

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Katedra Fyziologie



Bc. Šárka Okruhlicová

**Existence alternativních strategií a vliv habituace při řešení
úlohy aktivního vyhýbání se místu**

Existence of alternative strategies and effect of habituation in the
solution of the Place Avoidance Task

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Mgr. Daniel Klement, Ph.D.

Praha 2014

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. Práce byla vyhodnocena pod vedením MUDr. Danielelem Klementem, Ph.d.

V Praze dne 14.8.2014

Podpis

Poděkování:

Touto cestou bych velmi ráda poděkovala svému školiteli MUDr. Danielu Klementovi, Ph.D. za čas, který mi věnoval a odbornou pomoc při sepisování této práce. Rovněž bych ráda poděkovala své rodině za podporu a umožnění studia na vysoké škole.

Abstrakt

Úloha aktivního vyhýbání se místa (AAPA) se běžně používá pro studium kognitivních schopností, jejíž narušení se pozoruje u schizofrenních pacientů. Při úloze vznikají dva různé referenční rámce. Zvíře musí rozlišit, který z těchto referenčních rámců je relevantní a který irelevantní pro řešení úlohy. Tato schopnost se nazývá kognitivní koordinace. Je prokázáno, že proces kognitivní koordinace je narušen u schizofrenních jedinců, což se projevuje například ve Stroopově testu. Schizofrenii podobné chování lze navodit nekompetitivním antagonistou NMDA receptorů dizocipinem (MK-801).

Cílem této práce bylo studium existence alternativních strategií a vlivu odlišné habituace na výkon laboratorních potkanů v úloze AAPA. Dále jsme studovali vlivu látky MK-801 v dávce 0,15mg/kg na kognitivní koordinaci v této úloze.

Zjistili jsme, že potkani jsou schopni se po pretréninku naučit řešit úlohu AAPA i bez distálních navigačních bodů, pomocí relativně efektivní alternativní strategie. V této alternativní strategii se uplatňuje idiothetická navigace. Výkon potkanů v úloze AAPA je ovlivněn odlišnými podmínkami při habituaci. Vliv MK-801 v dávce 0,15mg/kg na kognitivní schopnosti jsme neprokázali, ale zjistili jsme vliv této látky na zvýšení lokomoce.

Klíčová slova: prostorové chování, schizofrenie, kognitivní koordinace, AAPA, dizocilpin (MK-801)

Abstract

Active allothetic avoidance task (AAPA) could be a useful tool to study cognitive deficit of schizophrenia. In this task two different reference frames are created. The subject should distinguish which oriental frame is relevant for navigation and is proper for the solution of the task. This ability is called cognitive coordination. It is proved that the process of cognitive coordination is impaired in schizophrenic individuals, which comes to light in a Stroop test. Schizophrenia-like behavior can be modelled on the rats by a non-competitive NMDA receptor antagonist dizocipine (MK-801).

The aim of these thesis was to study the existence of alternative strategies and the influence of different habituation on the performance of rats within AAPA. Furthermore, we have been studying the influence of MK-801 at a dose of 0.15mg / kg on the cognitive coordination in this task.

We have found that the rats are able to learn AAPA task after pre-training without distal orientation cues, using relatively efficient alternative strategies. In these alternative strategies the idiothetic navigation is applied. The performance of rats in AAPA task is influenced by different conditions during habituation. We have proved that MK-801 at this dosage has no effect on cognitive performance of the rats in AAPA task, but we have found the effect of MK-801 on the increase of locomotion.

Keywords: spatial behavior, schizophrenia, cognitive coordination, AAPA, dizocilpine (MK-801)

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	4
Obsah.....	5
Seznam zkratek.....	8
1. Úvod.....	10
2. Prostorové chování a orientace v prostoru.....	11
2.1. Typy navigačních strategií.....	11
2.1.1. Kognitivní mapa.....	12
2.1.2. Allothetická (alocentrická) navigace.....	13
2.1.3. Idiothetická (idiocentrická) navigace.....	13
2.1.3.1. Integrace dráhy.....	14
2.2. Neurofyziologický substrát prostorové paměti.....	15
2.2.1. Hipokampus.....	15
2.2.1.1. Dlouhodobá potenciace	18
2.2.1.2. Místové buňky (place cells).....	19
2.2.2. Mediální entorhinální kůra.....	21
2.2.2.1. Mřížkové neurony (grid cells).....	22
2.2.2.2. Neurony směru hlavy (head direction cells).....	24
2.2.2.3. Konjunktivní neurony.....	24
2.2.2.4. Hraniční buňky (border cells).....	25
2.3. Experimentální metody používané pro studium prostorového chování.....	26
2.3.1. T-bludiště a Y-bludiště.....	26
2.3.2. Radiální bludiště.....	27
2.3.3. Morrisovo vodní bludiště (MWM).....	27
2.3.4. Úloha vyhýbání se místu	29
3. Schizofrenie.....	31
3.1. Teorie vzniku schizofrenie.....	32
3.1.1. Dopaminová hypotéza.....	32
3.1.2. Serotonergní hypotéza.....	32
3.1.3. GABAergní hypotéza.....	33
3.1.4. Glutamátergní hypotéza.....	33
3.1.4.1. NMDA receptory a schizofrenie.....	34
3.2. Animální modely schizofrenii podobného chování.....	35

3.2.1. Farmakologické animální modely schizofrenie.....	36
3.2.1.1. Glutamátergní animální modely schizofrenie.....	37
3.2.1.1.1. Akutní podání antagonistů NMDA recetrorů.....	38
3.2.1.1.2. Chronické podávání antagonistů NMDA receptorů.....	39
3.2.1.1.3. Dizocilpin (MK-801).....	40
3.3. Kognitivní deficit u schizofrenních pacientů.....	42
3.3.1. Kognitivní deficit u animálních modelů.....	44
4. Kognitivní koordinace.....	45
4.1. Testování kognitivní koordinace na animálním modelu schizofrenie.....	47
5. Cíle práce.....	49
6. Materiál a metody.....	50
6.1. Experimentální zvířata.....	50
6.2. Farmaka použítá během experimentu.....	50
6.3. Aparatura.....	50
6.4. Úloha AAPA.....	51
6.5. Manipulace se zvířaty.....	52
6.5.1. Aklimatizace a „handling“.....	52
6.5.2. Habituaace na aréně.....	52
6.5.3. Trénink.....	52
6.6. Metodické postupy.....	53
6.6.1. Experiment 1: Schopnost potkanů řešit aktivní vyhýbání se místu bez distálních orientačních bodů.....	53
6.1.1.1. Behaviorální trénik.....	53
6.1.1.2. Testovací sezení.....	54
6.1.1.3. Statistika a analýza dat.....	55
6.6.2. Experiment 2: Vliv habituace a vliv aplikace MK-801 v dávce 0,15mg/kg na výkon potkanů v laboratorní úloze AAPA.....	56
6.6.2.1. Habituaace a behaviorální trénink.....	56
6.6.2.2. Statistika a analýza dat.....	57
7. Výsledky.....	58
7.1. Experiment 1: Schopnost potkanů řešit aktivní vyhýbání se místu bez distálních orientačních bodů.....	58
7.2. Experiment 2: Vliv habituace a vliv aplikace MK-801 v dávce 0,15mg/kg na výkon potkanů v laboratorní úloze AAPA.....	64

8. Diskuze.....	72
8.1. Experiment 1: Schopnost potkanů řešit aktivní vyhýbání se místu bez distálních orientačních bodů.....	72
8.2. Experiment 2: Vliv habituace a vliv aplikace MK-801 v dávce 0,15mg/kg na výkon potkanů v laboratorní úloze AAPA.....	73
9. Závěr.....	76
10. Seznam použité literatury.....	77

Seznam zkratek

- 5-HT – serotoninový receptor
AAPA – aktivní alothetické vyhýbání se místu
AMPA - α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-4-propionová kyselina
BC – hraniční buňky
BST – lůžkové jádro stria terminalis
CA – cornu ammonis
CaMKII – kalmodulin proteinkynáza II
cAMP - Cyklický adenosinmonofosfát
CNS – centrální nervová soustava
D1 – dopaminový receptor typu 1
D2 – dopaminový receptor typu 2
DAT – dopaminový transportér
DG – gyrus dentatus
EC – entorhinální kortex
ErbB – receptor epidermálního růstového faktoru
ERK – extracelulární regulační kináza
GABA – kyselina gama-aminomáselná
GAD – glutamát dekarboxyláza
GluR – glutamátový receptor
HDC – neurony směru hlavy
HPA – hypothalamo-hypofyzární osa
LEC – laterální entorhinální kortex
LI – latentní inhibice
LTD – dlouhodobá deprese
LTP – dlouhodobá potenciace
MEC – mediální entorhinální kortex
MK-801 - dizocilpin
mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina
MWM – Morrisovo vodní bludiště
NMDA – N-methyl-D-aspartátový receptor
PC – místní buňky
PCP - fencyklidin
PFC – prefrontální kortex
PKA – proteinkynáza A
PKC – proteinkynáza C
PP – perforující dráha

SAPAP – synaptické a postsynaptické proteiny

TTX - tetrodotoxin

WCST – Wiskonsinský test třídění karet

1. Úvod

Prostorové chování u zvířat je považována za projev vyšších kognitivních funkcí člověka. Využívá se ke studiu v řadě vědeckých odvětví. Deficit prostorové orientace lze pozorovat u některých neuropsychiatrických onemocnění.

Ke studium prostorového chování se používají různé behaviorální úlohy. Jednou z často používanou úlohou pro studium kognitivního deficitu je úloha aktivního vyhýbání místu (AAPA). Tato úloha má schopnost vytvářet dvě odlišné reprezentace prostoru a pro její úspěšné zvládnutí musí zvíře správně určit jaké podněty jsou pro řešení úlohy relevantní. Toho se využívá ke studiu kognitivní koordinace, schopnosti rozdělovat podněty do podskupin podle kontextu. Tato schopnost je narušena u jedinců trpících schizofrenií.

Z hlediska vzniku schizofrenie existuje několik hypotéz. Pozornost je zejména věnována roli glutamatergnímu systému, zvláště protože jeho ovlivnění má dopad i na ostatní neurotransmitterové systémy, které se také mohou uplatňovat u symptomů tohoto onemocnění. Bylo pozorováno, že nekompetitivní antagonisté glutamatergních NMDA receptorů mají schopnost vyvolat u zdravých jedinců schizofrenii podobné chování.

Studium tohoto onemocnění umožňují mimo jiné farmakologické animální modely. Aplikací NMDA antagonistů, je možné u experimentálních zvířat navodit deficity chování, které jsou do jisté míry považovány za analogii příznakům vyskytujících se u schizofrenie. V současné době se považuje za za jeden z hlavních symptomů, které negativně ovlivňují život pacientů, kognitivní deficit. Při modelování založeném na glutamatergní teorii se využívá především fenicyklidin (PCP) a dizocilpin (MK-801).

Tato práce byla soustředěna především na úlohu AAPA. Zaměřila jsem se na studium alternativních strategií, které nezávisí na použití distálních orientačních bodů při řešení této úlohy. Dalším zaměřením práce bylo zjistit zda mohou mít odlišné podmínky při habituaci a podání látky MK-801 během habituace vliv na výkon laboratorních potkanů v následném tréninku.

2. Prostorové chování a orientace v prostoru

V minulém století pod vlivem behaviorismu vědci předpokládali, že veškeré chování, včetně navigace, je možné vysvětlit pomocí vztahu podnět-reakce a chování potkanů v bludišti tedy závisí na těchto jednoduchých spojích v mozku. Domnívali se, že učení spočívá v posílení některých těchto spojů a oslabení ostatních. Podle tohoto konceptu zvíře reaguje pouze na řadu vnějších smyslových stimulů (obrazy, zvuky, vůně, tlak) a vnitřních stimulů z viscera a kosterního svalstva .

Ve 40. letech 19. století Tolman přišel s ideou, že zvířata jsou schopna vytvářet si reprezentaci prostředí v mozku a orientovat se podle ní. Tuto reprezentaci nazval „kognitivní mapa“ (Tolman, 1948).

Na tvorbě kognitivní mapy se podílí řada neuronálních okruhů a neuropřenašečových systémů. Tyto reprezentace jsou velmi komplexní a obsahují vztahy mezi objekty, jako jsou směry a vzdálenost (Jeffery, 2003; Gallistel, 1990). Došlo k objevu významné role hipokampu v reprezentaci prostoru (O'Keefe and Nadel, 1978) a objevu hipokampálních „place cells“ (místových neuronů) (O'Keefe and Dostrovsky, 1971).

Velký zájem ze strany vědců o výzkum prostorového chování je mimo jiné proto, že se orientace vyvinula před dávnou dobou a může proto sloužit jako prototyp pro mnohem komplexnější chování a dá se celkem snadno behaviorálně testovat (Jeffery, 2003). U některých neuropsychiatrických onemocnění byl jako jeden z příznaků zpozorován deficit prostorové orientace a její zkoumání je tedy přínosné nejen pro behaviorální výzkum, ale i z medicínského hlediska.

2.1. Typy navigačních strategií

Organismy využívají celou řadu navigačních strategií podle konkrétní situace a okolností. Členění těchto strategií se liší podle různého pohledu ze strany vědců.

Navigace, na základě geografického měřítka, se může členit na geografickou a topografickou. Geografickou navigaci využívají zvířata migrující na velké vzdálenosti. Při své cestě využívají k orientaci geografická vodítka, jako je poloha Slunce, Měsíce, hvězd, polarita světla, geomagnetické pole Země a další (Lohmann and Lohmann, 1996; Emlen, 1967). Topografická orientace se uplatňuje v rámci zvířeti vlastního habitatu nebo v rámci bludiště při experimentu. Zde se orientuje podle navigačních bodů a informací o vlastní pozici v prostoru. Z experimentálního hlediska je tedy důležitá orientace topografická. Ta

se dá dále členit na navigaci k přímo viditelným cílům a navigaci ke skrytým cílům (Stuchlík, 2003).

Jiné dělení, které je také závislé na přítomnosti viditelných nebo neviditelných cílů, je dělení na strategie označované jako navigace trasou a navigace pomocí mapy. Při navigaci pomocí mapy je využíván soubor orientačních bodů, který definuje prostor a pomocí něhož si zvíře plánuje cestu. Zatímco navigace trasou je řetězec orientačních bodů použitých jako „majáky“, podle kterých se zvíře orientuje (O'Keefe and Nadel, 1978). Rozdělení prostorového chování na navigaci mapou a trasou poukázalo na základní odlišnosti v prostorovém chování mezi egocentrickým a allocentrickým způsobem navigace (Jeffery, 2003). Je to dělení podle typu orientačních bodů. Orientace vztažená k vnějším orientačním

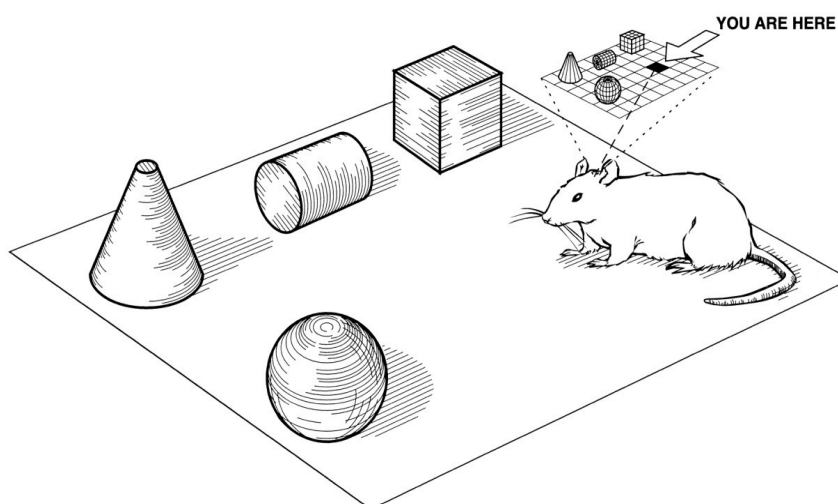
bodům; allocentrická, a orientace podle vnitřních orientačních bodů; egocentrická. Za normálních okolností jsou oba typy využívány současně, což zvyšuje přesnost a spolehlivost orientace (Bureš et al., 1997).

Často bývá dělení orientace na egocentrickou a allocentrickou zaměňováno s dělením na idiotetickou a allothetickou formu orientace. Potom je allocentrická (stejně jako allothetická) orientace chápána jako orientace, při níž je využíváno vnějších podnětů. Orientace egocentrická (idiotetická) je řízena podněty, které vycházejí z vnitřního prostředí subjektu (Moghaddam and Bureš, 1996).

2.1.1. Kognitivní mapa

S hypotézou tvorby kognitivních map přišel v roce 1948 Edward Tolman, kdy publikoval experimenty podporující tuto hypotézu a zpochybňující model podnět-odpověď uznávaný behavioristy. Při svých experimentech pozoroval, že potkani jsou schopni dosáhnout cíle za pomoci zkratek. Aby toho byli schopni, museli pochopit prostorové vztahy mezi objekty v okolním prostředí. Příchozí stimuly zvířata zpracovávají do kognitivní orientační mapy prostředí. Je to tato mapa, zahrnující trasy a environmentální vztahy, která určuje jaké odpovědi, jestli vůbec nějaké, zvíře nakonec podnikne. Kognitivní mapa nezahrnuje pouze jednu cestu vedoucí k cíli, ale prezentuje komplexně širší okolí, takže zvíře je schopno si poradit i když je cesta, kterou používalo zablokována a dostat se k cíli po jiné trase (Tolman, 1948; Jacobs, 2003).

Kognitivní mapa je přesná reprezentace okolí, zahrnuje veškeré orientační body, vzdálenosti mezi nimi a úhly, které mezi sebou svírají. V reprezentaci je zahrnuta i poloha zvířete (obr. 1; Eichenbaum et al., 1999). Pro tvorbu mapy jsou využity jen takové orientační body, které zvíře vnímá jako stabilní (Knierim et al., 1995). Navigace pomocí kognitivní mapy umožňuje zvířeti orientovat se i v neznámé oblasti prostředí, hledat nové cesty a zkratky, umožňuje mu také reagovat na měnící se podmínky při experimentech v bludišti (O'Keefe & Nadel, 1978).



Obr. 1: Kognitivní mapa, sloužící k prostorové orientaci (převzato z Eichenbaum et al., 1999).

Pro vznik kognitivních map je potřeba aktivní průzkum prostředí, osvojení si rozmístění a vztahů mezi předměty v prostoru (O'Keefe and Nadel, 1978). Je zapotřebí poměrně dlouhá doba k vytvoření kognitivních map, ale po jejím vzniku dlouho dobu přetrvávají v paměti. Základem pro tvorbu mapy jsou vizuální a akustické vjemy. Proces tvorby je intelektuálně náročnější než při modelu podnět-odpověď (Tolman, 1948).

Teorie kognitivních map nebyla ze začátku kladně přijímána a byla kritizována zejména pro nedostatek neurálních mechanismů, které by vnitřní reprezentaci prostředí vytvářely. O'Keefe a Dostrovsky však objevem neuronů vykazujících místně specifickou aktivitu tuto teorii potvrdili (O'Keefe and Dostrovsky, 1971).

2.1.2. Allothetická (allocentrická) navigace

Allocentrická orientace je nezávislá na pozici jedince, ale využívá prostor ve formě mapy, která obsahuje důležité body v prostředí (orientační značky) (Bureš et al., 1997). Allotheticky řízená lokomoce je založená na lokalizaci specifické informace viditelných nebo jinak vnímaných orientačních bodů je obvykle popsána pomocí Kartézského souřadnicového systému prozkoumaného prostředí. Zdrojem allothetické informace jsou exteroceptivní (vizuální, taktilní, olfaktorické) vjemy. V experimentálních studiích je pohyb zvířete vynesena vzhledem k obrysům laboratoře (referenční rámec místnosti) (Gallistel, 1990). Allotheze je schopná generovat trajektorie v rámci většího prostoru (Bureš, Fenton et al., 1997). Pomocí allothetické navigace je zvíře schopno vytvářet zkratky nebo obkľiky v případě, že narazí na překážku (Jeffery, 2003). Pro navigaci pomocí distálních orientačních bodů je klíčový hipokampus (Wesierska et al., 2005).

