vytváří velmi přesnou informaci pro jemné vyladění místových buněk. Distální značky lépe vyhovují požadavku na umístění sebe sama v rámci většího prostoru (O'Keefe and Nadel, 1978; Burgess et al., 2000; Hartley et al., 2000). Pokud jsou ale distální vodítka nedostupná, místové buňky mohou být ovlivněny i proximálními značkami a idiothezí (Knierim et al., 1995, O'Keefe and Speakman, 1987).

Radiální bludiště

V rámci radiálního bludiště lze vytvořit dynamickou variantu třeba tak, že pozici odměňovaného ramene vztáhneme k distální či proximální značce a testujeme chování potkana a aktivitu jeho neuronů při rotaci takového vodítka. O'Keefe a Speakman předvedli experiment, během kterého potkani hledali potravu v ramenech uzavřeného čtyřramenného bludiště. Umístění potravy bylo v každém sezení různé, ale vždy záviselo na pozici značek, které postupně sezení od sezení rotovaly. Nahráváním aktivity místových buněk se zjistilo, že většina z nich rotuje společně s orientačními body, jen některé byly stabilní, propojené se statickým pozadím aparátu. Při kontrolních sezeních nebyly potkanům orientační body poskytnuty. Místové neurony v takové situaci zaujaly stejná pole, ale pozice neodpovídala zadanému úkolu. Trénované zvíře tedy zahazuje úlohu s předem připravenou představou o orientaci podle toho, co očekává nebo preferuje za orientační body. Teprve poté upravuje a reorientuje svojí kognitivní mapu podle skutečné pozice orientačních bodů (O'Keefe & Speakman, 1987).

Pokud je v okolí více kontrolovaných vodítek a jedno z nich je odejmuto, aktivita místových neuronů se zpravidla nezmění, jejich receptivní pole zůstanou na stejných místech (O'Keefe & Conway, 1978). Pokud je jich odejmuto více, dojde k degradaci původních receptivních polí (O'Keefe & Nadel, 1978, Muller & Kubie, 1987).

Sadami vodítek lze rotovat jednotlivě, jak právě bylo popsáno, nebo najednou. V rámci experimentu zkoumajícího podíl proximálních a distálních značek na orientaci bylo zjištěno, že rotace takových vodítek proti sobě (double-rotation) má za následek rotaci receptivních polí místových neuronů spolu s distálními vodítky (47 %), proximálními vodítky (16 %), nebo přemapování místových neuronů (31 %). Jen velmi málo z nich zůstane nedotčeno (6 %). Je znát, že distální vodítka dominují a při přemapování jde často o změnu z lokálního vodítka na distální, takže lze hovořit o jakési hierarchii, nadřazeném postavení distálních značek nad proximálními (Shapiro, Tanila, & Eichenbaum, 1997).

Vodní bludiště

Také vodní bludiště lze v rámci místnosti přesouvat. Hamilton zkoumal navigaci k relativní a absolutní pozici cíle na Morrisově vodním bludišti. Potkani byli učeni hledat skrytý ostrůvek, jehož pozice se v průběhu tréninku neměnila. Poté byl celý bazének posunut v rámci místnosti a platformy byly umístěny buď do původního místa v rámci místnosti – absolutní pozice, nebo v rámci bludiště – relativní pozice. Potkani preferovali relativní pozici bludiště a drobnými změnami stejné úlohy bylo zjištěno, že základní orientaci v místnosti si vytvářejí podle distálních značek, ale přesnou navigaci k cíli už řeší s využitím proximálních značek (např. spára ve stěně bazénku) a odhadem správné vzdálenosti platformy od okraje bazénku (Hamilton et al., 2007).

Kontinuální manipulace s prostředím

Vodní bludiště

Jedna z dynamických variant vodního bludiště byla vymyšlena pro výzkum podílu integrace dráhy na navigaci ke konkrétnímu cíli v pohybujícím se proudu vody. Potkani měli za úkol setrvat v určité části bludiště určitou stanovenou dobu, aby se vynořil ostrůvek. Vodními tryskami bylo docíleno krouživého proudění vody a několik sezení probíhalo ve tmě. Výsledkem bylo zjištění, že integrace dráhy podporující navigaci ve tmě byla proudící vodou narušena, ovšem nikoli u dostatečně trénovaných zvířat (Moghaddam & Bures, 1997).

V laboratoři Neurofyziologie paměti AVČR byla dr. K. Blahnou a D. Klementem vyvinuta úloha navigace na viditelný pohyblivý cíl. Vynořený ostrůvek je připevněný na kolejnici na okraji bazénku a může jej tedy obkružovat podél vnitřního okraje. Potkan je vypuštěn z opačné strany bazénku a plave k platformě. Ta má 2 rychlosti pohybu, při té pomalejší potkan zpravidla dosáhne cíle přímou trajektorií, při vyšší rychlosti se platforma pohybuje rychleji než je potkan schopný plavat a ten tedy musí zkombinovat vizuální a časovou informaci a propočítat budoucí pozici cíle.

Úloha vyhýbání se místu - Place avoidance task

Allothetická a idiothetická strategie fungují přirozeně dohromady a vzájemně se doplňují. Experimentálně je ale lze odlišit a to vyloučením jedné z nich jako irelevantní pro navigaci. Aby bylo možné studovat tyto strategie systematicky, jsou jednotlivá, pro navigaci dostupná, vodítka kategorizována podle jejich vztahu k aréně nebo k místnosti do příslušných tzv. „referenčních rámců“ (arena frame, room frame). V běžném životě se tyto rámce různě překrývají a koexistují společně, v pokusné aréně je lze uvést do konfliktu např. střídáním tmy a světla (Fenton, Wesierska, Kaminsky & Bures, 1998,), nebo rotací arény a případně kombinací obojího (Bures, Fenton et al, 1997)

Úloha vyhýbání se místu byla vytvořena primárně pro studium orientace v dynamických prostředích. Testované zvíře za úkol vyhýbat se určitému sektoru v rámci kruhové arény. Sektor je 60° výseč arény a vstup, stejně jako setrvávání v něm, je trestán elektrickým impulzem (Fig. 5). Úloha umožňuje výzkum prostorového učení potkanů s možností oddělení referenčních rámců a tím i idiothetické a allothetické strategie. V základu má dvě varianty – pasivní nebo aktivní vyhýbání se trestanému sektoru.

V případě pasivního vyhýbání je aréna i sektor nehybná a pro správné řešení úlohy mohou být využity jak proximální tak distální značky. Nebo se aréna pohybuje a sektor je v souřadnicovém systému arény – **arena frame task**. V takovém případě jsou relevantní jen proximální značky a distální jsou nepoužitelné.

Při aktivním vyhýbání jsou potkani trénováni vyhýbat se na mírně rotující aréně (1 otáčka za minutu) sektoru stabilnímu v rámci místnosti – **room frame task**. V tu chvíli jsou relevantní jen distální mimoarénové značky, proximální je třeba ignorovat. Narozdíl od pasivního vyhýbání je zde potkan nucen aktivnímu řešení úlohy protože jinak bude časem pasivně zavezen do trestaného sektoru (Cimadevilla, Kaminsky, Fenton, & Bures, 2000). Tato varianta nazývaná **AAPA** (active allothetic place avoidance) je široce využitelná při testování prostorové kognice zvířat, protože pro úspěšné řešení úlohy musí zvíře dokázat vnímat a rozlišovat dva autonomní referenční rámce. Během této metody se dominantně využívá allothetická strategie, alternativní motorická strategie se za normálních okolností nepoužívá, což bylo dokázáno pokusy ve tmě (Bures, Fenton et al, 1997).

Výkon lze hodnotit podle řady kritérií. Počet vstupů na jedno sezení ukazuje jak dobře se potkan úlohu naučil. Celkový počet udělených impulzů v poměru k počtu vstupů reflektuje schopnost potkana vybavit si únikovou reakci. Dále se dá měřit např. čas mezi jednotlivými vstupy, nebo čas do prvního vstupu (test dlouhodobé paměti). Pro kontrolu je nutné měřit i celkovou ušlou dráhu potkana v rámci arény, protože nadměrná aktivita nebo sedace vyvolaná farmaky může znemožnit správné řešení úlohy, ačkoli je kognice v pořádku (Petrásek et al., 2009).