2.1.3. Idiothetická (egocentrická) navigace

Termín idiothetický byl zaveden, jako pojem vyhodnocování pohybu těla vzhledem k zemi a hodnocení síly, odpovídající pohybu vyvolanému lineárním a rotačním zrychlením, které je měřeno otolity a semicirkulárními kanálky (Mittelstaedt and Glasauer, 1991). Informace využívaná při idiothetické orientaci vzniká během lokomoce zvířete (aktivní i pasivní) (Mittelstaedt and Mittelstaedt, 1980). Idiothetická navigace závisí na signálech především z proprioreceptorů a vestibulárního aparátu (Bureš and Fenton, 2000). Mohou sem však také patřit externí informace přímo závislé na pohybu (optický, hmatový tok) (Fenton et al., 1998). Při tomto typu navigace zvíře nepotřebuje znát prostorové vztahy mezi objekty.

Podle zdroje informací se idiotheze dělí na substrátovou a inerciální (Stuchlík, 2003). Substrátová idiotheze zpracovává informace přicházející z proprioreceptorů ve svalech a šlachách a kloubních receptorů. Podává zvířeti informaci o jeho pohybu vzhledem k podkladu. Inerciální idiotheze zpracovává informace o úhlovém a lineárním zrychlení hlavy (Stepankova et al., 2003). Umožňuje zvířeti vnímat pasivní pohyb (Bureš and Fenton, 2000).

Idiothetická orientace při absenci exteroceptivní prostorové informace není založena na poloze, ale

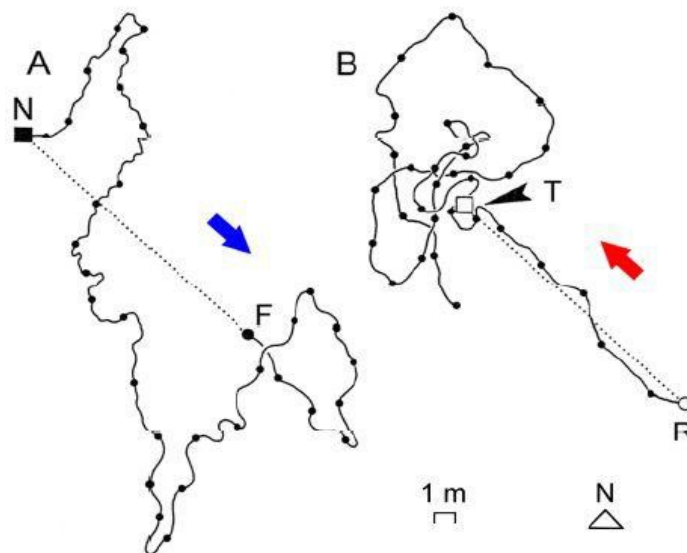
na trase. Idiotheticky řízená lokomoce je registrována podle výchozího bodu a počátečním směru dráhy, v takzvaném idiothetickém rámci. V laboratorních podmínkách se poloha zaznamenává v rámci arény (referenční rámeček arény) (Gallistel, 1990).

Jelikož je ideothetická navigace relativně nezávislá na externích orientačních bodech, může jí subjekt využívat v momentu, kdy je jeho vnímání okolního prostoru nějakým způsobem omezeno (tma, nepřítomnost relevantních podnětů) nebo když nemá dostatek času (únik predátorovi). Nevýhodou tohoto způsobu orientace je, že lze využívat jen ve známém prostředí (Bureš, Fenton et al, 1997).

2.1.3.1. Integrace dráhy

Integrace dráhy označuje strategii organizování a plánování pohybu na základě idiothetické navigace, ale může využívat i informace alothetické pro upravení idiothetické orientace (Gallistel, 1990). Při využití této orientace je zapotřebí tří složek: vnitřní reprezentace polohy jedince v prostoru, zaznamenávání rychlosti a směru pohybu a neustálé zaznamenávání polohy jedince během pohybu (Samsonovich and McNaughton, 1997). Pomocí těchto informací se vytráří tzv. „homing vector“. Zvíře je pak schopno se pomocí tohoto vektoru vrátit z jakéhokoliv místa zpátky do výchozího bodu (obr.2; Stuchlík, 2003). Tento způsob navigace je výhodný, protože nepotřebuje žádné orientační body. Ale protože čistě idiothetická navigace se vztahuje k libovolnému ne vždy však dobře patrnému počátečnímu bodu, je náchylná k hromadění chyb v odhadu vzdálenosti a směru jednotlivých částí dráhy, v závislosti na délce dráhy, kterou zvíře urazí (Gallistel, 1990; Etienne et al., 1996; Witter and Moser, 2006). Tyto chyby mohou být opraveny porovnáním současné pozice vzhledem k stabilním landmarkům v alocentrickém prostoru, proto proces integrace dráhy nelze považovat pouze za záležitost idiothetickou (Fenton, Wesierska, Kaminsky and Bureš, 1998). Proces korekce se nazývá „taking a fix“. Jakmile dojde k opravě orientace může pokračovat bez exterocepce dokud nedojde k další opravě (Stuchlík, 2003).

Od objevu mřížkových buněk v enthorinální kůře, díky nimž dokáže subjekt získat informace o své poloze v prostoru, je tato mozková struktura považována za klíčovou v integraci dráhy (Burak and Fiete, 2009).



Obr. 2: Příklad integrace dráhy u mravence (převzato a upraveno, Ronacher, 2008)

Mravenec se vydá z hnízda (bod N), v bodě F nalezne potravu a je připraven vydat se zpět, je ale experimentátorem přemístěn do bodu R. Protože mravenec využívá integrace dráhy a né kognitivní mapy, vydá se přímým směrem tam, kde by mělo hnízdo být, kdyby nebyl přemístěn. Bod T přesně odpovídá směrově i vzdálenostně bodu N.

2.2. Neurofyzilogický substrát prostorové paměti

Experimentálně bylo potvrzeno, že hipokampus a jeho přilehlé oblasti (hipokampální formace) jsou s největší pravděpodobností klíčové při tvorbě kognitivních map. Tato část mozku je tedy považována za neurální podklad prostorové orientace. Tento tzv. navigační systém je také popisován a členěn jako entorhino-hipokampální systém (Moser et al., 2008) a systém jader obsahující neurony směru hlavy (head direction cells, HDC; Taube, 2007).

Entorhino-hipokampální systém je anatomicky tvořen hipokampální a parahipokampální formací (Witter and Amaral, 2004). Parahipokampální formaci tvoří entorhinální, postrhinální a perirhinální kůra. Hipokampální formaci tvoří gyrus dentatus, vlastní hipokampus a subikulum.

2.2.1. Hipokampus

Hipokampus je párová struktura umístěná ve spánkovém laloku koncového mozku. Je tvořen převážně pyraminálními buňkami a interneurony. Hipokampus patří k alokortexu, je uspořádán do tří vrstev.

Hipokampus je rozdělen na dvě oblasti: gyrus dentatus (DG) a cornu Ammonis (CA), který je dále rozdělen do oblastí CA1 až CA3. CA1 oblast pokračuje za subikulem, které navazuje na entorhinální kůru přes parasubikulum a presubikulum, přechází v CA2 a v nejventrálnější CA3 oblasti se Ammonův roh stáčí nahoru a přechází v gyrus dentatus (obr. 3).

Gyrus dentatus je tvořen granulárními buňkami, které vytváří mechová vlákna (mossy fibers) a

interneurony, tzv. košíčkovými buňkami (basket cells). Mechová vlákna spojují gyrus dentatus s CA3.

Cornu Ammonis je tvořen pyramidálními buňkami. Vzhledem k odlišným vlastnostem pyramidových buněk uvnitř hipokampu je struktura cornu Ammonis heterogenní (Duvernoy, 2005). Tento typ neuronů je bohatě větvený. Nejvíce větvené buňky obsahuje oblast CA3, která přijímá signály z mechových vláken gyru dentatu. Oblast CA3 odpovídá záhybu cornu Ammonis. V oblasti CA1 jsou menší a s CA3 oblastí jsou propojeny Schafferovými kolaterálami. Axony pyramidálních buněk oblasti CA3 směřují do fimbrie nebo subicula. Jsou zde i inhibiční košíkové buňky. Oblast CA1 vychází ze subicula, vedle něhož se nachází a je největší z oblastí CA. Pyramidové buňky jsou zde rozptýlené a spíše menší. Stratum pyramidale v CA1 je u lidí větší než u potkanů. U nich se jedná o mnohem užší a hustší strukturu.

Korové vstupy vedou do hipokampu přes entorhinální kůru. Její mediální část tvoří dynamickou neurální síť, která přijímá zprostředkované i přímé aferentní informace nutné pro kontinuální aktualizaci reprezentací prostoru (Witter and Moser, 2006). Dále hipokampus získává informace i z perirhinální a postrhinální kůry a také z retrosplenální kůry (Burwell et al. 1995). Aferentní dráhy směřují z mediálního septa do hipokampu přes formix. Entorhinální kůra projikuje primárně do gyru dentatu, ale i do všech oblastí hipokampu.

V gyru dentatu začíná vnitřní, jednosměrný trisynaptický okruh hipokampu: gyrus dentatus projikuje do CA3, CA3 do CA1 a CA1 projikuje do subicula (obr. 3). Subiculum pak projikuje zpět do entorhinální kůry, která je zpětně spojena s neokortexem. Buňky hipokampu přijímají vstupy z několika zdrojů: buňkami stejného sektoru, z jiného sektoru hipokampu, komisurou z protějšího hipokampu a z externích oblastí (entorhinální kůra, mediální septum, struktury mozkového kmene). Eferentní výstupy z hipokampu projikují do asociačních oblastí, do laterálních preoptických a thalamických oblastí, septa, corpora mammilaria, rostrálního středního mozku a do subicula a entorhinálního kortexu (O'Keefe and Nadel, 1978; Brodal, 2008).

Informace z parahipokampálního regionu jsou zpracovány v entorhinální kůře, která projikuje granulárními buňkami přes perforující dráhu (perforant path, PP) do DG. Z DG jdou informace přes mechová vlákna do pyramidálních buněk oblasti CA3, Schafferovými kolaterálami do CA1, dále do subicula a poté formixem dále do mozkové kůry (Brandon and Hanselmo, 2009).

Na synapsích hipokampu se vyskytují všechny neuropřenašeče, hlavní je ale glutamát. Inhibiční interneurony hipokampu jsou GABAergní. Minoritním ale důležitým neuropřenašečem je acetylcholin (Scoville and Milner, 1957).

U potkanů můžeme morfologicky a funkčně rozdělit hipokampus na dorzální a ventrální část. Dorzální část je zodpovědná za kognitivní funkce a ventrální část hraje roli při zpracovávání emocí a stresových situací (Fanselow and Dang, 2010). Cytotoxické léze dorzálního hipokampu u hlodavců vedou k narušení prostorové orientace ale neovlivňují úzkost. Naopak léze ventrální části snižují stupeň úzkosti (Barkus et al., 2010). Hipokampus se tedy podílí jak na zpracování informací souvisejících se kognicí, tak hraje i důležitou roli v regulaci emocí.

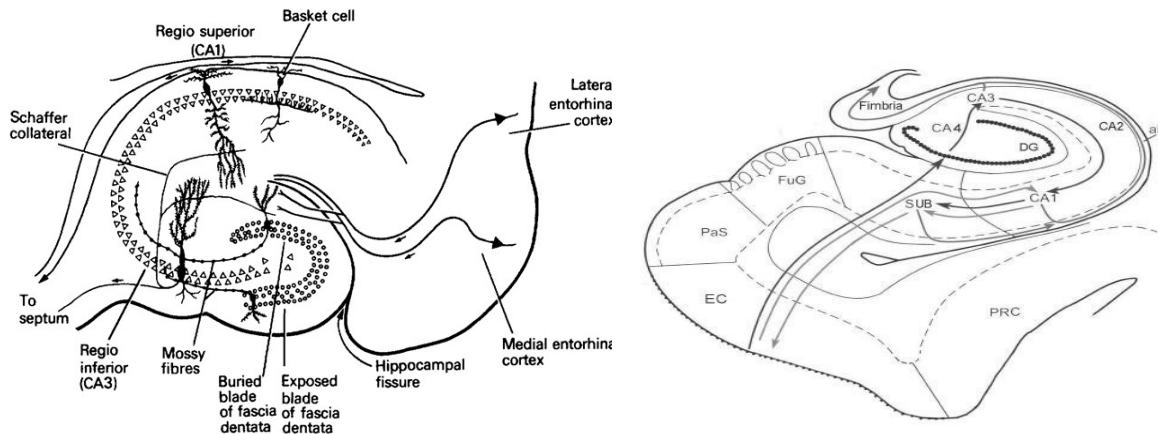
Pro zpracování a kontrolu emocí je důležitý Papezův okruh, který je hlavním vnějším zapojením

hipokampu. Papezův okruh zahrnuje hypothalamus, hipokampus, corpora mamillaria, přední thalamická jádra, gyrus cinguli, septum, amygdalu a prefrontální kůru (PFC; Papez, 1937).

Ventrální část hipokampální oblasti CA1 a subikula jsou propojeny především s amygdalou, mediálním prefrontálním kortexem a jádry nucleus accumbens. Ventrální CA1 a subikulum je dále úzce propojeny s lůžkovým jádrem stria terminalis tzv. „bad nucleus of stria terminalis“ (BST). Jádra BST hrají klíčovou roli pro regulaci hypotalamo-hypofyzární osy (HPA) v reakci na psychologický stres. Tato struktura tak může být důležitá pro pochopení neuroendokrinní dysfunkce asociované s psychiatrickými poruchami (úzkost, deprese ; Fanselow and Dong, 2010).

U potkanů (Morris et al., 1982) i u lidí (Maguire et al., 2000) je reprezentace prostoru záležitostí hipokampu a okolních struktur. Na rozdíl od lidí hipokampus u potkanů zastává funkci nejen krátkodobé a střednědobé paměti, ale i dlouhodobé. Předpokládá se, že hipokampus u lidí i potkanů zastává stejnou funkci v různých kontextech. U potkanů je to hlavně v kontextu prostorové paměti, u lidí v kontextu deklarativní paměti. Možné ale je, že se funkce hipokampu u různých druhů výrazně liší (Kesner and Warthen, 2010).

Funkce hipokampu je dlouhou dobu studována z hlediska dlouhodobé potenciace (LTP), kde klíčovou roli hrají N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory. Tato funkce souvisí se schopnostmi jako je učení, paměť a prostorová orientace (Lynch, 2004).



Obr. 3: Schéma hipokampu

vlevo schématický diagram intrahipokampálního trisynaptického zapojení (převzato z O'Keefe & Nadel, 1978); vpravo perforující dráha: PRC – presubiculum, EC – entorhinální kortex,

PaS – parasubiculum, SUB – subiculum, DG – gyrus dentatus, CA – cornu Ammonis, alv – alveolus

(převzato z Campbell and 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.

2.2.1.1. Dlouhodobá potenciace

Dlouhodobá potenciace („long-term potentiation“; LTP) a dlouhodobá deprese („long-term depression“; LTD) jsou považovány za buněčný korelát učení a paměti. Zde hrají NMDA receptory klíčovou roli právě v mechanismech paměti a učení (Kessels et al., 2009). Prostřednictvím synapsí se do mozku dostává informace, je zde uchována a podle potřeby vyvolávána. Při prvním setkání s novou informací dojde k jejímu přenosu v konkrétním sledu přes řadu synapsí. Tyto synapse jsou v procesu zapamatování posilovány a je zlepšována jejich vodivost v rámci procesu dlouhodobé potenciace. Je to proces pozitivní zpětné vazby a umožňuje rychlejší průchod informací, když je znovu vyvolána. Pokud tyto synapse nejsou stimulovány, jsou zeslabovány. Tento proces se nazývá dlouhodobá deprese (Escobar and Derrick, 2007). LTD je tedy vyvolána opakovanou stimulací o nižší frekvenci, která má za následek zeslabení synaptického přenosu a při nichž dochází k aktivaci fosfatáz (Malenka and Bear, 2004; Zito and Scheuss, 2009). Tyto dva procesy působí v zásadě proti sobě a výsledkem je správný poměr vzniku a zániku synapsí. Poprvé byla LTP popsána na neuronech gyru dentatu u králíka, když po vysokofrekvenčním dráždění presynaptického neuronu došlo k dlouhodobému zvýšení synaptických odpovědí postsynaptického neuronu (Bliss and Lømo, 1973).

Smyslem dlouhodobé potenciace je prodloužení a zesílení působení signálu na konkrétní synapse. Rychlý a vysokofrekvenční sled impulsů na pyramidální neurony v hipokampu iniciuje dlouhotrvající zesílení synaptického přenosu. To je úzce spojeno s NMDA receptory. Aktivace postsynaptických NMDA receptorů zvyšuje hustotu AMPA receptorů v postsynaptické membráně a spouští tak dlouhodobou změnu v AMPA receptory zprostředkovaném synaptickém přenosu (Sharma et al., 2006).

Tento proces má za následek morfologické a biochemické změny na synapsích. Zvětší se počet a síla často používaných dendritických trnů a dojde k degradaci nevyužívaných. Do biochemických změn můžeme počítat například velikost vesikulů, množství neurotransmiteru obsažené ve váčcích a citlivost postsynaptické membrány k neurotransmiteru.

LTP může být rozdělena na dvě fáze; ranou fázi, ta je nezávislá na proteosyntéze, a pozdní fázi, během které probíhá genová exprese a proteosyntéza a zajišťují se tak trvalejší změny na synapsích (Escobar and Derrick, 2007). V pozdní fázi hraje důležitou roli extracelulárním signálem regulovaná kináza (ERK), ta je rovněž aktivována Ca^{2+} a vykazuje dlouhodobější činnost, kdy spouští aktivační kaskádu transkripčních faktorů a následnou proteosyntézu, která pozdní fázi LTP udržuje (Lynch, 2004). Synapse se mezi sebou liší v poměru zastoupení NMDA a AMPA glutamátových receptorů a v jejich podjednotkovém složení (Bloodgood and Sabatini, 2008). Když dojde k aktivaci NMDA receptoru na postsynaptické membráně, začne do buňky proudit vápník a spouští tak inzerci AMPA receptorů do membrány. Pokud stimuly ke vzniku LTP odezní, AMPA receptory jsou z membrány odstraněny. V souvislosti s LTP zvýšená extracelulární koncentrace Ca^{2+} vede k spouštění řady efektorových mechanismů; Ca^{2+} /kalmulin dependentní protein kinázu II (CaMKII), protein kinázu C (PKC) a protein kinázu A (PKA), které dále aktivují signalizační dráhy. Důležitá je zejména CaMKII, která se autofosforyluje a pak nezávisle na přítomnosti Ca^{2+} zůstává aktivní a její přetrvávající činnost vede k

fosforylaci AMPA receptorů. Tím je zvýšena jejich vodivost. Dále CaMKII zajišťuje zabudování AMPA receptorů z rezerv v cytosolu do membrány neuronu (Lynch, 2004). K dlouhodobému udržení LTP je zapotřebí především proteinkináza M-Zeta. Při její biochemické blokaci dochází k zapomenutí naučené prostorové informace u laboratorních potkanů (Pašťálková, 2006).

Jak bylo zmíněno v procesu LTP hrají klíčovou roli NMDA receptory, umožňují měnit odpověď podle vnějších vlivů, jak je tomu u učení a paměti. Nejvíce studovaná z tohoto hlediska je role hipokampu a role NMDA receptorů v synaptické plasticitě. Ta je chápána jako možnost měnit efektivitu synaptického přenosu mezi neurony v závislosti na vlastní aktivitě. Toto je považováno za zřejmý buněčný mechanismus učení a konsolidace paměťových stop (Zito and Scheuss, 2009).

Hipokampální LTP může být neuronálním podkladem pro hipokampově dependentní učení (Bliss, 1998; Cain, 1997). Přerušení LTP v hipokampu na receptorové nebo enzymatické úrovni znemožní prostorové učení. Transgenní myši, u nichž byl proveden knock-out genu pro podjednotku $\epsilon 1$ NMDA receptoru, vykazovaly poškození LTP a defekt v úloze MWM při skryté platformě a při řešení úlohy bez ostrůvku (Sakimura et al., 1995). Deficit při řešení úloh v MWM a poškozenou LTP vykazovali i myši, deficitní v α -calcium-calmodulin kinase II (enzym účastnící se regulace LTP; Silva et al., 1992) a myši s cílenou mutací cAMP-responsive element binding proteinu (CREB; Bourchuladze et al., 1994).

Přestože jsou NMDA receptory nezbytné pro správnou funkci CNS, jejich nadměrná aktivace vede k úbytku a poškození neuronů (mají excitotoxický efekt), projevující se v mnoha neurologických poruchách (Chen et al., 2006). Při excitotoxicitě dochází k aktivaci mnoha enzymů; fosfolipáz, endonukleáz a proteáz, čímž dochází k produkci volných radikálů, které narušují strukturu cytoskeletu, buněčných membrán a DNA. To vede k buněčné degradaci (Chen and Lipton, 2006). Výzkum hipokampálních NMDA receptorů se zabývá i jejich úlohou v afektivních poruchách jako je deprese a úzkost, protože se zdá že inhibice NMDA receptorů se projevuje anxiolytickými a antidepresivními účinky (Engin et al., 2009).

2.2.1.2. Místové buňky (place cells)

Místové buňky byly objeveny O'Keefem a kol. v roce 1971. Tyto buňky se nacházejí v hipokampu a jejich aktivita je úzce spojena s pozicí organismu v prostředí. Objev místových buněk byl hlavním argumentem pro podporu teorie kognitivní mapy (O'Keefe and Dostrovsky, 1971; Jeffery et al., 2004; Moser et al., 2008).

Místové buňky jsou pyramidální neurony oblastí CA1 a CA3. Tyto neurony vykazují místně specifickou aktivitu. Jednotlivé buňky vykazují aktivitu jen v okamžiku, kdy se zvíře dostane na konkrétní místo v prostředí – místní pole (place field)(viz obr. 4; O'Keefe and Dostrovsky, 1971; Jeffery, 1998). Každý neuron nebo skupina neuronů má své specifické místní pole, v němž je aktivní a generuje akční potenciály. Pokud zvíře toto pole opustí, dochází k útlumu aktivity těchto buněk a naopak se zvyšuje aktivita jiné skupiny neuronů (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). Místní pole pokrývají celé okolní prostředí. Nebyly ale nalezeny žádné topografické vztahy mezi umístěním místních polí daných neuronů

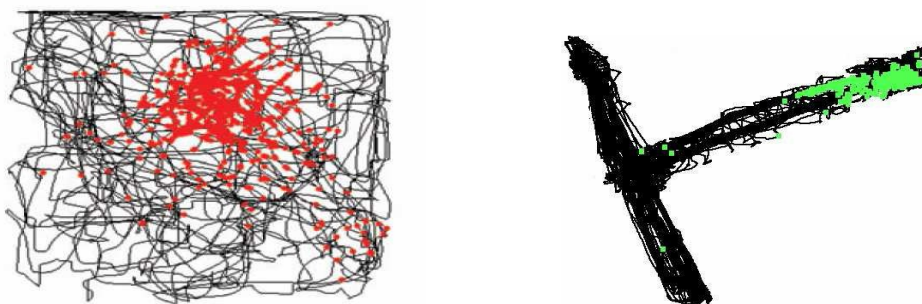
podle prostředí (O'Keefe and Conway, 1978). Sousední buňky mohou kódovat vzdálené body v určitém prostředí stejně dobře jako blízké body (O'Keefe, Burgess, Donnett, Jeffery, and Maguire, 1998). Místní neurony jsou schopny měnit svoji aktivitu při změně ve svém prostředí, dochází k tzv. přemapování (remapping) místních polí (obr. 5). Jedná se o změnu oblasti prostoru, ve kterém neurony vykazují maximální aktivitu. Tento jev může sloužit jako důkaz, že distribuce místních polí je závislá na vnějších orientačních bodech (Alvernhe et al., 2011). Změna prostředí nemusí být pouze topografická, ale stačí i změna vytyčeného úkolu (Bureš and Fenton, 2000).

Neuron má pro každé známé prostředí vytvořený specifický, jedinečný vzor receptivního pole, který už se nemění, pokud není s prostředím manipulováno. Tato vlastnost umožňuje jedné buňce kódovat více různých oblastí prostoru bez vzájemného ovlivnění (Muller, 1996).

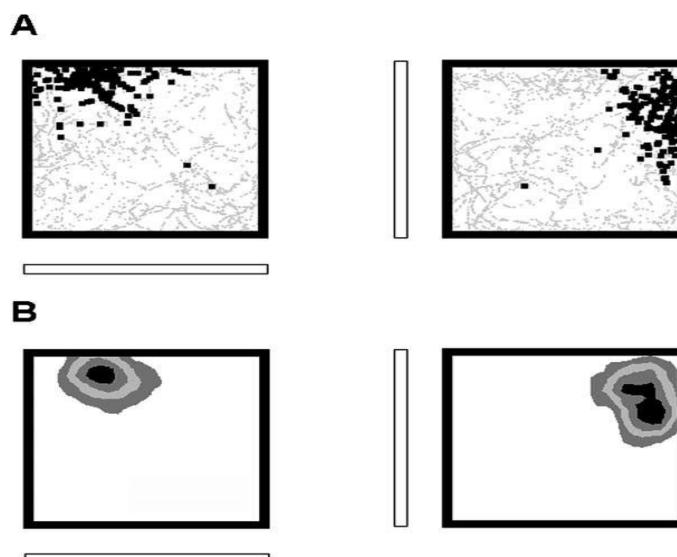
Také bylo zjištěno, že velikost place fields se zvětšuje ve směru z dorzální do ventrální oblasti hipokampu, což znamená, že buňky nacházející se v dorzální oblasti hipokampu mají menší místní pole než buňky umístěné ve ventrální části (Jung et al., 1994).

Mnoho prací zabývajících se PC uvádí, že PC jsou důležité pro doplnění vzorců (pattern completion), to znamená uplatnění znalosti experimentálního prostoru na prostor modifikovaný (O'Keefe and Conway, 1978). PC mají schopnost separace vzorců (pattern separation). Mohou kombinovat původní záznam prostředí s jinými paměťovými záznamy (Wood et al., 2000).

Místové neurony hipokampu (pyramidální neurony) mají významnou roli ve formování a konsolidaci kontextově specifické episodické paměti (Wood et al., 2000; Ferbinteanu and Shapiro, 2003; Moita et al., 2003; Leutgeb et al., 2005).



Obr. 4: Znárodnění aktivity místových neuronů. Trajektorie zvířete je značena černě v testu otevřeného pole a v T bludišti. Většina pozic, ve kterých se aktivovali PC (znázorněno červeně a zeleně), jsou lokalizovány do specifické oblasti prostředí (převzato Moser, 2008)



Obr. 5: Přemapování místních polí

Na obrázku je zaznamenána aktivita jedné PC; A - černé body znázorňují místa, kde se zvíře nacházelo, když neuron začal vykazovat aktivitu, šedé čáry značí pohyb zvířete. Jako orientační bod pro zvíře slouží bílá karta (znázorněna jako obdelník u arény). Když byla karta umístěna jižně od arény (levý obr.), PC produkovala potenciál převážně v severozápadní části arény. Po přesunu karty na západ (pravý obr.) se přesunulo i místní pole, převážně na severovýchod. B – černý střed odpovídá místu, kde byla zaznamenána nejvyšší průměrná aktivita neuronu, od středu aktivita postupně klesá (převzato Jeffery et al., 2004).

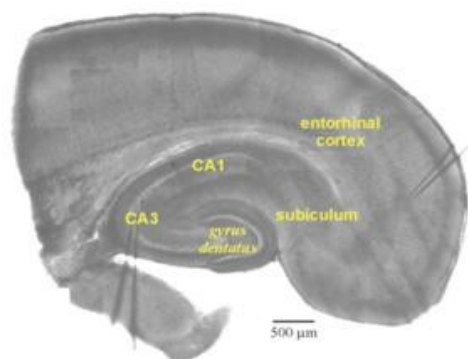
2.2.2. Mediální entorhinální kůra

Mediální entorhinální kůra je součástí spánkového laloku. Vytváří hlavní komunikační dráhu mezi neokortexem a hipokampem (Fyhn et al., 2004). Perforující dráha, pomocí které získává hipokampus informace z korových oblastí, začíná v II. a III. vrstvě entorhinální kůry (EC). Do DG a CA3 projikují neurony druhé vrstvy a neurony třetí vrstvy do CA1 oblasti (obr. 6) (O'Keefe and Nadel, 1978; Brandon and Hanselmo, 2009).

Entorhinální kůra je rozdělena do šesti vrstev. Vrstvy se liší přítomností, množstvím a uspořádáním neuronů a nervových vláken. EC se na základě cytoarchitektoniky dělení na dvě oblasti: mediální entorhinální kůru (MEC) a laterální entorhinální kůru (LEC). Rozdíl mezi LEC a MEC není pouze v odlišném buněčném uspořádání, ale také v odlišných korových oblastech, odkud přijímají informace a zároveň jaké části perforované dráhy využívají ke spojení s hipokampem. MEC převážně přijímá informace z postrinálního kortexu a předává je mediální částí perforované dráhy do hipokampu. LEC čerpá informace z perirhinální kůry a s hipokampem je spojena laterální oblastí perforované dráhy (Burwell, 2000).

Jelikož hipokampus získává většinu informací z entorhinálního kortexu (Redish and Touretzky, 1997),

hledali se zde další typy buněk s místně specifickou aktivitou (Giocomo et al., 2011). Při zkoumání neurální aktivity kortexu byly místně specifické buňky prokázány (Fyhn et al., 2004) a byly zde objeveny tzv. mřížkové buňky (Hafting et al., 2005).



Obr. 6: Umístění entorhinálního kortexu v rámci hipokampální formace (převzato URL 1)

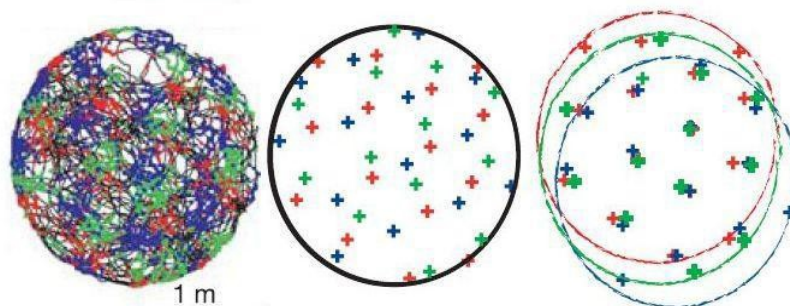
2.2.2.1. Mřížkové neurony (grid cells)

Mřížkové neurony mají proti místním buňkám více místních polí, které jsou přesně uspořádána do mřížky, skládající se z pravidelných rovnostranných trojúhelníků. V každém vrcholu trojúhelníku se nachází jedno místní pole, a ty pak vytvářejí hexagonální pole (Hafting et al., 2005). Každý neuron má svou mřížku posunutou oproti ostatním neuronům (obr. 7). Průsečnice mřížky znázorňují výskyt jednotlivých místních polí a je rozprostřena po celém prostředí. Všechna pole se nacházejí ve stále stejném trojúhelníkovém uspořádání. Lišit se však mohou ve vzdálenostech jednotlivých polí a úhlech, pod kterými je daná reprezentace orientována vzhledem k prostředí. Na rozdíl od place cells, u mřížkových buněk bylo prokázáno topografické uspořádání. Buňky nacházející se blízko sebe v kortexu mají těsně sousedící mřížky svých místních polí. Vykazují i skoro stejnou orientaci a téměř shodné rozestupy mezi poli, která mají i stejnou velikost. Jako u místových buněk tak i u mřížkových bylo zjištěno, že velikost polí s jejich rozestupy se zvětšují ve směru dorzoventrálním (obr. 8; Hafting et al., 2005). Strany rovnostranného trojúhelníku mohou mít několik centimetrů až několik metrů, v závislosti na konkrétní buňce. Slouží jako jakési měřítko pro určování vzdálenosti mezi jednotlivými orientačními body. Tato mřížka se objeví okamžitě při vstupu do prostředí (Marozzi and Jeffery, 2012).

Reprezentace přetrvává i v nepřítomnosti externích orientačních bodů, případně s nimi rotuje, natahuje se či smršťuje. Toto by mohlo znamenat, že mřížkové buňky vytvářejí reprezentaci prostředí založenou na integraci dráhy (Hafting et al., 2005; Marozzi and Jeffery, 2012). To poskytuje možnost orientace v novém, ještě neznámém prostředí. Mřížkové neurony integrují dráhu vzhledem ke svému pohybu a proto jsou efektivní i bez zřetelných vnějších orientačních bodů, například po zhasnutí světla (Hafting et al., 2005).

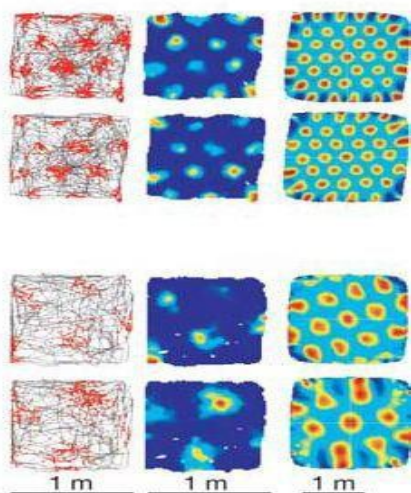
Ve všech oblastech MEC se mísí mřížkové buňky s buňkami směru hlavy. Společně zodpovídají za

zpracování informací o pohybu a směru pohybu zvířete, a za neustálou obnovu metrické reprezentace sebe sama v prostředí (Witter and Moser, 2006). U lidí zřejmě napomáhají zapamatování si lokace objektu (Doeller et al., 2010).



Obr. 7: Vzájemný posun jednotlivých aktivních polí

Na obrázku jsou znázorněny aktivity tří různých GC jedné myši. Aktivní pole jsou barevně odlišena. Vlevo je znázorněna trajektorie pohybu zvířete. Prostřední obrázek označuje vrcholy aktivity jednotlivých neuronů. Vpravo je znázorněn posun. Aktivní pole jednotlivých neuronů se stejným topografickým umístěním v EC tvoří shodné mřížky ale navzájem mírně posunuté (převzato a upraveno Hafting et al., 2005).

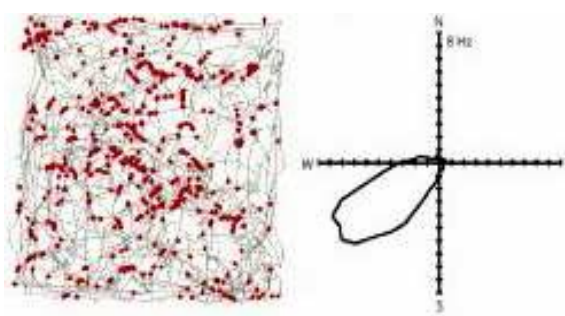


Obr. 8: Rozdílné vzdálenosti aktivních polí GC v závislosti na jeho dorzoventrálním umístění v EC. Vlevo je znázorněna trajektorie pohybu (šedé čáry) a místa s aktivitou GC (červené body), uprostřed reálné mapy aktivity a vpravo totéž, zvýrazněno a v menším měřítku. Nahoře je znázorněno umístění aktivních polí GC, které se nacházejí na dorzálnější straně EC, jsou si vzájemně blíže, dole je pak znázorněno aktivní polí GC umístěných na ventrálnější straně EC, jsou od sebe dále (převzato Hafting et al., 2005).

2.2.2.2. Neurony směru hlavy (head direction cells)

Buňky směru hlavy (HDC) byly poprvé objeveny v mozkové oblasti postsubikula u potkanů (Taube et al., 1990). Existence těchto neuronů byla také potvrzena i v oblasti EC (Sargolini et al., 2007). Elektrofyzilogicky byly tyto neurony zaznamenány v postsubikulu, v posteriorním a retroseniálním kortexu (Chen et al., 1994), anteriorním thalamickém jádře (Taube, 1995), v corpora mammilaria (Leonhard et al., 1996) a dorzálním striatu (Wiener et al., 1993). Většina HDC se vyskytuje v postsubikulu a anteriorním thalamu (Sharp, 2002).

Aktivita buněk směru hlavy je spojena s polohou hlavy vůči okolnímu prostředí v horizontální rovině, nesouvisí tedy s polohou jedince v prostoru. Každá buňka je aktivní v jiné horizontální poloze hlavy, to znamená, že aktivita neuronu se odvíjí od směru, kterým se zvíře dívá bez závislosti na jeho poloze v prostředí. Každá buňka vykazuje maximální aktivitu jen v jednom směru. Tento směr se pravděpodobně odvíjí od úhlu mezi směrem, kterým míří hlava a nějakým referenčním směrovým vektorem prostředí (například zdi; obr. 9). Startovní body při testech se ukázaly jako důležité referenční body kalibrace směrové preference HDC. Informace, neurony směru hlavy, získávají ze zrakových, vestibulárních a jiných smyslových modalit (Kelemen, 2010). HDC jsou tedy multimodální, ale idiotetická informace, zejména informace z vestibulárního systému, je nezbytná pro jejich směrově determinovanou aktivitu (Dudchenko, 2003).



Obr. 9: Neurony směru hlavy

Obrázek vlevo: záznam trajektorie zvířete (šedé čáry) při exploraci arény, v pozicích kde se aktivovaly HDC (červené body) se zvíře dívalo stejným směrem.

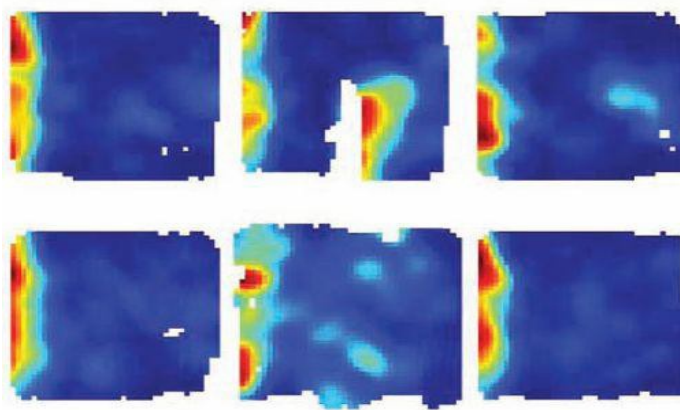
Vpravo: obrázek ukazuje míru aktivace populace HDC a závislost na úhlu mezi osou těla a hlavy (Jeffery et al., 2006).

2.2.2.3. Konjunktivní neurony

Konjunktivní neurony mají vlastnosti jak mřížkových buněk tak neuronů směru hlavy. Jejich aktivní pole vytváří mřížkový vzor a frekvence jejich akčních potenciálů vzrůstá pokud hlava zvířete míří určitým směrem. Směr je specifický pro každou z těchto buněk (Sargolini et al., 2006).