Bureš s kolegy ve svém článku ukazuje, že úloha AAPA vede k vytvoření jen allothetické paměti, ačkoli normálně se tvoří oba typy. Absenci idiotheze lze dokázat snadno: pokud již natrénovanému potkanovi v místnosti zhasneme, přestane se vyhýbat, protože mu chybí exteroceptivní informace a po rozsvícení se opět vyhýbat začne. Pokud akviziční i retenční sezení probíhají na rotující plošině, potkan se při zhasnutých světlech nevyhýbá ani sektoru v rámci arény, protože si nevytvořil žádnou idiothetickou paměťovou stopu. (Bures, Fenton et al, 1997).

K lepší exploraci prostředí a přesnějšímu odlišení trestaného sektoru můžeme potkana motivovat potravinovými peletami, pokud je před sezením několik dnů potravně deprivován. Tento typ motivace je dobré využít při tréninku potkana pro úlohu **dvojího vyhýbání** (double avoidance task), kde jsou na otáčející se aréně přítomny dva sektory,

v rámci arena frame a room frame, mírně tvarově modifikované tak, aby bylo možno projít mezi nimi středem arény (Fenton, Wesierska, Kaminsky, & Bures, 1998) (Fig. 6). Další variantou těchto typů úloh je přidání pohyblivého pásu okolo arény. Pokud je na takový pás přidán závěs oddělující aparaturu od vnějšího prostředí, lze studovat několik jinak těžko simulovatelných situací. Např. orientaci potkana na stabilní aréně s otáčejícím se vnějším prostředím (tedy jakoby místností), ale bez inerciálních vjemů generovaných plošinou (Blahna, Svoboda, Telensky, & Klement, 2011). Nebo jak velký je podíl substratální složky na idiothezi a co se tedy stane s integrací dráhy, pokud substratální idiothezi vyřadíme v prostředí ochuzeném o exteroceptivní vjemy. (Stuchlik, Fenton, & Bures, 2001)

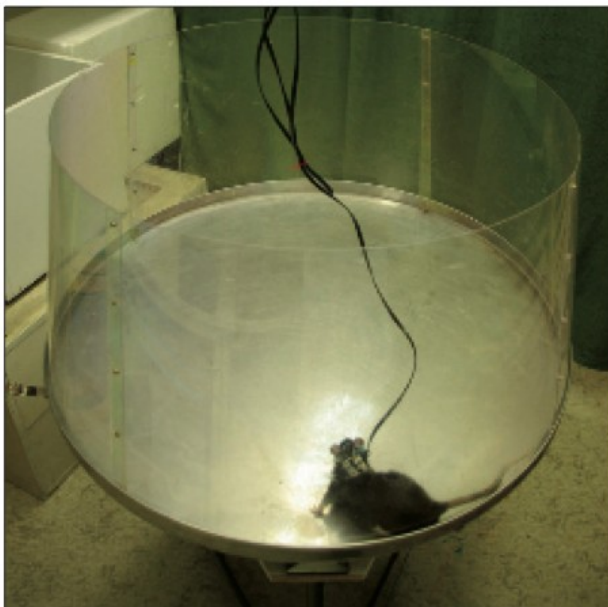


Fig. 5: Aréna pro úlohy vyhýbání se místu. Potkan je na kruhové stabilní nebo otáčející se aréně. Počítači jsou zadány souřadnice trestaného sektoru a ten podle toho uděluje potkanovi elektrické impulzy, pokud do sektoru vstoupí. (Petrásek et al., 2009)