2.2.2.4. Hraniční buňky (border cells)

Hraniční buňky (BC) byly objeveny v mediální entorhinální kůře a parasubikulu hlodavců. BC se vyskytují poměrně řídko, zahrnují pouze cca 10% neuronů lokální populace. Tyto neurony vykazují vyšší aktivitu pokud se zvíře nachází v blízkosti hranice prostředí, v němž se pohybuje (místnost, bludiště; obr. 10). Zvířeti tak poskytuje informace o tvaru a velikosti prostředí a o překážkách, které se v něm mohou vyskytovat. Hraniční buňky dokáží měnit svoji aktivitu v souvislosti se změnou prostředí (Solstad et al., 2009). Pro jejich funkci je nezbytné, aby se zvíře nejdříve seznámilo s prostředím. BC zaostřují aktivační pole GC či PC. Přes BC se informace o překážkách a hranicích prostředí dostávají ke GC a dalším strukturám navigačního systému pomocí eferentních spojů EC s hipokampem (Whitlock et al., 2008).



Obr. 10: Aktivita hraničních neuronů

Nejvyšší aktivitu vykazují hraniční neurony u okraje prostředí (červenožluté skvrny, kde červenou je znázorněna maximální aktivita). Na prostředním horním obrázku je vytvořena uprostřed arény překážka. I u ní se vytvořilo aktivní pole BC, které zase zmizelo po odstranění překážky (převzato a upraveno Solstad et al., 2008).

2.3. Experimentální metody používané pro studium prostorového chování

Prostorová orientace se studuje v celé řadě vědeckých oblastí: experimentální psychologie, neurobiologie, farmakologie a další. Vzhledem k tomu, že prostorové chování u zvířat je pokládáno za projev vyšších kognitivních funkcí člověka a je využíváno jako model deklarativní paměti, nacházejí tyto úlohy uplatnění v preklinickém výzkumu u animálních modelů psychóz a demencí (Stuchlík et al., 2004). Jsou používány i v klinické medicíně, kde mohou pomoci například rozlišit mírné kognitivní poruchy od demencí Alzheimerova typu (Hort et al., 2007).

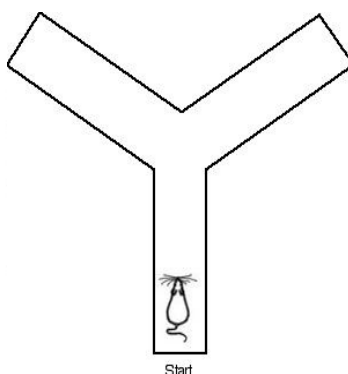
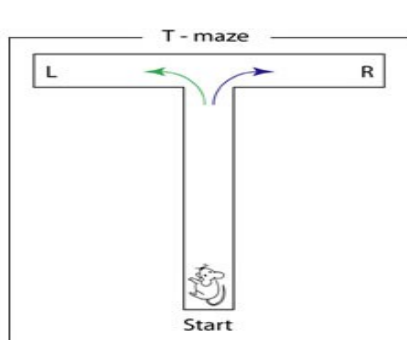
Aparatury pro studium prostorového chování jsou většinou koncipovány jako bludiště. Orientační body se dělí na proximální a distální. Bludiště jsou běžně užívány, protože umožňují experimentátorovi kontrolovat s velkou přesností, jaký typ informace informace zvíře obdrží (Jeffery, 2003).

Při experimentech se využívá apetitivní nebo averzivní motivace. Apetitivní motivace se týká chování směřujícímu k cílům, které jsou obvykle spojovány s pozitivními hedonickými procesy: jídlo, pití. Averzivní motivace zahrnují únik z nějakého nepříjemného stavu (např. elektrická ranka). Motivaci řídí dvě základní síly, potěšení a bolest (Bozarth, 1994).

V této kapitole stručně popíši úlohy používané při studiu prostorového chování a dále se více zaměřím na úlohu aktivního se vyhýbání místu (AAPA), která byla využita v experimentální části.

2.3.1. T-bludiště a Y-bludiště

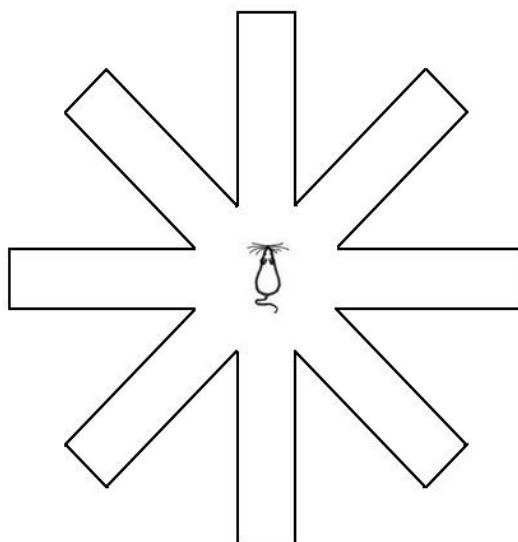
Tento typ bludišť se vyvinul z komplexních bludišť, která byla používána na počátku behaviorálního výzkumu (Jeffery, 2003). T - bludiště (obr. 11 A) se nejčastěji využívá pro úlohu alterace, ta využívá přirozené tendence potkanů k exploraci, zkoumání nových, nenavštívených míst. Zvíře je umístěno do startovacího ramene odkud se dostane na „křížovátku“, zde se zvíře musí rozhodnout, kterou cestou se vydat (doprava či doleva). Pokud si vybere správně, na konci ramene získá potravu. Ramena s odměnou se střídají. Tímto způsobem se testuje pracovní paměť (dočasná paměť pro momentální stav proměnných aspektů úlohy). Potkan si musí pamatovat, které rameno navštívil při předchozím testu. Bylo ale zjištěno, že zvířata mají tendenci střídát navštívená ramena i v případě, že nejsou za správné vyřešení testu odměňována. Toto chování se nazývá spontánní alterace (Dudchenko, 2004). Při testování dlouhodobé paměti si musí zvíře vybrat při každém tréninku stejné rameno (Jeffery, 2003). Y - bludiště (obr. 11 B) je velmi podobné T - bludišti, pouze má třístrannou rotační symetrii.



Obr. 11: Schéma T-bludiště a Y-bludiště (URL2, URL3)

2.3.2. Radiální bludiště

Otton a Samuelson v roce 1976 navrhli radiální bludiště pro studium prostorové paměti u hlodavců. Bylo sestaveno pro testování různých forem paměti za použití vizuálních a jiných senzorických orientačních bodů. Bludiště se skládá z kruhové arény, ze které vybíhají několik radiálních ramen (obr. 12). Nejčastěji se využívá bludiště s osmi rameny, ale používána jsou i čtyř či dvanácti ramenná bludiště. Byly prováděny pokusy s bludišti obsahujícími až 48 ramen. Limit pro úspěšné vyřešení úlohy byl mezi 24 až 32 rameny (Cole and Chappell-Stephenson, 2003). Potkani jsou pokládáni na centrální platformu a mohou navštěvovat jednotlivá ramena, na jejichž konci naleznou potravu. Poté se potkani vrací na arénu a mohou si vybrat jiné rameno. Při testu pracovní paměti zvíře nalezne potravu ve všech ramenech. Optimální řešení pro potkana je navštívit postupně všechna ramena a vyhnout se opětovné návštěvě již navštíveného ramene, které je prázdné. Radiální bludiště lze využít i pro test dlouhodobé paměti. Po řadu sezení jsou potravou naplněna pouze určitá ramena a potkan má navštěvovat jen ramena obsahující odměnu a vyhnout se ramenům prázdným (Jarrard, 1983).



Obr. 12: Schéma radiálního bludiště (URL 4)

2.3.3. Morrisovo vodní bludiště (MWM)

Morrisovo vodní bludiště (MWM) je významným nástrojem, který výrazně přispěl ke studiu prostorového chování. Skládá se z kruhovitěho bazénu naplněného zakalenou vodou a malým kruhovitým ostrůvkem umístěným ve středu jednoho kvadrantu bazénu (obr. 13; Morris, 1984). Potkani jsou vypouštěni z různých míst okraje bazénu a mají za úkol najít ostrůvek a vylézt na něj, to je jediná úniková cesta z vody. Ostrůvek může být viditelný, kdy vyčnívá z vody a zvíře jej dobře vidí, nebo skrytý pod hladinou a zvíře ho tak najde pouze když na něj při hledání narazí.

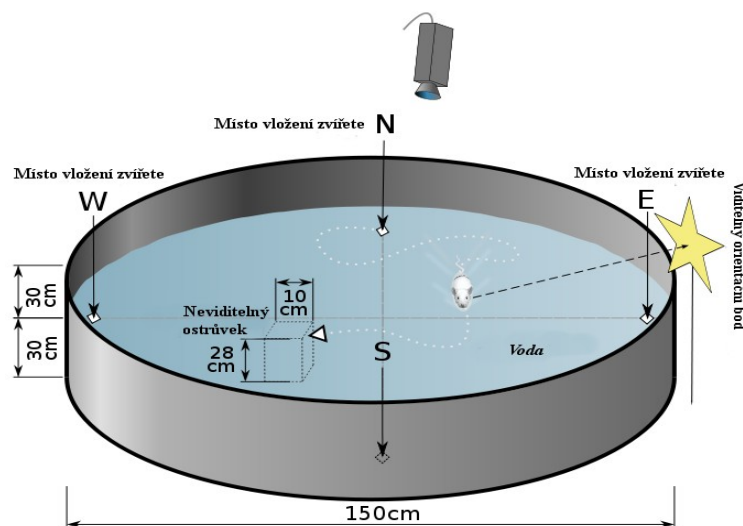
Ostrůvek může být pevně umístěn v rámci místnosti: test referenční paměti, nebo může být jeho poloha měněna v každém pokusu, test pracovní paměti (Morris, 1984; Dudchenko, 2004).

Potkan může využít tři odlišné strategie k vyřešení úlohy (Brandeis et al., 1989). Pomocí prostorové nebo mapové strategie, kdy se na ostrůvek může dostat díky informacím o lokalizaci platformy ve vztahu k bodům v okolí bazénu, může dosáhnout ostrůvku pomocí orientačních bodů v rámci bazénu, strategie taxy, nebo poslední možnou strategií, což je strategie praxe, kdy se zvíře naučí sled pohybů, které ho dovedou k ostrůvku.

Pokud je platforma ukrytá pod hladinou a potkan je vypouštěn z různých míst okraje bazénku, je úloha testem allothetické orientace. Zvíře musí umět určit souřadnice ostrůvku vzhledem k okolním orientačním bodům v místnosti. Řeší tedy úlohu s využitím kognitivní mapy, na základě komplexní znalosti prostředí. Morris prokázal, že potkani kterým byl odebrán hipokampus nejsou schopni úlohu správně řešit. Tento experiment byl významný pro potvrzení teorie hipokampální kognitivní mapy.

Pokud potkani míří přímo k viditelnému ostrůvku, naučí se rychle orientovat (Steele and Morris, 1999). Potkani, kteří mají hledat skrytý ostrůvek si vedou stejně dobře jen když je ostrůvek umístěn stále na stejném místě (Dalm et al., 2000). V úloze, kdy je platforma nepravidelně přesouvána v bazénku, mohou ostrůvek najít pouze po předchozím hledání a zvládnutí této úlohy je horší. Pokus se skrytým ostrůvkem potvrdil, že si potkani pamatují prostorové vztahy v rámci místnosti a ostrůvku. Při narušení těchto vztahů se hledání platformy výrazně prodlužuje a k lepšímu zvládnutí úlohy může přispět jedině dlouhodobý trénink, který vede ke zlepšení strategie hledání (Moghaddam, Bureš, 1996; Benhamou, 1997). Při postižení hipokampu, striata, předního mozku, mozečku a několika neokortikálních oblastí je zjištěn deficit při řešení úloh v MWM (Cain, Saucier, 1996). Studie Mosera a Moserové (1998), ukázaly, že potkani, kteří měli bilaterálně intaktních 60% objemu hipokampu, byli ještě schopni se novou polohou ostrůvku naučit. Při zachování 70% dorsálního hipokampu byla zvířata schopna si stále ještě vybavit polohu platformy naučenou před hipokampální lézí.

Další novější možnost využití MWM je úloha navigace na viditelný pohyblivý cíl. Platforma je připevněna na kolejnici na okraji bazénu a krouží kolem vnitřního okraje. Potkan je vypouštěn z opačné strany a má za úkol dostat se na platformu. Ta má dvě rychlosti. Při pomalejší rychlosti může potkan dosáhnout cíle plavbou přímou trajektorií, při vyšší rychlosti už musí zvíře kombinovat vizuální a časovou informaci a předvídat budoucí pozici platformy (Blahna and Klement, 2009).



Obr. 13: Schéma Morrisova vodního bludiště (URL 5)

2.3.4. Úloha vyhýbání se místu

Protože allothetická a idiothetická navigace se přirozeně většinou vyskytuje společně, bylo třeba vymyslet úlohu, při které je možnost tyto dva typy oddělit. Pro odlišení typu strategie je důležité rozlišovat, jaké orientační body může zvíře použít, jaké jsou pro něj v dané úloze relevantní. Navigační body se dělí do dvou referenčních rámců (arena frame, room frame). Běžně se tyto rámce překrývají, ale při pokusu na aréně může být vytvořen mezi nimi rozpor rotací arény, střídáním světla a tmy, případně kombinací obou technik (Bureš et al., 1997; Fenton et al., 1998).

Základem této úlohy je, že testované zvíře je umístěné na kruhovou arénu (Carousal), kde je vymezený neviditelný zakázaný prostor. Po vstupu do tohoto 60° sektoru je zvíře potrestáno elektrickou rankou. Jsou dva typy úlohy: pasivní a aktivní vyhýbání se místu. Vyhýbání se místu je založeno na předpokladu, že pokud zvíře obdrží při nějaké své přirozené reakci averzivní stimul, bude mít pak tendenci tuto reakci potlačit. Výsledný nárůst latence odezvy odráží pevnost paměťové stopy. Při této úloze se využívá přirozená touha potkana prozkoumat nové prostředí (Bureš et al., 1983). Výhodou této metody je možnost elektrofyziologického zaznamenávání aktivity neuronů při řešení úlohy.

První varianta je pasivní vyhýbání se místu. Aréna a sektor jsou nehybné, zvíře může pro vyřešení úlohy používat jak orientační body na aréně tak i ty umístěné v rámci místnosti. Nebo zakázaný sektor rotuje spolu s arénou, zvíře se tedy orientuje podle orientačních bodů na aréně. Pro vyřešení úlohy stačí, aby se potkan nehýbal. Tradičně je pasivní vyhýbání se místu používáno k hodnocení deficitů vyvolaných farmakou, lézemi nebo behaviorální manipulací (Bammer, 1982; Bureš et al., 1983; Haroutunian et al., 1985).

V druhé variantě se zakázaná oblast nepohybuje s arénou, ale zůstává stabilní v rámci souřadnicového systému místnosti. Pokud se potkan aktivně nepohybuje, je opakovaně zavážen postupným otáčením arény do zakázaného sektoru. Zvířata se většinou naučí celkem brzy pohybovat proti směru rotace arény a

vykompenzovat tak jejich posun generovaný otáčením (Fenton et al., 1998; Cimadevilla et al., 2000). Zvíře musí být schopno vybrat správně relevantní navigační body, což jsou v tomto případě distální extra arénové orientační body (rámec místnosti). Tato varianta se nazývá aktivní allothetické vyhýbání se místu (active allothetic place avoidance, AAPA). Během řešení této úlohy je dominantně využívána allothetická strategie (Bureš et al., 1997).

Výhodou těchto úloh je rychlé naučení se řešit daný problém. Při pasivním vyhýbání stačí potkanům pár šoků a výrazně sníží svoji lokomoci. U úlohy aktivního vyhýbání zvládají potkani řešit úlohu během proti směru otáčení většinou během jednoho tréninku (Cimadevilla et al., 2000).

Dalšími možnými variantami využití bludiště je například možnost pokrýt povrch arény vodou, čímž jsou potlačena arénová vodítka, nebo naopak zhasnutí světla v místnosti, takže zvíře nemůže použít k orientaci podněty vyskytující se v místnosti (Petrásek et al., 2009).

Při sezeních se měří řada hodnot. Většinou je to počet vstupů do zakázaného sektoru, to reflektuje jak dobře potkan úlohu zvládá; dále počet šoků, které zvíře obdrželo když se pohybovalo v zakázaném sektoru, to vypovídá o schopnosti vybavit si únikovou reakci. Měří se čas prvního vstupu, to je důležitá hodnota pro testování dlouhodobé paměti. Zaznamenává se celková ušlá dráha v rámci arény a to z důvodů toho, že hyperaktivita nebo naopak nečinnost vyvolaná farmaky může znemožnit vyřešení úlohy, i když kognitivní schopnosti zvířete budou v pořádku (Petrásek et al., 2009; Stuchlík, 2004).

V obou úlohách je důležité umět rozlišovat mezi dvěma referenčními rámci. Potkan musí rozlišit typ úlohy a určit jestli je pro orientaci podstatný referenční rámec arény nebo místnosti. Neschopnost segregace relevantních podnětů je typická pro některé kognitivní poruchy u lidí, například schizofrenie. Proto se úloha vyhýbání se místu používá pro hodnocení příznaků schizofrenii podobného chování v animálním modelu (Bubeníková-Valešová et al., 2008).

Hipokampální aktivita je nutná pro řešení úlohy aktivního vyhýbání se místu. Při funkční oboustranné inaktivaci dorzálním hipokampu tetrodotoxinem dochází k signifikantnímu nárůstu počtu vstupů do zakázané oblasti. Potkani nevykazují snahu se zakázané oblasti vyhýbat (Cimadevilla et al., 2000). Při dalším výzkumu se ukázalo, že i jednostranná inaktivace poškozuje orientaci při AAPA jak ve fázi učení, tak i vybavení intaktně naučené paměťové stopy (Cimadevilla et al., 2001b).

Klíčovou rolí při zvládnutí AAPA mohou hrát i neurální okruhy, kterých se účastní acetylcholinové receptory muskarinového typu (Valeš and Stuchlík, 2005).

Byla vyvinuta i úloha dvojího vyhýbání (double avoidance task). Na otáčející se aréně se nacházejí dva sektory, v rámci arény a rámci místnosti. Sektory jsou modifikované, nevedou až do středu arény, aby bylo možné mezi nimi projít (Fenton et al., 1998).

Další modifikací této úlohy je přidání pohyblivého vnějšího pásu okolo arény. Pokud je zamezeno pohledu do vnějšího prostředí, například pomocí závěsu, lze studovat orientaci zvířete na stabilní aréně s otáčejícím se okolním prostředím, bez inerciálních vjemů generovaných arénou (Blahna et al., 2011). Tímto způsobem se dá studovat jak velký má podíl substratální idiotheze na integraci dráhy (Stuchlík et al., 2001).

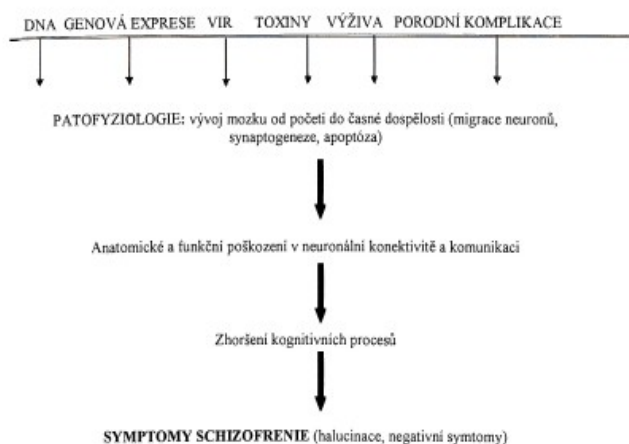
3. Schizofrenie

Schizofrenie je komplexní neuropsychiatrické onemocnění, které postihuje přibližně 1% světové populace (Sartorius et al., 1986). Obvykle se projevuje kolem 15.-30. roku věku, dříve u mužů než u žen (Castle et al., 1998). Je to multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí řada faktorů; environmentální, sociální a genetické (Mallett et al., 2002; Brans et al., 2008). Jako rizikové faktory ovlivňující propuknutí schizofrenie byly určeny například podvýživa plodu v těhotenství (Susser et al., 1996), hypoxie plodu (Schmitt et al., 2007), nebo infekční onemocnění během druhého trimestru těhotenství (Mednick et al., 1988; Westergaard et al., 1999; obr.14).

Pacienti obvykle vykazují deficity v sociálním chování (Allen et al., 2005), v intelektuálních schopnostech (Amminger et al., 2000) a motorických funkcích (Rosso et al., 2000). Podle některých výzkumů děti, u kterých se toto onemocnění později projevilo, vykazovaly zhoršené motorické výkony proti zdravým jedincům (Walker et al., 1994), opožděný vývoj a abnormality v sociálních vztazích (Fritz et al., 1989).

Symptomy schizofrenie se nejčastěji dělí na pozitivní a negativní. Do pozitivních symptomů se řadí halucinace, bludy, iluze, stereotypie. Při pozitivních příznacích není postižený schopný rozpoznat vnější realitu, zhoršují běžné funkce mozku. Těmto symptomům se říká pozitivní, protože pacient vnímá něco navíc oproti stavu při normálním fungování centrální nervové soustavy. Jako negativní příznaky se označují anhedonie, sociální a citové stažení, slabý projev emocí, nedostatek spontaneity. Negativní příznaky svědčí o ztrátě normálního fungování mozku. Tyto negativní symptomy nejsou specifické jen pro schizofrenii, ale jsou přítomné například i po poškození frontálních laloků (Carlson, 2004; Höschl et al., 2004). Předpokládá se, že pozitivní a negativní příznaky jsou na sobě nezávislé. Při pozitivních příznacích se projevuje nadměrná aktivita mesolimbického dopaminového systému. Negativní symptomy jsou naopak důsledkem vývojových a degenerativních procesů, které zhoršují fyziologické fungování určité části mozku (Carlson, 2004).

Mezi příznaky schizofrenie patří i kognitivní deficit. Ten zahrnuje problémy s orientovanou pozorností, vizuálním a verbálním vybavováním, sociální kognicí, pracovní pamětí, učením a exekutivními funkcemi (Heaton et al., 1994; Hoschl et al., 2004).



Obr. 14: Neurovývojová hypotéza vzniku schizofrenie (převzato, Andreasen, 2000)

3.1. Teorie vzniku schizofrenie

Při výzkumu schizofrenie se soustředila pozornost především na neurotransmitery, protože změna jejich homeostázy v mozku vede k chování, které se dá do určité míry srovnat s příznaky vyskytujícími se u schizofrenie.

3.1.1. Dopaminová hypotéza

Nejstarší dopaminová hypotéza vznikla na základě pozorování, že látky stimulující uvolnění dopaminu mohou vyvolat psychózu a že látky působící jako antagonisté D2 receptorů mají antipsychotické účinky (Coyle et al., 2003). U pacientů s negativními příznaky byly pozorovány snížené hodnoty kyseliny homovanilové, hlavního metabolitu dopaminu, naopak u pacientů s pozitivními příznaky byly zaznamenány zvýšené hodnoty tohoto metabolitu (Davis et al., 1991). Dále pro tuto hypotézu svědčí studie, ve které byl schizofrenním pacientům podán amfetamin, čímž u nich došlo ke zhoršení psychotických příznaků oproti zdravým jedincům, u nichž stejná dávka k vyvolání psychózy nevedla (Marcotte et al., 2001). Některé příznaky by mohly souviset s nadměrnou stimulací dopaminových D2 receptorů ve striátu a naopak sníženou aktivitou D1 receptorů v prefrontálním kortexu (Laruelle et al., 2003). Dysregulace striatálních D2 receptorů může mít škodlivý vliv na vývoj a funkci prefrontální kůry (Talkowski et al., 2007). Hyperlokomoce u zvířat může korelovat s pozitivními příznaky schizofrenie na základě hyperdopaminergního stavu v mesolimbickém systému (McCullough and Salamone, 1992; Lipska and Weinberger, 2000). Změna aktivity dopaminergního systému u schizofrenie byla prokázána v několika studiích a nezávisle na podávání antipsychotik. Tato hypotéza tedy předpokládá, že hyperaktivita mezolimbických dopaminových neuronů je zodpovědná za pozitivní příznaky schizofrenie a snížená aktivita mezokortikálních dopaminergních neuronů způsobuje negativní příznaky. Téměř všechna známá antipsychotika působí na dopaminergní systém (např. haloperidol). Význam tohoto systému je tedy v patofyziologii schizofrenie značný.

3.1.2. Serotonergní hypotéza

U tohoto onemocnění může hrát roli i serotonergní systém. Post-mortem studie a některé farmakologické studie ukazují na úlohu tohoto systému v patofyziologii schizofrenie (Abi-Dargham et al., 1997). Mnoho atypických antipsychotických látek má výraznou afinitu k serotoninovým receptorům (Horáček, 2004). Nepodařilo se však prokázat změněné množství serotoninu v mozku a krvi u lidí trpících tímto onemocněním (Hoschl et al., 2004). Role serotoninového systému u schizofrenie není v současné době přesvědčivě prokázána. U některých antipsychotik však nacházíme větší afinitu k různým podtypům serotoninových receptorů než k dopaminovým receptorům (Bubeníková et al., 2004, Geyer and Moghaddam, 2002). Některá antipsychotika používaná v klinické praxi působí také jako 5-HT_{2A} antagonisté a i samotní 5HT_{2a/c} antagonisté mají antipsychotické účinky (Abi-Dargham et al., 1997).

3.1.3. GABAerní hypotéza

U lidí trpících schizofrenií byl zjištěn snížený transport a zvýšené hladiny kyseliny γ -aminomáselné (GABA) v intersticiální tekutině mozku, pokles aktivity enzymu GAD65/67 (glutamát dekarboxyláza) a exprese její mRNA v PFC (Volk et al., 2000). Byly naměřeny snížené hodnoty hladiny GAD67 až o 50% u schizofrenních pacientů (Hashimoto et al., 2003). Snížení transportu GABA má vliv na změny v hustotě presynaptických i postsynaptických GABA_A receptorů. Při histochemickém měření byl zaznamenán zvýšený počet GABA_A receptorů a zvýšená vazba na tyto receptory v hipokampu (Beneš, 1999). U pacientů se schizofrenií byla v PFC a cingulárním kortexu zjištěna změna v počtu jednotlivých podtypů GABA neuronů (Lewis et al., 2004; Beneš, 2000). Posmrtné studie naznačují, že s dysfunkcí GABA synapsí, narušení nervové synchronizace, je spojen kognitivní deficit u schizofrenie (Gonzales-Burgos et al., 2011). GABAerní systém by mohl být důležitý z hlediska thalamické kontroly vnějších podnětů, protože tento systém je pod GABAerní kontrolou striata a to je zase pod glutamátergní kontrolou pomocí NMDA receptorů kortexu (Hoschl, 2004). Tyto nálezy ukazují, že GABAerní systém je změněm u pacientů trpících schizofrenií a potvrzují GABAerní teorii vzniku schizofrenie.

3.1.4. Glutamátergní hypotéza

V současné době je výzkum směřován na možnou roli glutamátu v patofyziologii schizofrenie. Glutamátergní systém má významný vliv na vývoj mozku (tvorba synapsí), jeho plasticitu (učení a paměť) a na jeho neurotoxické poškození. Deficit vývoje glutamátergního systému může vést ke změnám chování a učení, může tak být základem pro projev schizofrenních příznaků (Guochuan et al., 1997; Coyle et al., 2004). Nálezy u pacientů vykazují změny v expresi glutamátových receptorů a změn hladiny glutamátu a látek souvisejících s jeho metabolismem (Kim et al., 1980; Tsai et al., 1995). Snížená hladina glutamátu koreluje s pozitivními příznaky a mozkovou atrofií u pacientů (Tsai et al., 1995). Zvýšená hladina tohoto neuropřenašeče byla zjištěna v PCF, v levém anteriorním cingulárním kortexu a v thalamu u počáteční fáze schizofrenie. U pacientů byla nalezena i zvýšená aktivita glutaminázy (Hashimoto et al., 2005).

Bylo zjištěno, že antipsychotika 1. a 2. generace působí v klinicky užívaných dávkách na glutamátergní systém jako parciální agonisté glycinového místa NMDA receptoru (Heresco-Levy, 2003). Antipsychotika také inhibují glutamátový transportér a tím zvyšují hladinu glutamátu v extracelulárním prostoru (Stanton et al., 2003). Například haloperidol a clozapin zvyšují výdej glutamátu a glycinu (Konradi and Heckers, 2003).

Fencyklidin (PCP) vyvolává psychotický stav podobný schizofrenní psychóze, ta je více podobná schizofrenií než u amfetaminem vyvolaných příznaků u dopaminového modelu. Na rozdíl od amfetaminu, po podání fencyklidinu dochází k ovlivnění glutamátergní neurotransmise a k vyvolání jak pozitivní, tak i negativní a dokonce i kognitivních příznaků, pozorovaných u schizofrenních pacientů. (Coyle et al., 2003). Příznaky podobné PCP vyvolávají i další látky: ketamin nebo MK-801 (Olney et al., 1999). Tyto látky jsou nekompetitivní antagonisté NMDA receptoru, vedou ke změnám chování člověka i zvířat

(Coyle et al., 2004). Akutní administrace těchto látek zdravým dobrovolníkům způsobuje hyperaktivitu, paranoii, halucinace a navíc i narušení kognitivních schopností (Neill et al., 2010). Z tohoto důvodu se v současnosti věnuje velká pozornost právě tomuto modelu schizofrenie.

U zdravých dobrovolníků byl kognitivní deficit pozorován zvláště v testech citlivých na frontální kortikální dysfunkce jako je míra bdělosti, slovní plynulost a Wisconsinský test třídění karet (Krystal et al., 1994). V závislosti na dávce ketaminu dochází také ke zhoršení výkonu zdravých jedinců v deklarativní paměti (Newcomer et al., 1999).

Oproti jiným příznakům schizofrenie lze kognitivní schopnosti u zvířat testovat, což je významné z hlediska modelování tohoto onemocnění. Proto se v současné době výzkum zaměřuje na ovlivnění glutamatergní transmise pomocí nekompetitivních NMDA antagonistů jako je ketamin, PCP a dizocilpin (MK-801; Bubeníková-Valešová et al., 2008).

Zhoršení kognitivních funkcí je v současné době považována za primární a přetrvávající projev u pacientů se schizofrenií (Elvevag and Goldberg, 2000; Andreasen, 1999).

Studie naznačují, že některé symptomy asociované se schizofrenií mohou být přímým důsledkem NMDA hypofunkce a ostatní jsou důsledkem asociované patofyziologie, jako je dopaminová dysregulace nebo neuronální degradace (Jentsch and Roth, 1999).

Kromě behaviorálních změn byly pozorovány i strukturální změny v CNS při časně inhibici NMDA receptorů u dospělých potkanů. Nárůst objemu subikula a redukce počtu CA1 neuronů byly zaznamenány u dospělých potkanů následně po neonatální akutní administraci MK-801 (Harris et al., 2003).

3.1.4.1. NMDA receptory a schizofrenie

Důležitá role glutamatergního systému v patogenezi schizofrenie je podporována nálezy na různých úrovních, od molekulárních interakcí až po konstrukční uspořádání neuronů v mozku (Goff and Coyle, 2001, Owen et al., 2004). Glutamát působí prostřednictvím několika typů iontových a metabotropních receptorů. Zejména změna funkce ionotropních N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů je zásadní pro výzkum schizofrenie. Tento receptor se skládá z několika typů podjednotek, podjednotky NR1, NR3A a B, případně se může vyskytovat i podjednotka NR2A-D (Hollmann et al., 1994). NMDA receptor je propojen se souborem intracelulárních proteinů, které ovlivňují postsynaptickou densitu, jako je ErbB nebo dysbindin-1 (Sheng and Pak, 2000). Neuroguliny jsou růstové a diferenciací faktory vážící se na tyrosin kinázové transmembránové receptory rodiny ErbB. Neuregulin-1 je exprimován v CNS a hraje klíčovou roli ve formování synapsí, migraci neuronů a synaptické plasticitě (Falls et al., 2003). Receptor pro neuregulin-1 (ErbB) se vyskytuje v kolokalizaci s NMDA receptorem a pravděpodobně reguluje vlastnosti NMDA receptoru fosforylací jeho NR2 podjednotky (Moghaddam, 2003). Dysbindin-1 je dystrobrevin-vázající protein, který je zapojen do postsynaptické sygnalizace (Benson et al., 2001).

I přes velký počet studií není stále jasné, jak přesně se NMDA receptory podílejí na patogenezi schizofrenie. Pro řešení této otázky je užitečné modelování, za použití látek, které působí jako nekompetitivní antagonisté NMDA glutamátových receptorů; jako je fencyklidin, ketamin a dizocilpin.

Tyto látky mění chování jak lidí tak i zvířat a vyvolávají schizofrenii podobné chování (Coyle et al., 2004).

3.2. Animální modely schizofrenii podobného chování

Používání animálních modelů je důležité pro objasnění základních mechanismů jednotlivých onemocnění a pro vývoj nových léčiv. Animální modely umožňují provedení farmakologických manipulací, a podle nich vybrat do studie odpovídající subjekty. Umožňují provádět dlouhodobý výzkum vzhledem ke krátkému životnímu cyklu laboratorních zvířat (Geyer and Markou, 1995). Symptomy onemocnění u zvířat vznikají v extrémních podmínkách, například podáním chemických látek, dlouhodobou izolací nebo chirurgickým zákrokem (Donát, 1999). U schizofrenie se v modelování vychází z hypotéz vzniku tohoto onemocnění.

Cílem modelování je najít možné souvislosti a znaky mezi projevem chování u zvířat a příznaky pozorovanými u pacientů. Podobnost symptomů může být často velmi vzdálená viz. tabulka 1 (Geyer and Moghaddam, 2002).

Animální modely by měly mít odpovídající validitu; fenomenologickou, konstruktivní a predikční. Fenomenologická validita ukazuje, nakolik jsou změny chování u zvířete podobné lidským, konstruktivní odráží teoretické neurobiologické poznatky a patologie a predikční ukazuje očekávanou farmakologickou reakci na léčbu (Jones et al., 2011). Animální modely schizofrenie se dělí na neurovývojové, farmakologické a genetické (D'Mello and Steckler, 1996).

Smyslem genetického modelu je především možnost přispění k pochopení příčiny a vzniku onemocnění a objasnění vztahu mezi genetickými a environmentálními faktory podílejícími se na patogenezi onemocnění (Lipska and Weinberger, 2000). Byl vytvořen model podle dopaminové hypotézy. Zvířata se modifikovala pomocí léze hipokampu. Následně se pak příznaky léčili haloperidolem a sledovala se změna exprese genů (Wong et al., 2005). Dále byl vytvořen model s knock-out genem pro dopaminový transportér (DAT-KO). U takto modifikovaných zvířat lze pozorovat zvýšenou hladinu extracelulárního dopaminu a změny v D1 a D2 receptorech. U těchto myší se projevuje hyperaktivita, stereotypní chování a perservace (Fox et al., 2013). Podle glutamatergní hypotézy se využívá transgenních zvířat, u kterých je genetickou manipulací narušena funkce NMDA receptorů. U tohoto modelu, podobně jako u pacientů, byla pozorována snížená metabolická aktivita PFC. U zvířat se projevila i hyperlokomoce, snížená prepulzní inhibice a narušení sociální interakce, tedy projevy schizofrenie, které jsou zaznamenány i u pacientů (Ducan et al., 2002; Ducan et al., 2004). U myší, s vyřazenou NR2A podjednotkou NMDA-R, se objevil kognitivní deficit a hyperlokomoce (Miyamoto et al., 2001).

Na základě neurovývojové hypotézy, která naznačuje že vznik schizofrenie může souviset s narušením mozku v časně fázi vývoje, se vytváří neurovývojové animální modely. Když je zvířatům podán NMDA antagonist v časně vývojové fázi mozku, projeví se u nich v dospělosti chování podobné příznakům schizofrenie (Lipska and Weinberger., 2000). Nevýhoda tohoto modelu je však jeho velká časová náročnost.

Nejvíce používané jsou modely farmakologické. Ty jsou založeny na znalostech o jednotlivých neurotransmitterových systémech a jejich roli v patofyziologii schizofrenie. Farmakologické modely mají velmi dobrou fenomenologickou i predikční validitu a proto jsou využívána pro testování potenciálních léčiv.

Farmakologické modely se tak využívají především pro testování léčiv, zatím co genetické a neurovývojové modely spíše pro objasnění etiologie a patofyziologie schizofrenního onemocnění (Marcotte et al., 2001; Bubeníková-Valešová et al., 2008).

Tabulka 1: Klinické aspekty schizofrenie a jejich projevy u animálního modelu (převzato a upraveno Lipska a Weinberger, 2000).

Klinické příznaky schizofrenie	Změna chování v animálním modelu schizofrenie
Psychotické příznaky	Hyperlokomoce vyvolaná dopaminergními látkami a antagonisty NMDA receptorů
Stereotypní chování	Stereotypie indukovaná dopaminergními látkami a antagonisty NMDA receptorů
Zvýšená náchylnost ke stresu	Hyperlokomoce vyvolaná stresem
Deficit ve zpracování informací	Deficit v PPI a ve vlně P50
Deficit v pozornosti	Deficit latentní inhibice po podání amfetaninu nebo antagonistů NMDA receptorů
Kognitivní deficit	Zhoršení prostorové paměti
Sociální deficit	Snížení sociálního kontaktu mezi zvířaty po podání antagonistů NMDA receptorů

3.2.1. Farmakologické animální modely schizofrenie

Farmakologické modely jsou založeny na akutní nebo chronické aplikaci látek, které ovlivňují dopaminové, serotoninové nebo glutamátové receptory. Jako dopaminové agonisty jsou využívány například amfetamin (Ellison et al., 1981) a apomorfin (Swerdlow and Geyer, 1993). Tyto látky způsobují u zvířat krátkodobé i dlouhodobé změny v chování. Pozorována je především hyperlokomoce, kterou způsobuje zvýšená aktivita mesolimbického systému (nucleus accumbens), dále pak stereotypie, za kterou je zodpovědná zvýšená aktivita striata (Moore, 1999). Podání těchto látek způsobuje i kognitivní deficit, ale nezpůsobuje sociální deficit. Všechny změny v chování mohou být ovlivněny administrací antipsychotik (Seeman, 1987; Swerdlow and Geyer, 1998). Serotoninový model vychází z psychomimetických vlastností, které mají některé halucinogenní látky (LSD). Jsou to látky, působící jako agonisté 5-HT_{2a} receptorů. Jejich administrace u lidí vyvolává projevy podobné časnému stádiu schizofrenie (Browsers and Freedman, 1966). Tyto látky vyvolávají především vizuální halucinace, ale u schizofrenie jsou typické halucinace sluchové. Pro modelování na základě serotoninergní hypotézy se používají agonisté serotoninových receptorů jako je 8-OH-DPAT (Arvidsson et al., 1981), dále pak selektivní antagonisté (S)-WAY 100135 (Cliffe et al., 1993), WAY 100635 (Mathis et al., 1994) a M100907 (Schmidt et al., 1992). Pro glutamátergní modely jsou používáni antagonisté NMDA receptorů jako je PCP (Noda et al., 1995), ketamin (Krystal et al., 1994), MK-801 (Andiné et al., 1999) a D-AP5 (Hauber and Schmidt, 1989). V této práci budu podrobněji rozebírat glutamátergní model schizofrenie.