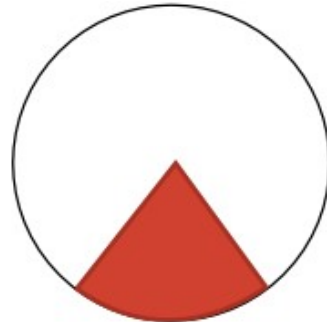
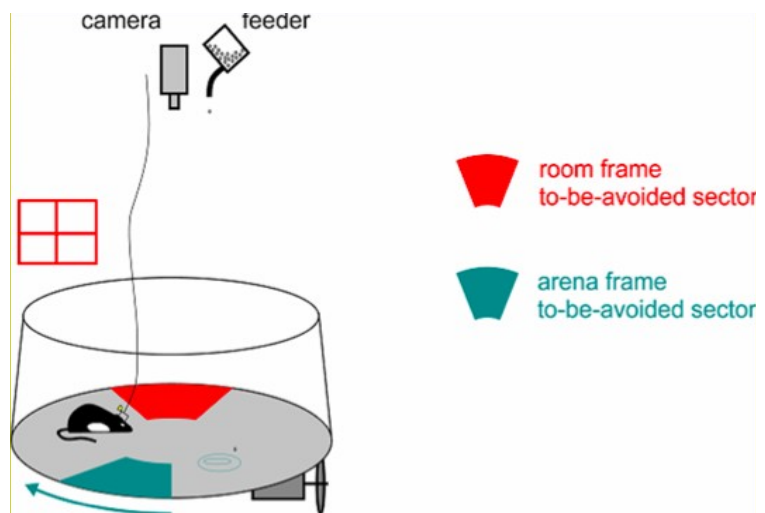


Fig. 6: Úloha dvojitého vyhýbání se. Náročnější varianta úlohy znázorněná výše (Fig. 5). Červený sektor je definován v rámci místnosti a zelený v rámci arény, vyhýbání tedy probíhá v obou rámcích současně. Sektory jsou tvarově upraveny, aby bylo možné mezi nimi procházet, což je jediný způsob jak tuto úlohu úspěšně řešit. (Petrásek et al., 2009)



Úloha vyhýbání se nepříteli - Enemy avoidance task

Smyslem této úlohy je studovat přirozenou schopnost zvířat lokalizovat sama sebe v rámci stabilního prostředí a zároveň přizpůsobovat své jednání s ohledem na cizí volně se pohybující objekt (nepřítel/kořist). Potkan je umístěn na arénu společně s “nepřitelem” - jiným potkanem (Telensky et al, 2009) (Fig. 7) nebo s robotem (Telensky et al, 2010), kolem kterého je trestané území (kruh o poloměru 25 cm). Zatímco potkan sbírá pelety, musí se aktivně vyhýbat jinému, nepředvídatelně se pohybujícímu objektu. Výhoda robota spočívá ve faktu, že se sám nepokouší aktivně „nahánět“ pokusného potkana (tedy pokud tak není naprogramován), nijak emocionálně jej neovlivňuje a lze snáz testovat pohyblivou a nepohyblivou variantu úkolu. Díky pokusům s pohyblivými roboty bylo zjištěno, že potkaní hipokampus je nezbytný pro vyhýbání se pohybujícímu se objektu, ale ne nehybnému. To podporuje domněnku, že hipokampus umožňuje rychlé kódování a aktualizaci paměti na základě zkušeností jedince (Telensky et al, 2010).