3.2.1.2. Glutamátergní animální model schizofrenie

Nejčastěji využívaným animálním farmakologickým modelem schizofrenie podobného chování bývá model, u kterého se využívá látek působících jako nekompetitivní antagonisté glutamátergních NMDA receptorů. Mezi tyto látky patří především disociativní anestetika ketamin a PCP, které i po požití u lidí vyvolávají schizofrenii podobné stavy. Často využívanou látkou je také MK-801, která je používána pouze u experimentálních zvířat. Podání těchto látek vyvolává u subjektů zhoršení výkonu pracovní paměti, narušení prepulzní inhibice, narušenou a sníženou sociální interakci, zvýšenou lokomoci a zvýšený výskyt stereotypního chování.

Glutamátový model je založen na akutní nebo chronické administraci uvedených látek. Způsobují typické změny chování, které jsou považovány za koreláty psychózy. Podání těchto látek pacientům trpícím schizofrenií zhoršuje jejich primární příznaky (Lahti et al., 1995). První schizofrenii podobné příznaky byly u lidí popsány po vystavení PCP (Luby et al., 1959). PCP byl původně používán jako disociativní anestetikum, nicméně jeho administrace je asociována s řadou nepříznivých efektů a může způsobit závislost (Baldrige and Bessen, 1990). Podobný PCP je dizocilpin (MK-801) syntetizovaný v roce 1982 a původně používán jako neuroprotektivní a antikonvulzivní látka (Olney et al., 1989).

Další látkou používanou pro glutamátové modely je ketamin, který byl také využíván jako anestetikum. Ketamin vyvolává noční můry, depersonalizaci, derealizaci a změny emocí. (Coppel et al., 1973). Předpokládá se, že nízké dávky PCP a ketaminu selektivně nekompetitivně blokují NMDA receptory tak, že se naváží na místo v iontovém kanálu těchto receptorů (Javitt and Zukin, 1991). Akutní podání PCP zdravým jedincům způsobí vizuální halucinace, euforii, katatonii a kognitivní deficit (Krystal et al., 1994). Chronická administrace PCP vyvolává sluchové a další halucinace, kognitivní deficit, anxiózní a paranoidní chování a deficit v sociálních vztazích.

U experimentálních zvířat, jako jsou hlodavci a opice, nízká dávka způsobuje hyperlokomoci, stereotypní chování, deficit v kognitivních funkcích a ve zpracování informací, zhoršuje sociální interakci (Jentsch and Roth, 1999). Předpokládá se, že inhibice NMDA receptorů způsobuje, že je sekundárně aktivován dopaminergní systém, což vede k psychotickým stavům. Kromě toho blokace NMDA receptorů snižuje aktivitu inhibičních interneuronů ve frontálním kortexu (Homayoun and Moghaddam, 2007). Akutní inhibice NMDA receptorů způsobí disinhibici neurotransmitterových systémů. Dlouhodobá expozice NMDA antagonistů způsobuje snížení mozkové aktivity (Jentsch and Roth, 1999). Rozdíl mezi akutní a chronickou aplikací je shrnut v následující tabulce (tabulka 2).

Tabulka 2: Porovnání změn v chování a změn v centrálním nervovém systému po akutní nebo chronické administraci NMDA antagonistů (převzato a upraveno Bubeníková-Valešová et al., 2008).

	Akutní administrace	Chronická administrace	Reference
Glutamátergní systém	Zvýšení množství glutamátu ve frontálním kortexu	Snížení množství glutamátu a zvýšení množství glutaminu ve frontálním kortexu	Moghaddam et al., 1997
Dopaminergní systém	Zvýšení množství dopaminu uvolněného v PFC a nucleus accumbens	Snížení produkce a užití dopaminu	Moghaddam et al., 1997
GABAergní systém	Snížení uvolňování GABA	Snížení exprese mRNA GAD67 a počtu parvalbumin-pozitivních GABAergních receptorů	Yonezawa et al., 1998
Behaviorální změny	Hyperlokomoce Deficit ve zpracování informací Deficit v prostorové pracovní paměti a exekutivních funkcích Snížení sociálních interakcí Zvýšení stereotypního chování	Zvýšení lokomoční aktivity stresem a amfetaminem Deficit v kognitivních testech a zpracování informací Snížení sociálních interakcí Zvýšení stereotypního chování	Jentsch and Roth, 1999; Geyer et al., 2001; Zajackowski et al., 2003; Hitri et al., 1993; Koeke et al., 1988; Valeš et al., 2006; Rujescu et al., 2006; Mandillo et al., 2003; Achluz et al., 2001; Shiigi and Casea, 1999; Stoet and Snyder, 2006

3.2.1.1. Akutní podání antagonistů NMDA receptorů

Při akutním podání antagonistů NMDA receptorů byla nalezena zvýšená extracelulární hladina dopaminu, acetylcholinu a glutamátu v PFC (O'Donnell and Grace, 1998). Lokální aplikace MK-801 do PFC potkanů postrádá jakýkoli vliv na hladinu serotoninu a glutamátu (López-Gil et al., 2007). Efekt NMDA antagonistů na extracelulární hladiny monoaminů je regulován nepřímo pomocí GABAergních neuronů (Behrens et al., 2007). Místní aplikace PCP do mPFC v potkanů snižuje extracelulární hladinu GABA (Yonezawa et al., 1998).

Akutní podání ketaminu indukuje expresi Homer1a (kandidátního genu schizofrenie) ve ventrálním striátu a nucleus accumbens, dále kalmodulin proteinkinazy II (CaMKII) a dopaminového transportéru (DAT) v substantia nigra a ventrosegmentální oblasti (Iasevoli et al., 2007). Exprese Homer1a, je to časná forma genu Homer, která reguluje metabotropní glutamátový receptor Glur1/5, je vyvolána synaptickou

aktivitou, glutamátem ale i kokainem a amfetaminem. CaMKII fosforyluje Homer1 (Iasevoli et al., 2007).

Indukce exprese zmíněných genů vyvolaná akutním podáním ketaminu naznačuje spojení NMDA receptorů s dopaminovým systémem a s mGluR 1/5. Akutní podání NMDA antagonistů vyvolává expresi cFos a v kortikálních oblastech, nucleus accumbens, hipokampu a hypothalamu. Indukované zvýšení cFos koreluje s metabolickou aktivitou mozku a psychomimetickými účinky těchto látek (Duncan et al., 1998). Akutní administrace PCP zvyšuje mRNA expresi proteinů SAPAP (synaptických a postsynaptických proteinů) asociovaných s NMDA v nucleus accumbens a hipokampu (Kajimoto et al., 2003). Velké změny v neuropřenašečových systémech vyvolané akutním podáním antagonistů NMDA receptorů vyústí ve změny v chování zvířat (myši, potkanů a opic; Linn et al., 2007). V experimentech s opicemi dávka ketaminu poškodila exekutivní kontrolu (Stoet and Snyder, 2006), což je velice podobné výsledkům u schizofrenních pacientů (Kravariti et al., 2005). PPI je marker senzomotorického „gatingu“ a jeho deficit byl nalezen u vážných neuropsychiatrických poruch jako je schizofrenie (Geyer et al., 2001).

Akutní inhibice NMDA receptorů indukuje schizofrenii podobné chování u zvířat a ukazuje tak fenomenologickou validitu glutamátového modelu. Vzhledem ke své časové nenáročnosti je tento model často používán ke zkoumání efektů látek s potencionálním antipsychotickým účinkem (Bubeníková et al., 2005).

3.2.1.1.2. Chronické podávání antagonistů NMDA receptorů

Oproti akutnímu administraci, dlouhodobé podávání NMDA antagonistů snižuje produkci a využití dopaminu v dorsolaterálním PFC u potkanů a opic (Jentsch et al., 1997). Chronická přerušovaná expozice PCP vyvolává snížení využití glukózy v PFC, thalamu a auditorním systému, podobně jako u schizofrenie (Lehrer et al., 2005). Několik studií ukázalo zvýšenou hladinu glutaminu v PFC, anteriorním cingulu a thalamu u pacientů v průběhu první schizofrenní epizody (Bartha et al., 1997). Podobné změny metabolismu glutamátu byly nalezeny ve frontální oblasti u potkanů po opakovaném vystavení MK-801 (Kondziella et al., 2006).

Ketamin v nízkých dávkách zvyšuje uvolňování glutamátu v PFC, čímž stimuluje postsynaptické non-NMDA receptory a to způsobuje narušení dopaminergní transmise v PFC a narušení kognitivních funkcí, které jsou s touto oblastí spojené (Moghaddam et al., 1997). Subanestetické dávky ketaminu způsobují kognitivní deficit v úlohách závislých na PFC (Ghoneim et al., 1985), jako je například opožděné vybavování si slov (delayed verbal recall; Krystal et al., 1994).

Zmíněné změny v neurotransmitterových systémech jsou asociovány se změnami chování po dlouhodobém podávání antagonistů NMDA receptorů. Zhoršení kognitivních funkcí a zpracovávání informací po dlouhodobém podávání bylo zaznamenáno ve studiích s různými druhy zvířat (Valeš et al., 2006; Mandillo et al., 2003). Navíc byl kognitivní deficit stále přítomný i po skončení podávání antagonistů u opic a myši (Jentsch et al., 2007).

Učení je spojené s fosforylací pomocí Ca²⁺/CaMKII. Inhibice NMDA receptorů snižuje tuto

fosforylaci, což může vysvětlovat kognitivní deficit způsobený zmíněnými substancemi (Mouri et al., 2007).

Chronické podávání PCP zvyšuje amfetaminem indukovanou hyperlokomoci (Jentsch et al., 1998), poškozuje sociální chování a zvyšuje stereotypní chování potkanů a opic (Sams-Dodd, 1998; Linn et al., 2007).

Animální model schizofrenie založený na dlouhodobém podávání antagonistů NMDA receptorů ukazuje jak konstruktivní tak fenomenologickou validitu. Změny v neuropřenašečových systémech vykazují analogii se změnami zaznamenanými u pacientů se schizofrenií.

Kognitivní deficit, částečný deficit pracovní paměti a pozornosti vyvolaný NMDA antagonisty také podporuje validitu tohoto animálního modelu pro výzkum schizofrenie. Je vhodný pro hledání a výzkum nových látek s antipsychotickými účinky a k objasnění fungování současně dostupných psychotropních látek. Na druhou stranu by mělo být vzato v potaz, že opakovaným podáváním metamfetaminu vznikají změny shodné s chronickým efektem antagonistů NMDA receptorů (Abekawa et al., 2008).

3.2.1.2.3. Dizocilpin (MK-801)

Dizocilpin je látka podobná PCP. Využívá se pro navození hyperlokomoci a kognitivního deficitu (Olney et al., 1989). MK-801 způsobuje u různých druhů zvířat motorické dysfunkce jako je například hyperaktivita, stereotypie nebo ataxie (Koek et al., 1988).

Při navození hypoglutamatergního stavu pomocí MK-801 bylo možné pozorovat jednotvárnou monotonní lokomoci, která nahradila obvyklé chování jako je explorace, čichání nebo hrabání. Toto pozorování koresponduje s kognitivním deficitem u schizofrenie, který souvisí s nadměrnou dopaminergní aktivitou mesolimbických oblastí (Nilsson et al., 2001).

MK-801 působí jako nekompetitivní antagonist (nekompetuje s agonisty o vazebné místo) NMDA receptoru a ovlivňuje jeho aktivitu (Kovacic and Somanathan, 2010). Toto vazebné místo se nachází uvnitř iontového kanálu NMDA receptoru a receptor je inhibován napětěově závislým způsobem. K navázání MK-801 je zapotřebí předchozí aktivace a změna konformace receptoru, kdy dojde k otevření iontového kanálu (Chen and Lipton, 2006). Tato látka vykazuje vysokou afinitu k vazebnému místu a velmi pomalé opouštění kanálu NMDA receptoru, což postupně vede k inhibici normálně se vyskytujících a následných funkcí zprostředkovaných těmito receptory (Kovacic and Somanathan, 2010; Bubeníková et al., 2008). Tyto vlastnosti budou nejspíše zodpovědné za nežádoucí účinky MK-801. Například dochází u zvířat k psychomimetickým projevům (Bubeníková et al., 2008), ke vzniku kómatu a neurotoxickým účinkům vedoucím k degeneraci neuronů a vzniku Olneyho lézí (Olney et al., 1989).

Systémové podání potkanům způsobuje zhoršení v různých procesech učení a paměti v úlohách pasivního vyhýbání místu (Ohno and Watanabe, 1996) nebo v prostorových úlohách v radiálním bludišti a MWM (Whishaw and Auer, 1989). Výsledky jedné studie ukazují, že podání MK-801 v dávkách 0,12 mg/kg a 0,15 mg/kg naivním potkanům, kteří nebyli seznámeni s pravidly úlohy prostorové alterace na rotující aréně, u nich zhorší pracovní paměť a výkon v úloze. U zvířat, která byla

předtrénována bez dávek MK-801 tento deficit není (Zemanova et al., 2013). Výsledky jiné studie ukazují, že pouze dávka 0,2 mg/kg MK-801 aplikovaná systémově navodí významný deficit učení v úloze aktivního vyhýbání místu a dávka 0,1 mg/kg výkon potkanů v této úloze nenarušuje (Stuchlík et al., 2004). Ale jiná souhrnná studie zaměřená na MK-801 ukázala, že tato látka už v dávce 0,1 mg/kg je schopna narušit kognitivní funkce. Tato látka by tedy mohla splňovat kritéria pro validitu animálního modelu schizofrenie i v oblastech kognitivních dysfunkcí (van der Staay et al., 2011). Dávka 0,15 mg/kg zhoršuje u hlodavců prostorovou pracovní paměť, což by mohlo naznačovat, že NMDA receptory hrají roli spíše v dlouhodobém ukládání prostorových informací (White and Best, 1998). Další studie testovala vliv MK-801 na kognitivní flexibilitu potkanů v úloze aktivního vyhýbání se místu a ve MWM. Výsledky ukazují, že kognitivní flexibilita je v tomto modelu narušena a na tento deficit je citlivější úloha AAPA, deficit byl nalezen už při dávce 0,08 mg/kg (Lobellova et al., 2013).

MK-801 mění expresi sestřihových variant NR1 a NR2 podjednotek NMDA receptorů (Rujescu et al., 2006) podobným způsobem, jaký byl zjištěn u schizofrenních pacientů (Gao et al., 2000). Chronická administrace MK-801 vede u potkanů ke zvýšení extracelulární hladiny glutamátu v hipokampu, zatímco mimo hipokampus žádná změna pozorována nebyla (Genius et al., 2013).

Použití antagonistů 5-HT_{2A/2C} receptorů (ritanserin, risperidon) při léčbě blokuje kognitivní poruchy navozené podáním MK-801. Naopak haloperidol, který je antagonist D₂ receptorů, tento deficit není schopen efektivně napravit v AAPA ale zase efektivně blokuje lokomoci (Bubeníková-Valešová et al., 2008). Při samostatné aplikaci risperidonu a haloperidolu intaktním potkanům byl pozorován deficit ve výkonu v AAPA, ale při aplikaci ritanserinu tento efekt pozorován nebyl (Bubeníková-Valešová et al., 2008).

Tuto látku v současnosti využívá mnoho studií při modelování schizofrenii podobného chování, protože má schopnost vyvolávat pozitivní, negativní i kognitivní symptomy (Andiné et al., 1999; van der Staay et al., 2011). Důkazem pro toto tvrzení by mohla být studie, při které se po aplikaci dávky 0,1 mg/kg MK-801 objevila nejen hyperlokomoce ale i deficit v PPI. Podáním haloperidolu byla hyperlokomoce následně snížena, to opět potvrzuje predikční validitu tohoto animálního modelu (Bubeníková-Valešová et al., 2010). Lze pozorovat i sníženou dobu sociálního kontaktu mezi zvířaty po podání této látky (Sumiyoshi, 2008).

Experimentální studie dokládají i anxiolytické a antidepresivní působení MK-801 (Engin et al., 2009).

V současné době je výzkum schizofrenie zaměřen zejména na deficit kognitivních funkcí, protože se považuje za stěžejní projev schizofrenie a způsobuje významná omezení ve fungování jedince trpícího tímto onemocněním (Keefe and Harvey, 2012; Bowie and Havey, 2006; Kuperberg and Heckers, 2000).

3.3. Kognitivní deficit u schizofrenních pacientů

Deficit v kognitivních funkcích je považován za základní rys při diagnostice schizofrenie. Negativně ovlivněná bývá pozornost, paměť, exekutivní funkce a řeč. Některé studie naznačují, že u mladých pacientů je tendence ke zlepšování kognitivních funkcí (Gold et al., 1999). K poruchám kognice může docházet již v raných fázích schizofrenie (Addington et al., 2005). Tato porucha je poměrně stabilní až do staršího věku (nad 65 let), kdy se změny v kognitivních funkcích urychlují (Friedman et al., 2001). V predikci vývoje nemoci mohou pomoci kognitivní funkce jedince na počátku projevu schizofrenie (Carlsson et al., 2006). Existuje souvislost mezi nižším IQ a rizikem vzniku schizofrenie, těžké deprese a dalších psychóz (Zammit et al., 2004).

Právě narušení kognitivních funkcí u pacientů výrazně omezuje celkovou kvalitu jejich života - schopnost udržet si zaměstnání, založit rodinu, komunikovat s lidmi, nezávislost na okolí a další, a je tak omezený jejich každodenní výkon a fungování ve světě (Keefe and Harvey., 2012).

Kognitivní deficit se vyskytuje u jedinců se schizofrenií velmi často, u více než 75% pacientů byl kognitivní deficit pozorován (O'Carroll, 2000). Proto se deficit exekutivních funkcí a pozornosti jeví jako důležitý rys schizofrenie (Weickert et al., 2000).

Deficit exekutivní pozornosti může být primárním poškozením v první epizodě schizofrenie (Orellana et al., 2012). U pacientů se při úkolech zaměřených na pozornost aktivují stejné oblasti mozku jako u kontrol (dorsolaterální PFC, insula) ale s jinou mírou. To by mohlo naznačovat, že porucha pozornosti je způsobena nedostatečnou regulační aktivitou mozku při reakci na pozornost náročné, přechodné stimuly (Carter et al., 2010). Schizofrenní jedinci mají ztenčenou šedou hmotu mozku. Konkrétně s pozorností je spojován úbytek šedé hmoty v oblasti pravého a levého anteriorního frontálního závitu (Edgar et al., 2012).

Průběh zhoršení pracovní paměti a pozornosti je možný předvídat na základě kognitivních rezerv. Kognitivní rezervy, které se zjišťují na základě premorbidního IQ, úrovně vzdělání nebo profese a volnočasových aktivit, mohou u vysokého procenta jedinců správně určit, jestli se jedná o schizofrenního jedince, jedince se schizoafektivní poruchou nebo zda je to zdravý jedinec (de la Serna et al., 2012).

Byla zjištěna signifikantně nižší výkonnost exekutivních funkcí u pacientů trpících schizofrenií než u zdravých jedinců stejného věku a pohlaví. Vážnost deficitu je stejná jak u pacientů s časným nástupem tak u pacientů s nástupem onemocnění až v dospělosti (Holmén et al., 2012). Na počátku onemocnění dochází k poškození funkcí týkajících se plánování a používání strategií (Hutton et al., 1998). Postupem času se deficit zhoršuje (Joyce et al., 2002). U pacientů bylo zaznamenáno zapojení ventrální PFC při řešení úloh, zatím co u zdravých jedinců byla zapojena dortální PFC. To může naznačovat snahu kompenzovat funkci postižené části PFC, ale může to znamenat zhoršení exekutivních funkcí (Tan et al., 2006). Důležitou součástí exekutivních funkcí je behaviorální flexibilita. Ta je definována jako schopnost přizpůsobování chování, myšlení a pozornosti měnícím se podmínkám okolí, nebo na základě zpětné vazby. Umožňuje vytvoření nové strategie chování, když stará již není efektivní (Miyake et al., 2000). Behaviorální flexibilita se hodnotí na základě řady testů. Nejpoužívanější je Wisconsinský test třídění

karet (WCST) nebo například Stroopův test a Hanojská věž.