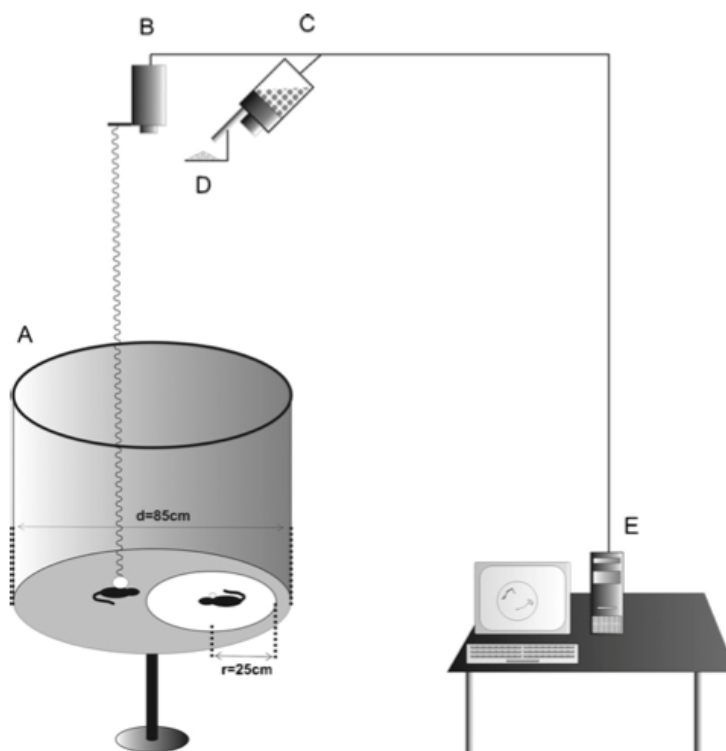


Fig. 7: Aparatura pro úlohu vyhýbání se nepříteli. Na aréně (A) je umístěn pokusný potkan a jeho “nepřítel”, který má kolem sebe trestaný sektor, kamera (B) snímá pohyb potkanů, který zaznamenává počítač (E). Ten také uděluje pokusnému potkanovi elektrické impulzy při vstupu do trestaného sektoru a ovládá krmítko (C). Na krmítko je přidělán nástavec (D), který zajišťuje rovnoměrné rozhození pelet po aréně. (Telensky et al, 2009)

Z lidského pohledu – diagnostické metody

Velká část výzkumu prostorové navigace využívá jako pokusné objekty zvířata, nejčastěji potkany. Nicméně pokud je cílem aplikace získaných poznatků v lidské psychologii a medicíně je nutné porovnat, do jaké míry zvířecí model chování odpovídá tomu lidskému. S využitím virtuální reality (Hamilton & Sutherland, 1999) lze mnoho behaviorálních úloh modifikovat pro lidské probandy, což zajistí co nejpřesnější porovnání zvířecích a lidských výsledků. Kromě virtuální reality se využívá i aparatur fyzicky podobných aparaturám uvedeným výše, ale přizpůsobených člověku a jeho motivacím. Jedna z nich je tzv. "blue velvet arena", což je aparatura s kruhovým půdorysem a tmavomodrým závěsem kolem dokola. Je lidskou verzí AAPA a Morrisova vodního bludiště. Velkou výhodou lidských probandů je značně jednodušší komunikace, což snižuje pravděpodobnost nepochopení úlohy a může pomoci i snadnější interpretaci výsledků. Nicméně lidé nejsou ideálními pokusnými objekty pro studie zahrnující mozkové léze a ani není etické využít je pro základní farmakologický výzkum. Proto je snahou vyvinout co nejpodobnější animální modely psychiatrických onemocnění. Pokud se podaří takový model nalézt, může od něj vést cesta zase k aplikaci na člověka, a to např. v podobě standardizovaných behaviorálních diagnostických metod.

Pro výzkum následků poškození hipokampální formace na episodickou paměť se využívají data získaná ve spolupráci s pacienty po lobektomii mediálního temporálního laloku (Scoville & Milner, 1957), s neurodegenerativním onemocněním, jako např. Alzheimerova nebo Parkinsonova choroba (Grace et al., 2005, Braak & Braak, 1991). Další onemocnění, při kterých dochází k poškození hipokampu jsou epilepsie (McCormick & Contreras, 2001), schizofrenie (Honea et al., 2005) a deprese (Campbell & MacQueen, 2004).

Určitým předstupněm Alzheimerovy choroby bývají (i když ne zpravidla) projevy mírně narušených kognitivních schopností (mild cognitive impairment, MCI). Porovnáním AD pacientů a MCI pacientů s kontrolní skupinou v lidské verzi AAPA bylo zjištěno, že MCI pacienti mají stejný problém vyřešit tuto úlohu jako AD pacienti. Zdá se tedy, že tato úloha dovede citlivě rozlišit už počínající problémy s kognicí. Pokud by se s mírně narušená kognice dala diagnostikovat v časném stadiu, bylo by možné začít léčit Alzheimerovu chorobu s velkým předstihem a možná i předejít jejímu rozvinutí (Vlcek,

Laczo, 2006). Jinou variantou testu, mimo AAPA, je lidská verze Morrisova vodního bludiště (Laczó et al., 2010, Hort et al., 2006).

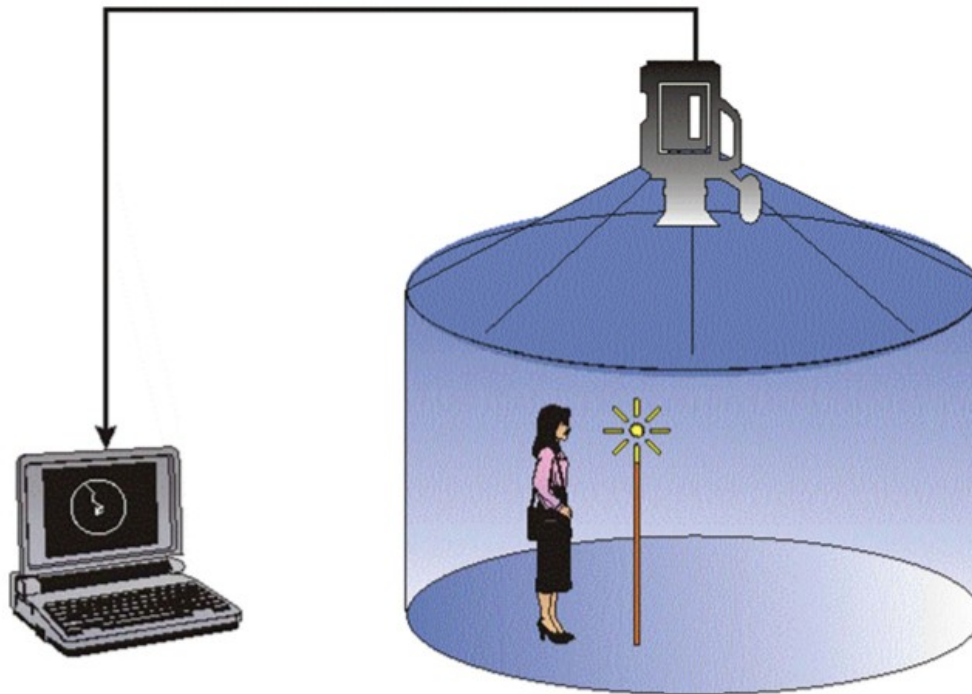


Fig. 8: Blue velvet arena využívaná pro testování lidských variant behaviorálních úloh vyhýbání se místu a Morrisova vodního bludiště. Aréna se může otáčet a od okolí je oddělena neprůhlednou tmavou oponou. Trackovací systém snímá pohyb probanda a zvukem mu hlásí dosažení „ostrůvku“ (verze vodní bludiště) nebo vstup do zakázaného sektoru (AAPA, dvojitě vyhýbání apod.)

Závěr

Schopnost prostorové orientace je nezbytná pro každého pohybujícího se tvora. Pro orientaci v prostředí je využíváno různých navigačních strategií, které jsou podle potřeby střídány nebo se navzájem se doplňují. Experimentálně lze tyto strategie oddělit a zkoumat jejich jednotlivé složky. Spolu s nimi jsou studovány buněčné koreláty paměti, tedy především místové buňky, buňky směru hlavy a mřížkové buňky. Ke studiu jsou využívány behaviorální úlohy, které jsou buď upravené z původně stabilních (vodní bludiště, radiální bludiště), a nebo jde o úlohy vytvořené přímo pro studium navigace v dynamických prostředích (AAPA, úloha vyhýbání se nepříteli).

Prostorová paměť je, jakožto součást deklarativní paměti, závislá na hipokampu a je tedy narušena při jeho poškození. Dynamická prostředí kladou na kognici, respektive prostorovou navigaci, větší nároky a jsou tím pádem citlivější na jejich případná poškození. Tento fakt lze využít při hledání behaviorálních diagnostických metod využitelných v medicíně při testování pacientů s chorobami postihující kognitivní schopnost, tedy i schopnost prostorové navigace. Mezi slibné metody patří lidská verze AAPA nebo Morrisova vodního bludiště.

Využití dynamických prostředí otevírá nové možnosti zkoumání nejrůznějších aspektů prostorové paměti a umožňuje tak bližší poznání o funkci paměti jako celku.

Literární zdroje

Campbell, S., & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* , 29.6, 417 - 426.