Při tetování pomocí WCST třídí účastníci karty podle barvy, tvaru či počtu obrazců na kartě. Jedinci nejsou seznámeni s tím, podle jakého kritéria mají karty třídít, je jim dána pouze zpětná vazba, jestli zvolili správnou strategii (Bear, 2007). Studie ukázala, že jedinci se schizofrenií mají problém s řešením této úlohy. Pacienti oproti kontrolám zůstávali mnohem dále u své zvolené strategie třídění a na základě zpětné vazby nebyli schopni zvolit jinou efektivní strategii. To odpovídá poškození funkce PFC, která je zapojena do exekutivních funkcí, u pacientů se schizofrenií (Wobrock et al., 2009).

Stroopův test se zakládá na prezentaci slov účastníkům testu. Slova označují jinou barvu než tu, kterou jsou vytištěna. Testování jedinci musí potlačit automaticky prováděnou a naučenou činnost, jako je čtení a musí pojmenovat slovo podle jeho barvy nikoliv obsahu (Plháková, 2005). Tento test by měl hodnotit selektivní pozornost, rychlost zpracování informací a kognitivní flexibilitu. Oba tyto testy jsou založené na tom, že jedinec musí opustit zavedenou strategii a vytvořit si novou (Rossi et al., 1997).

Dalším hojně využívaným testem je test Hanojské věže. Jedinci musí podle daného pravidla přemístit kotouče z jedné tyče na jinou. Řešení této úlohy opět souvisí s funkcí mediálního frontálního kortexu. U pacientů se schizofrenií vykazuje tato oblast snížený metabolismus (Andreasen et al., 1992).

U prostorových úloh se na řešení úkolu podílí parahipokampální kůra (PHK; Ploner et al., 2000). U deficitu prostorové orientace se uplatňují i dopaminové receptory, jak bylo ukázáno při léčbě pergolidem (dopaminový agonista), kdy se zlepšila prostorovizuální pracovní paměť (McClure et al., 2010).

Některé studie ukazují vztah mezi negativními symptomy a kognitivním deficitem (Eack et al., 2013). Bylo potvrzeno, že risperidon má vliv jak na negativní příznaky, tak na kognitivní deficit, což naznačuje že by mohly mít podobný základ a že kognitivní dysfunkce mohou být do určité míry závislé na negativních symptomech schizofrenie (Rossi et al., 1997).

Podle glutamatergní teorie vzniku schizofrenie byla provedena řada behaviorálních pokusů, které se zabývaly vlivem nekompetitivních antagonistů na chování zvířat. Výsledky těchto experimentů podporují používání těchto látek v modelování negativních příznaků a kognitivního deficitu, což podporuje celkovou validitu animálního modelu schizofrenie podobného chování založeného na podávání nekompetitivních antagonistů NMDA receptorů (Neill et al., 2010). Některé kognitivní efekty NMDA-dysfunkce se mohou objevit jako důsledek interakce mezi glutamatergním systémem a jinými neurotransmiterovými systémy, jako je dopaminový a serotoninový (Olney et al., 1999). NMDA antagonisté způsobují dopaminovou dysregulaci (Jentsch and Root, 1999).

Schopnost přizpůsobit se změnám v okolním prostředí (behaviorální flexibilita) je u jedinců trpících schizofrenií často snížena. To bylo demonstrováno při experimentu v úkolech virtuálního rozhodování (virtual decision-making task; Han et al., 2012). U animálních modelů, například po vystavení antagonistům NMDA receptorů, byly pozorovány změny v pozornosti, behaviorální flexibilitě a v přizpůsobení se novým podmínkám (Amitai and Markou, 2010). To samé bylo zjištěno u potkanů vystavených postnatálně PCP (Broberg et al., 2008).

Za deficit vnímání, pozornosti a zpracování informací u schizofrenie by mohl být zodpovědný proces

tzv. senzoričkého „gatingu“. Tento proces pomáhá s tříděním informací z okolí, filtruje nadbytečné a v daném okamžiku nepodstatné stimuly. Zabraňuje tak přehlčení CNS nepotřebnými informacemi. Pacienti se schizofrenií nejsou schopni třídít irrelevantní podněty a proto jsou přetížení smyslovými podněty z okolí, což vede k senzoričkému přehlčení, kognitivní fragmentaci a snížení kognitivních funkcí (Braff, 1993). Poruchy senzoričkého gatingu by měly být měřitelné pomocí metod stanovení vlny P50 a PPI. Měří se dva podněty; podmíněný a testovací. První podmíněný podnět by měl potlačit reakci na testovací stimul. U jedinců se schizofrenií nedochází k tak velkému potlačení jako u zdravých jedinců (Light and Braff, 1999).

Postižena je i kognitivní koordinace, té se budu podrobněji věnovat v samostatné kapitole.

3.3.1. Kognitivní deficit u animálních modelů

Jako animální modely se běžně používají potkani kmene Wistar, Long Evans nebo Sprague-Dawley a myši. Při behaviorálních testech se u nich zkoumají kognitivní funkce jako je pozornost, dlouhodobá paměť, pracovní paměť, prostorová navigace, zpracování informací a kognitivní koordinace.

Jedním z projevů schizofrenie je deficit ve zpracování informací. Tento projev se běžně měří pomocí testu PPI a testu akusticky evokovaných potenciálů vlny P50. PPI se měří ve speciální komoře, kde je umístěn potkan a snímá se pohyb celého těla v odpovědi na podněty podobné těm používaným u lidí (Light a Braff, 1999). Administrace antagonistů NMDA receptorů výrazně naruší schopnost PPI (Geyer et al., 2001).

Při výzkumu senzoričkého zpracování se používá úloha N40 potlačení (analogicky k akusticky evokovaným potenciálům vlny P50; Light a Braff, 1999). Po podání PCP byl zaznamenán deficit v senzoričkému zpracování při této úloze (Adler et al., 1986). Při podání ketaminu došlo k narušení senzomotorického zpracování informací měřeného pomocí PPI, ale nedošlo k deficitu u úlohy N40. To by mohlo naznačovat odlišné zpracovávání informací v CNS během těchto úloh (de Bruin et al., 1999).

Vizuální paměť je testována pomocí úlohy rozpoznávání objektů (novel objective recognition test – NORT). V této úloze se testuje jak dlouhou dobu zvíře zkoumá nový objekt v porovnání s objektem zvířeti už známým. Po chronické aplikaci PCP došlo k výraznému snížení doby kontaktu zvířete s novým objektem. Tento deficit může být vyrušen dávkou atypického antipsychotika klozapinu (Hashimoto et al., 1999).

Zásadním problémem u schizofrenních jedinců je dysfunkce selektivní pozornosti. K modelování tohoto příznaku se využívá porucha latentní inhibice (LI), je to proces ignorování nepodstatných podnětů. Pro navození LI je možné využít amfetaminu, MK-801 nebo skopolaminu (Bay-Richter et al., 2013; Traverso et al., 2012; Barak and Weiner, 2010). LI způsobené amfetaniem lze zmírnit pomocí haloperidolu nebo klozapinu (Bay-Richter et al., 2013).

Pro studium neurobiologických mechanismů souvisejících s pamětí, učením a vykonáváním rozhodnutí se u zvířat využívá prostorová paměť. Prostorová paměť zvířat je považována za analogickou vyšším kognitivním funkcím a deklarativní paměti u lidí. Kognitivní funkce zahrnují již zmíněné

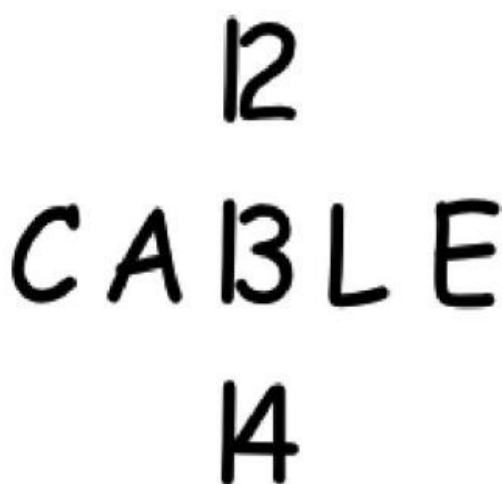
exekutivní funkce umožňující řešení problémů, plánování, rozhodování či realizování cílevědomých postupů a výkonů (O'Keefe a Nadel, 1978). Často využívanou úlohou pro studium prostorové orientace a role hipokampu je MWM. Tato úloha je citlivá na poškození hipokampu. Jeho bilaterální léze výrazně naruší schopnost zvířete řešit úkol (Morris, 1982). Při podání NMDA antagonisty MK-801 trvá zvířatům déle ostrůvek najít. Tento deficit koreluje s množstvím podané látky (van der Staay et al., 2011).

4. Kognitivní koordinace

Kognitivní koordinace se podílí na schopnosti rozlišovat relevantní a irelevantní stimuly, rozdělit je do skupin a vybrat jen ty relevantní vzhledem ke kontextuálním požadavkům (obr. 15; Olypher et al., 2006). Zpracování kontextu je definováno jako schopnost reprezentovat a aktivně udržovat informace požadované k selekci a plnění exekutivního úkolu, a tak zvolit vhodnou strategii chování (Holmes et al., 2005; MacDonald et al., 2005). Schopnost oddělit a zpracovat různé podněty v prostoru a podle toho vybrat typ chování je závislá na hipokampu (Kubík and Fenton, 2005).

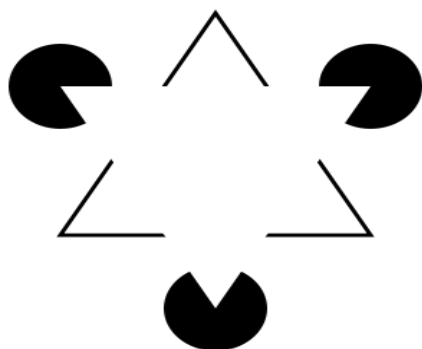
Kognitivní koordinace a její narušení by mohlo být jednou z hlavních příčin desorganizace myšlení, které se projevuje u jedinců se schizofrenií (Olypher et al., 2006). Jedinci trpící schizofrenií vykazují deficit v úkolech, které vyžadují rozdělení podnětu do podskupin (Silverstein et al., 2000). Tento stav naznačuje, že mají poškozenou kognitivní koordinaci, jinak řečeno trpí tzv. kognitivní desorganizací, což je hlavní deficit při zmateném schizofrenním stavu, při kterém se projevují halucinace, desorganizace a poruchy myšlení (Phillips and Silverstein, 2003).

Pacienti se schizofrenií mají problém s myšlením v kontextu, což je koncipováno jako exekutivní funkce související s pracovní pamětí a pozorností. U jedinců trpící tímto onemocněním je tedy narušena schopnost prezentovat a udržovat kontext informací. Za tento deficit je zřejmě zodpovědná dysfunkce nebo abnormální aktivita ve frontálním kortexu (měřeno fMRI) v porovnání s kontrolami (Holmes et al., 2005; MacDonald et al., 2005).



Obr. 15: Tento obrázek představuje dvě skupiny stimulů. Záleží tedy na kontextu, které jsou v daný okamžik relevantní a které irelevantní. Pokud bude cílem přečíst slovo, dochází k vyhodnocení čísel 12 a 14 jako irelevantní informace. Centrální symbol je tedy vnímán jako písmeno B, což vede k vytvoření slova cable. Pokud naopak bude mít jedinec za cíl určit číslovky, vybere si jako relevantní druhou skupinu symbolů. Záleží tedy vždy na kontextu, v kterém mají být symboly interpretovány (převzato a upraveno, Olypher et al., 2006)

Schizofrenní jedinci mají problém s tímto typem úloh. Je pro ně složité odlišit relevantní a irelevantní skupiny podle kontextuální situace. Jsou u nich pozorovány jiné výsledky v těchto úlohách než u zdravých jedinců. Pacienti vykazují také odlišné výsledky v úlohách, které jsou založeny na tzv. „gestalt principu“. U těchto vizuálních úloh se předpokládá, že výsledný vjem obrazce je ovlivněn okolním kontextem (obr. 16; Uhlhaas et al., 2006).



Obr. 16: Kanizsův trojúhelník – příklad optického klamu založeném na gestalt principu

Mysl má tendenci, podle okolního kontextu, vytvářet a doplňovat tvary (hrojúhelník), které nejsou vyobrazené (URL 6).

Koncept kognitivní koordinace má původ v neuropsychologii a neuroanatomii (Phillips and Singer, 1997). Kognitivní koordinace může být také definována jako skupina neurálních procesů, která kontroluje načasování aktivity a signalizace mezi neurony. Tímto způsobem je zřejmě možno selektivně aktivovat specifickou reprezentaci v CNS a tlumit reprezentace nesouvisející (Phillips and Silverstein, 2003). Jinak řečeno kognitivní koordinace je definována jako skupina interakcí, která modifikuje dynamiku mozku bez změny receptivního pole (Phillips and Singer, 1997; Phillips and Silverstein, 2003).

Bez této segregace by docházelo k překrývání koaktivních skupin neuronů a to by mohlo vést k falešné, nepřiměřené nebo zmatené aktivaci neurálních reprezentací (von der Malsburg and Schneider, 1986).

Jedna hypotéza, jak dochází k segregaci se zakládá na časové desynchronizaci gama oscilací (Singer, 1999). Charakteristická frekvence gama vln je 40 Hz. Aktivita gama vln se vztahuje k vědomé pozornosti, integraci, selektivní pozornosti a pracovní paměti. Gama vlny jsou nejspíše zapojené do řešení problému vazeb (Engel and Singer, 2001). Se změnami gama synchronizace u pacientů se schizofrenií pozitivně koreluje závažnost halucinací konceptuální desorganizace a porucha myšlení (Spencer et al., 2004). Spojitost segregace a gama vln podporuje studie, při které se aplikoval tetrodotoxin (TTX; blokátor mozkové aktivity) do hipokampu. Aplikace TTX vyvolala maximální odpověď v gama periodě. To naznačuje, že aktivace i slabě asociovaných buněk, by mohla narušit selektivní aktivaci a inhibici prostorově uložené reprezentace (Olypher et al., 2006).

Porucha kognitivní koordinace může vzniknout v důsledku sníženého průtoku iontů skrz NMDA kanály. Aktivace NMDA receptorů je napětově závislá a umožňuje průchod Ca^{2+} iontů. Je pro ně typické pomalé ale dlouhodobé otevření iontového kanálu. Vzhledem k těmto jejich vlastnostem se předpokládá, že by mohly hrát důležitou roli v kontrole jednotlivých procesů v CNS a podílet se tak na

procesu kognitivní koordinace. Pokud kognitivní koordinace závisí na aktivitě NMDA receptorů, pak by to mohlo vysvětlit, proč nesourodé, irelevantní a fragmentované vjemy a myšlení vznikají při hypofunkci NMDA receptorů (Phillips and Silverstein, 2003).

4.1. Testování kognitivní koordinace na animálním modelu schizofrenie

Kritéria pro odvození kognitivní koordinace z chování potkanů jsou následující: 1. v přítomnosti několika sad stimulů, které mohou být odděleny, je kognitivní chování organizováno v soudalu s relevantní podskupinou stimulů podle kontextuální situace; 2. kognitivní chování se projevuje během ustálených fyzikálních podmínek, při kterých je potenciál pro interferenci paralelních kognitivních procesů. U deficitu tohoto procesu se projeví desorganizovaná kognitivní reakce během ustálených fyzikálních podmínek, během nichž referenční hodnoty zdravých a nemocných splňují kritéria pro kognitivní koordinaci a bude beze změny kognitivní odpovědi, v situaci kdy je proces kognitivní koordinace zbytečný (Wesierska et al., 2005).

Úloha AAPA se využívá pro testování kognitivní koordinace. Jak již bylo popsáno, tato úloha může být koncipována dvojím způsobem. Zakázaný sektor je definován buď vzhledem ke stabilním orientačním bodům v místnosti (room frame) nebo k orientačním bodům v rámci arény (arena frame). Při úloze kdy sektor je stabilní v rámci místnosti je zvíře nuceno využívat distální orientační body a orientovat se za pomoci alothetické formy navigace. Když je zakázaný prostor definován v rámci arény, zvíře se orientuje podle proximálních bodů, jako jsou pachové stopy na aréně a pomocí idiothetické navigace (Petrásek et al., 2009). Při rotaci arény dochází ke vzájemnému konfliktu informací ze dvou referenčních rámců; room frame X arena frame. Aby zvíře bylo schopné úlohu zvládat musí rozpoznat, který referenční rámec je relevantní. Pokud je sektor definován v rámci místnosti, zvíře musí ignorovat orientační vodítka na aréně a naopak (Petrásek et al., 2009).

Malgorzata Wesierska a kol. ve své studii zaměřené na kognitivní koordinaci využívali arénu ve čtyřech různých variantách: 1. stabilní, suchá aréna; (Room&Arena)+

2. rotující aréna ve tmě; Arena+
3. rotující aréna pokrytá vodou; Room+
4. rotující suchá aréna; Room+ Arena- (AAPA)

Zvířatům byl jednostranně inaktivován hipokampus pomocí TTX. Unilaterální TTX injekce blokuje spontální akční a lokální potenciály (Olypher et al., 2006) a odpovědi stimulace PP (Klement et al., 2005). Předpokládalo se, že pokud je hipokampus zodpovědný za kognitivní koordinaci dojde k deficitu při řešení úlohy AAPA, ale v ostatních případech budou potkani schopni úlohu řešit, což se také potvrdilo. Tato studie tedy ukázala, že hipokampus je důležitý v segregaci a koordinaci informací. Má schopnost rozlišovat mezi relevantními, room frame, a irelevantními, arena frame, podněty, přicházejícími z okolí (Wesierska et al., 2005). Segregace a reprezentace jsou dvě odlišné funkce neuronální sítě hipokampu. Na hipokampu je zřejmě závislá tvorba podskupin relevantně asociovaných stimulů, kdy dochází k dynamické aktivaci a inhibici reprezentací vnějšího světa (Kubík and Fenton, 2005).

V přítomnosti disociovaných proximálních a distálních vodítek, vyhýbání se místu je organizováno jen podle distálních vodítek v úloze Room+ Arena- a podle vodítek z obou referenčních rámců v úloze (Room&Arena)+. Potkání vnímají a zpracovávají oba referenční rámce současně (Fenton et al., 1998), ale jsou tedy schopni tyto referenční rámce segregovat a splňují tak kritéria pro proces kognitivní koordinace, který je u nich možný při této úloze zkoumat. Intaktní potkání jsou schopni se vyhýbat jak Room+ Arena- tak (Room&Arena)+, ve kterém jsou referenční rámce ve vzájemném konfliktu. Potkání trénovaní v úloze (Room&Arena)+ vykazovali separaci paměti pro room a arénově vázané vyhýbání se místu během extinkce podmínek úlohy (Bureš et al., 1998; Fenton et al., 1998). Prostorová paměť pro aréna a zvláště pro room prostorový rámec reprezentuje potenciálně konfliktní informace a tak je zapotřebí dynamicky řízené chování, závislé na kontextuálních podmínkách. Chování, které vede k vyhýbání se, v těchto úlohách závisí na kontextu, třídění vjemů do podskupin a tudíž může být kognitivní koordinace odlišena od běžného „place-avoidance“ chování. Injekce TTX naruší zvládnutí úlohy vyhýbání se místu, zvláště, když jsou stimuly referenčního rámce arény a místnosti kontinuálně odděleny (Wesierska et al., 2005). Bilaterální injekce TTX poškozuje retenci (Room&Arena)+ a Room+ Arena- (AAPA) vyhýbání (Cimadevilla et al., 2000). Aplikace TTX nepoškozuje (Room&Arena)+ vyhýbání se nebo učení při MWM, podobně jako nebyl zaznamenán u pacientů se schizofrenií deficit kognitivní koordinace, když stimuly byly očividně organizovány.