Chen et al. (1994). Head-direction cells in the rat posterior cortex, I. anatomical distribution and behavioral modulation. *Experimental Brain Research* , 101.1, 8 - 23.

Cimadevilla, J. M., Kaminsky, Y., Fenton, A., & Bures, J. (2000). Passive and active place avoidance as a tool of spatial research in rats. *Journal of neuroscience methods* , 102.2, 155 - 164.

Blahna, K., Svoboda , J., Telensky, P., & Klement, D. (2011). Inertial stimuli generated by arena rotation are important for acquisition of the active place avoidance task. *Behavioural brain research* , 216.1, 207 - 213.

Blodgett, H. C. (1929). The effect of the introduction of reward upon the maze performance of rats. *University of California Publications in Psychology* , 113 - 134.

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* , 82.4, 239 - 259.

Bures et al. (1997). Dissociation of exteroceptive and idiothetic orientation cues: effect on hippocampal place cells and place navigation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* , 352.1360, 1515 - 1524.

Bures et al. (1997). Place cells and place navigation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* , 94.1, 343 - 350.

Bures, J., & Fenton, A. A. (2000). Neurophysiology of spatial cognition. *Physiology* , 15.5, 233-240.

Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* , 35.4, 625 - 641.

Dudchenko, P. A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* , 28.7, 699 - 709.

Escobar, M. L., & Derrick, B. (2007). Long-term potentiation and depression as putative mechanisms for memory formation. In B.-R. F., *Neural Plasticity and Memory: From Genes to Brain Imaging* (Vol. 15). Boca Raton: CRC Press.

- Fenton, A. A., Wesierska, M., Kaminsky, Y., & Bures, J. (1998). Both here and there: simultaneous expression of autonomous spatial memories in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95.19*, 11493 - 11498.
- Fyhn et al. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science Signaling*, *305.5688*, 1258 - 1264.
- Grace et al. (2005). Neurophysiological deficits associated with driving performance in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J. Int. Neuropsychiol. Soc*, 766 - 775.
- Hafting et al. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, *436.7052*, 801 - 806.
- Hamilton et al. (2007). How do room and apparatus cues control navigation in the Morris water task? Evidence for distinct contributions to a movement vector. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *33.2*, 100 - 114.
- Hamilton, D. A., & Sutherland, R. J. (1999). Blocking in human place learning: evidence from virtual navigation. *Psychobiology*, 453 - 461.
- Hodges, H. (1996). Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Cognitive Brain Research*, *3.3*, 167 - 181.
- Honea et al. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry*, *162.12*, 2233 - 2245.
- Hort et al. (2006). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*, 4042 - 4047.
- Jeffery, K. J. (1998). Learning of landmark stability and instability by hippocampal place cells. *Neuropharmacology*, *37.4*, 677 - 687.
- Knierim et al. (1995). Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *The Journal of Neuroscience*, *15.3*, 1648 - 1659.
- Knierim, J. J., & Rao, G. (2003). Distal landmarks and hippocampal place cells: effects of relative translation versus rotation. *Hippocampus*, *13.5*, 604 - 617.
- Laczó et al. (2010). Human analogue of the Morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, *7 (1-3)*, 148 - 152.
- McCormick, D. A., & Contreras, D. (2001). On the cellular and network bases epileptic seizures. *Annual Review of Physiology*, *63.1*, 815 - 846.

- Maguire et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 97.8, 4398 - 4403.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. *Annual review of neuroscience* , 24.1, 897 - 931.
- Marozzi, E., & Jeffery, K. J. (2012). Place, space and memory cells. *Current biology* , 22.22, 939 - 942.
- Müller, M., & Wehner, R. (1988). Path integration in desert ants, *Cataglyphis fortis*. 85.14, 5287 - 5290.
- Moghaddam, M., & Bures, J. (1997). Rotation of water in the Morris water maze interferes with path integration mechanisms of place navigation. *Neurobiology of Learning and Memory* , 68, 239 - 251.
- Morris et al. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* , 297.5868, 681 - 683.
- Morris, R. G. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation* , 12.2, 239 - 260.
- Muller, R. (1996). A quarter of a century of place cells. *Neuron* , 17.5, 979 - 990.
- Muller, R. U., & Kubie, J. L. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *The Journal of Neuroscience* , 7.7, 1951 - 1968.
- O'Keefe, J., & Conway, D. (1978). Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp. Brain Res.* , 31, 573 - 590.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* , 171 - 175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Oxford University Press.
- O'Keefe, J., & Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental Brain Research* , 68.1, 1 - 27.
- O'Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J., & Maguire, E. A. (1998). Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* , 353.1373, 1333 - 1340.

Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2.2, 97 - 116.

Petrásek et al. (2009). Navigační úloha aktivního alotetického vyhýbání se místu (AAPA): užitečná metoda pro hodnocení prostorové kognice a chování laboratorních zvířat. *Psychiatrie*, 13.4, 195 - 200.

Ranck Jr., J. B. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats, Part I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Experimental neurology*, 462 - 531.

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20.1, 11 - 21.

Shapiro, M. L., Tanila, H., & Eichenbaum, H. (1997). Cues that hippocampal place cells encode: dynamic and hierarchical representation of local and distal stimuli. *Hippocampus*, 7.6, 624 - 642.

Simons, D. J., & Wang, R. F. (1998). Perceiving real-world viewpoint changes. *Psychological science*, 9.4, 315 - 320.

Squire, L. R. (1986). Mechanisms of Memory. *Science*, 232.4758, 1612 - 1619.

Stuchlik, A., Fenton, A. A., & Bures, J. (2001). Substratal idiothetic navigation of rats is impaired by removal of devaluation of extramaze and intramaze cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98.6, 3537-3542.

Stuchlík, A. (2003). Prostor a prostorová orientace. *Čs. Fyziol.*, 22 - 33.

Taube, J. S. (1998). Head direction cells and the neurophysiological basis for a sense of direction. *Progress in Neurobiology*, 55.3, 225 - 256.

Taube, J. S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of Neuroscience*, 15.1, 70 - 86.

Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck Jr, J. B. (1990b). Head-Direction Cells Recorded from the Postsubiculum in Freely Moving Rats. II. Effects of Environmental Manipulations. *The Journal of Neuroscience*, 10.2, 436 - 447.

Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck Jr., J. B. (1990a). Head-Direction Cells Recorded From the Postsubiculum in Freely Moving Rats. I. Description and Quantitative Analysis. *The Journal of Neuroscience*, 10.2, 420 - 435.

Telensky et al. (2010). Functional inactivation of the rat hippocampus disrupts avoidance of a moving object. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108.13, 1 - 5.

Telensky et al. (2009). Enemy avoidance task: A novel behavioral paradigm for assessing spatial avoidance of a moving subject. *Journal of Neuroscience Methods*, 180.1, 29 - 33.

Tolman, E. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, 55, 189 - 208.

Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*, 1.2, 848 - 858.

Wesierska et al. (2005). Beyond memory, navigation, and inhibition: behavioral evidence for hippocampus-dependent cognitive coordination in the rat. *The Journal of Neuroscience*, 25.9, 2413 - 2419.

Witter, M. P., & Moser, E. I. (2006). Spatial representation and the architecture of entorhinal cortex. *Trends in Neuroscience*, 29.12, 671 - 678.

sekundární citace

Leonhard et al. (1996). Head direction cells recorded from the lateral mamillary nuclei in rats. *Society for Neuroscience Abstracts*, 17.

Mittelstaedt, M-L., Mittelstaedt, H. (1980). Homing by path integration in a mammal. *Naturwissenschaften*, 67.11, 566 - 567

O'Keefe, J. (1979). A review of the hippocampal place cells. *Prog. Neurobiol.*, 13.4, 419 - 439.

Tolman et al. (1946). Studies in spatial learning: Orientation and the short-cut. *Journal of experimental psychology*, 36, 13 - 24.

Wiener et al. (1993). Forebrain structures mediating the vestibular contributions during navigation. *Multisensory control of movement*, 1, 427 - 456.

poster

Vlcek K., Laczo J., Blahna K., Hort J., Kalina M., Vajnerova O. & Bures J. (2006): Impairment navigation in two dissociated spatial reference frames in different stages of Alzheimer's disease. *FENS Forum Abstracts*, 3; abstract A162.20