Hypotéza koordinace závisí na dodržování explicitní koordinaci room a/nebo arena definovaných neuronálních reprezentací, jak může být patrné v simultánní hipokampální reprezentaci místových buněk room a arénových umístěních. Místový neuron je aktivní jak při reprezentaci room tak arena umístěních, když jsou stimuly dány do konfliktu. Některé buňky jsou aktivní relativně ke stimulům v rámci místnosti, jiné ke stimulům v rámci arény, a aktivita dalších závisí na obou skupinách stimulů (Gothard et al., 1996; Brown and Skaggs, 2002; Rivard et al., 2004). Tento vzor odpovědí byl zaznamenán také při rotaci arény (Zinyuk et al., 200) a během (Room&Arena)+ úlohy (Kelemen et al., 2004). Trénink na rotující aréně dokonce zvýšil aktivitu místních polí během rotace a AAPA (Zinyuk et al., 2000; Kelemen et al., 2004).

TTX aplikace koaktivuje páry pyramidových buněk, které byly původně aktivní nezávisle. Postižení hipokampální kognitivní koordinace poškozuje dělení proximálních a distálních stimulů do podskupin (Wesierska et al., 2005). TTX-indukovaná koaktivita neuronů nastala během gama vln. Tato koaktivita může reprezentovat selhání segregace buněčných celků (Singer, 1999) a indukovat desorganizaci u schizofrenie (Spencer et al., 2003). TTX-indukovaná koaktivita má prediktivní validitu jako model desorganizace u schizofrenie. Studie ukazuje, že zvýšená aktivita slabě provázaných buněčných párů může selektivně produkovat desorganizaci. Zvýšení aktivace buněčných párů, které byly původně slabě provázané a které kódovaly nezávislé reprezentace, je nezbytná a dostačující k narušení oddělené aktivace uložených reprezentací (Olypher et al., 2006). Studie ukázala, že kognitivní koordinace je specifickou funkcí hipokampu, která je od jeho funkce reprezentační oddělitelná na úrovni chování (Fenton and Kubík, 2005).

5. Cíle práce

Cílem této práce bylo:

- Studium existence alternativních strategií, které nezávisí na použití distálních orientačních bodů, při řešení úlohy AAPA
- Studium vlivu odlišných podmínek a efektu MK-801 během habituace na učení potkana při následujícím tréninku v úloze AAPA

6. Materiál a metody

Podmínky byly v obou experimentech podobné a tak budou popsány dohromady

6.1. Experimentální zvířata

V experimentech bylo použito celkem 60 dospělých samců laboratorního potkana Long-Evans z chovu Fyziologického ústavu Akademie věd. V čase experimentu byli 3-5 měsíců staří a s hmotností od 300-540 g. Potkani byli umístěni po třech až čtyřech jedincích v plastových průhledných boxech o velikosti 50 x 25 x 25 cm. Byli umístěni ve zvěřinci oddělení neurofyziologie paměti, v teplotně kontrolovaném prostředí s 21°C. Během celého experimentu měli potkani volně k dispozici vodu i potravu. Byl nastaven 12 hodinový světelný cyklus a světelná fáze trvala od 7:00 do 19:00 hodin. Experimenty probíhaly vždy ve světelné fázi dne.

Všechny uvedené experimenty probíhaly v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání a s vyhláškou o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat č. 207/2004 Sb, a podle směrnic Evropské rady 2010/63/EC.

6.2. Farmaka použita během experimentu

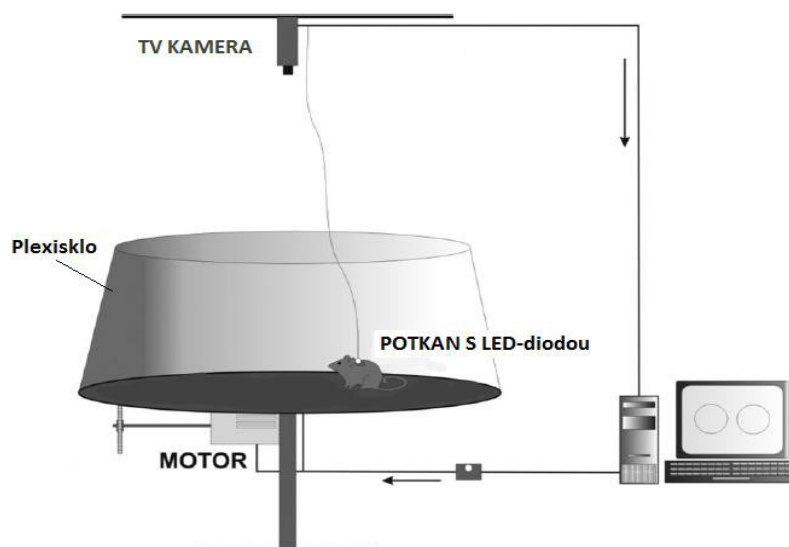
Při experimentu č.2 byla použita látka MK- 801 (dizocilpin - [5R,10S]-[+]-5-methyl-10,11- dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imin) od firmy Sigma-Aldrich. Dávka podávaná během experimentu byla 0,15 mg/kg. Při přípravě MK-801 byl použit fyziologický roztok (B Braun). Potkanům se tato dávka aplikovala intraperitoneálně v objemu 1 ml/kg váhy zvířete.

6.3. Aparatura

V experimentech byla využita behaviorální aparatura kolotočového bludiště („Carousel maze“). To je tvořeno kovovou kruhovou arénou o průměru 82 cm s průhledným 30 cm vysokým plexisklem okolo. Plexisklo zabraňuje útěku zvířat a zároveň poskytuje dobrou viditelnost okolního prostoru. Aparatura je umístěna 70 cm nad podlahou místnosti o rozměrech 4 m x 5 m. Aréna je poháněna elektromotorem, který je umístěn pod arénou. Pomocí výkonu elektromotoru je možné regulovat rychlost a směr otáčení arény.

Nad arénou je umístěna kamera, která snímá signál dvou infračervených LED-diód. Referenční dioda je umístěna na okraji arény a trackovací je umístěna na postroji, který má zvíře připevněný na zádech. Kamera je připojena k počítači s trackovacím systémem (iTrack, Bio-Signal Group, DE, USA), který je ve vedlejší místnosti (obr. 17). Systém umožňuje zaznamenávání polohy a rychlosti pohybu zvířete i arény. Kamera zaznamenává pozici potkana v rámci místnosti i v rámci arény každých 40 ms. Na základě aktuální pozice, když potkan vstoupí do 60° široké výseče, doručí počítač zvířeti elektrický stimul pomocí kabelu připevněnému ke zvířeti. Definovaná výseč je pro zvíře zakázaný sektor (není viditelně označen). Tento sektor je určen dvěma různými referenčními rámci. Takzvaný „arena frame“, je definovaný proximálními orientačními body (např. pachové stopy). „Room frame“ je definován distálními mimo

arénovými podněty.



Obr. 17: Kolotočové bludiště („Carousel maze“), na kterém potkani řešili úlohu AAPA během experimentů

6.4. Úloha AAPA

Při experimentech byla použita úloha AAPA. Zvíře se při ní musí naučit vyhýbat zakázanému sektoru. Tento sektor je definován v referenčním rámci místnosti. Potkan musí využívat především alothetickou formu navigace podle orientačních bodů nacházejících se v místnosti.

Potkan musí být schopný rozlišovat dva prostorové rámce; referenční rámec arény a referenční rámec místnosti. Musí poznat relevantní a irelevantní podněty a ignorovat ty stimuly, které se vyskytují na aréně a nejsou pro vyřešení úlohy podstatné. Musí se tedy řídit jen podle distálních orientačních bodů v místnosti.

Pokud potkan vstoupí do zakázané oblasti a setrvá tam déle než 200 ms, je mu doručen averzivní podnět (elektrický šok). Ten trvá 500 ms a jeho hodnotu lze individuálně nastavit od 0,2 až do 0,8 mA. Hodnota se většinou upravuje podle chování zvířete, tak aby bylo zvíře aktivní, ale aby nerezignovalo na řešení daného úloku a nedošlo u něj k tzv. „freezingu“. Pokud potkan sektor neupustí obdrží každých 900 ms další šok. Šoky jsou doručovány pomocí kabelu připojenému k postroji na zvířeti. Vodivé spojení je zajištěno připnutím svorkou k injekční jehle umístěné ve volné kůži na krku potkana. Aplikace jehly je pro zvíře nebolestivá a jehla je pomocí peánu upravena tak, aby nedošlo k její ztrátě a poranění zvířete (obr. 18).



Obr. 18: Speciální postroj pro potkany, který umožňuje sledování pohybu a polohy zvířete pomocí LED-diody. Součástí postroje je kabel, který přivádí elektrický proud. Kabel je připojen pomocí svorky k injekční jehle, umístěné ve volné kůži za krkem potkana, čímž je zajištěno vodivé spojení s arénou a umožňuje dávat slabé elektrické šoky potkanovi při vstupu do zakázaného sektoru.

6.5. Manipulace se zvířaty

6.5.1. Aklimatizace a „handling“

Zvířata byla na začátku experimentu umístěna 14 dní do chovu neurofyziologie paměti, aby se aklimatizovala. Aby si zvířata zvykla na experimentátora proběhl tzv. „handling“. Potkani byli handlováni 10 minut každý den během jednoho týdne. Jeden až dva dny před začátkem experimentu byla zvířatům zavedena podkožně injekční jehla mezi lopatky. Ostrý konec jehly byl odstraněn a vytvořila se malá smyčka pomocí peánu, aby se zabránilo vyklouznutí jehly. Smyčka sloužila pro připojení svorky (tzv. „alligator clip“) a spojení s kabelem přivádějícím elektrický proud.

6.5.2. Habituační na aréně

Habituační je součástí experimentu, ale není ještě zahrnuta do vlastního testování potkanů. Při habituaci je zvířeti dovoleno volně prozkoumávat arénu bez aplikace elektrických šoků při vstupu do zakázané oblasti. Zvíře je seznámeno s novým prostředím a je tak snížený stres z neznámého prostředí, který by mohl mít vliv na výsledky experimentu. Při habituaci aréna může i nemusí rotovat.

6.5.3. Trénink

Podstatou tréninků bylo, aby se zvířata naučila vyhýbat zakázané oblasti. Při vstupu do zakázaného sektoru obdrží elektrický šok.

Při tréninku byly vyhodnocovány tyto parametry:

- počet vstupů do zakázané oblasti
- maximální čas vyhýbání se mezi dvěma vstupy do sektoru (test výkonnosti dlouhodobé paměti)

- čas prvního vstupu do sektoru (odráží výkon dlouhodobé paměti)
- lokomoční aktivita potkana
- čas strávený v sektoru

6.6. Metodické postupy

6.6.1. Experiment 1: Schopnost potkanů řešit aktivní vyhýbání se místu bez distálních orientačních bodů

Cílem experimentu bylo potvrdit nebo vyvrátit existenci alternativních strategií, které nezahrnují distální, extra arénové navigační body, při řešení úlohy aktivního vyhýbání se místu.

Protože v experimentální místnosti byly zhasnutá světla, extra arénové orientační body byly pro potkany nedostupné.

Potkani byli trénováni řešit úlohu ve světle nebo ve tmě (s nebo bez extra arénových orientačních bodů). Někteří potkani trénováni ve tmě byly předtrénováni při světle. Testovací sezení následovala vždy po pěti tréninkových sezeních. Důvodem testovacích sezeních bylo studium strategie vyhýbání se zakázanému prostoru a potvrzení, že v místnosti ve tmě nejsou žádné nežádoucí orientační body.

6.6.1.1. Behaviorální trénink

Behaviorální trénink začal 1 až 3 dny po habituaci. Trénink byl prováděn na rotující aréně. Aréna rotovala rychlostí 1 rpm (otáčka za minutu). Zakázaný 60° široký sektor byl stabilní v rámci místnosti, nerotoval s arénkou.

Při tomto experimentu bylo použito 22 samců potkana kmene Long-Evans ve stáří 3 až 5 měsíců a váze 350-450 g na začátku experimentu. Potkani byli rozděleni do skupin. Někteří byli trénováni pouze ve světle (skupina L), jiní ve tmě (D) a ostatní při obou podmínkách (LD; viz tabulka). Znárodnění podmínek při tréninku viz. obr. 19.

Tabulka 3: Rozdělení zvířat do skupin

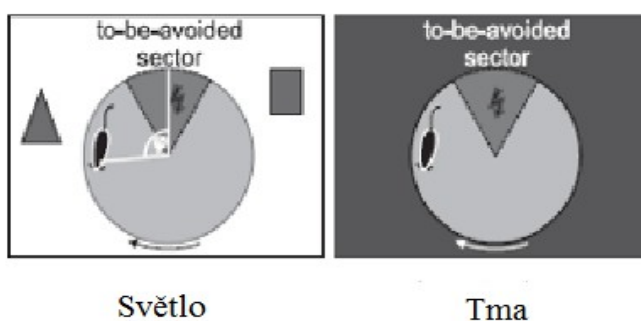
Skupina	Počet
L	8
D	4
LD	10

Ze skupiny LD bylo 7 potkanů nejprve trénováno ve světle a poté ve tmě a 3 potkani byli trénováni opačně.

Trénink v obou podmínkách trval 15 nebo 25 sezení. Vyjimku tvořili 4 potkany, kteří byli trénováni v šeru pouze 10 sezení a poté byly trénováni ve tmě dalších 15 sezení. Tyto potkani měli být původně trénováni pouze ve tmě, nicméně následně bylo zjištěno, že nějaké světlo do místnosti pronikalo z

přilehlé chodby ventilačním systémem a pode dveřmi. Potkani byli schopni se vyhýbat sektoru při změně rychlosti arény a vypnutí šoků. To bylo zjištěno při testovacích sezeních, kdy tyto zvířata byla schopna úkol zvládat za použití distálních orientačních bodů i při těchto zhoršených světelných podmínkách. Zdroje světla jsme identifikovali a odstranili.

Tréninkové sezení trvala 20 min. Sezení byla označena číslem označujícím pořadí sezení a písmenem L nebo D, značícím světelné podmínky (světlo/tma).



Obr. 19: Znárodnění tréninkových podmínek: v přítomnosti extra arénových orientačních bodů (vlevo), a jejich absence ve tmě (vpravo; Fajnerová et al., 2014).

6.6.1.2. Testovací sezení

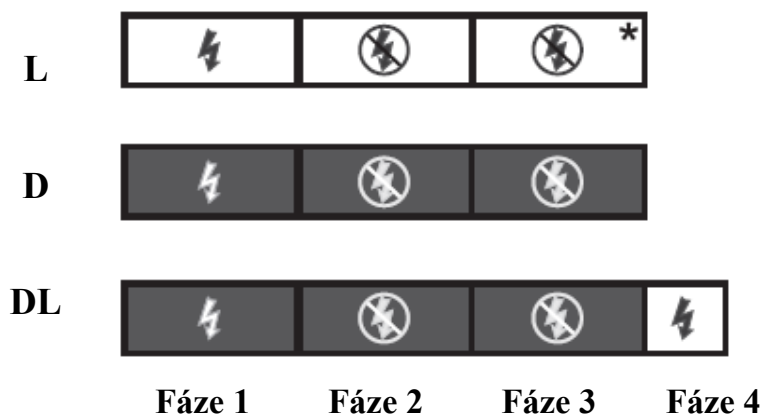
Testovací sezení byla použita pro ověření, že v místosti nezůstaly žádné distální orientační body ve tmě a k testování zda potkani, kteří zvládli řešit úlohu při světle toho jsou schopni i ve tmě. Test byl prováděn vždy po pěti tréninkových sezeních.

Testovací sezení se skládalo ze 3 až 4 fází (viz tabulka 4):

Tabulka 4: Znárodnění podmínek v jednotlivých fázích testovacího sezení

Podmínky	Fáze 1	Fáze 2	Fáze 3	Fáze 4
trvání fáze	10 min	10 min	5 nebo 10 min	5 min
rychlost otáčení arény	1 rpm	1 rpm	0,83 nebo 1,16 rpm	1 rpm
averzivní stimuly	zapnuté	vypnuté	vypnuté	zapnuté

Pokud byli potkani trénováni ve tmě, mělo testovací sezení pouze tři fáze. Potkani, kteří se učili řešit úlohu při světle, byli testováni ve tmě a testovací sezení mělo čtyři fáze. Během fáze 4 byla světla rozsvícena. Typy testovacích sezení podle tréninkových podmínek jsou ukázány na obr. 20.



Obr. 20: Schéma tří typů testovacích sezení po každých pěti tréninkových sezení.

Písmena označující testovací sezení znamenají podmínky ve kterých byl test prováděn: **L** značí, že test byl prováděn při světle a absolvovali jej pouze zvířata trénovaná při světle; **D** označuje testovací sezení prováděné za tmy, který absolvovala zvířata trénována při absenci distálních orientačních bodů; **DL** značí test, který byl prováděn v obou podmínkách, nejdřív při světle poté ve tmě a absolvovala ho zvířata, která byla nejdříve trénována při světle. Světlá barva označuje světlo, tmavá tmu. Symbol blesku značí zapnutí averzivních stimulů a přeškrtnutý symbol značí vypnutí.

Při testovacím sezení jsme očekávali, že výkon potkanů řešících úkol spoléháním se na distální orientační body, nebude ovlivněn odlišnými podmínkami při testu. Zatím co u potkanů, kteří se spoléhali na stereotypní motorické chování nebo na idiotheticou navigaci, kdy se řídili a opravovali svou orientaci pomocí averzivních stimulů, bude výkon horší ve Fázi 2 a ještě více zhoršen bude ve Fázi 3.

Testovací sezení trvala 25 nebo 35 minut, v závislosti na počtu a době trvání fází.

6.6.1.3. Statistika a analýza dat

Trajektorie v rámci místnosti a arény byla zaznamenávána a analyzována v programu Matlab. Chování potkanů bylo charakterizováno čtyřmi běžně měřenými hodnotami:

- počet vstupů do zakázaného sektoru (N)
- maximální čas vyhýbání se zakázanému sektoru (Tmax)
- čas prvního vstupu do sektoru (T1)
- délka dráhy, kterou potkan uběhl (L)

První tři hodnoty odrážejí kognitivní schopnosti potkana. Čtvrtá hodnota odráží jeho lokomoční aktivitu. Ve vybraném testovacím sezení se ještě hodnotilo procento času, který byl stráven v zakázaném prostoru (P). Pro analýzu dat byl použit neparametrický statistický test; Wilcoxonův nebo Friedmanův test. Testy byly použity pro testování rozdílu mezi různými světelnými podmínkami a mezi různými podmínkami během testovacích sezení. Tyto testy byly použity, protože zvířata vykazovala nenormální rozdělení. Chi-kvadrát test byl použit k posouzení vlivu pretréninku při světle na šanci

nalezení efektivní strategie ve tmě. Hodnota signifikance byla nastaven na 0,05. Úhlová pozice potkana vzhledem k centru zakázaného prostoru byla vynesena do grafu jako funkce času, aby bylo detailně ukázáno chování potkana v konkrétním sezení.

6.6.2. Experiment 2: Vliv odlišných podmínek a vliv aplikace MK-801 v dávce 0,15 mg/kg během habituace na výkon potkanů v laboratorní úloze AAPA

Cílem experimentu bylo zjistit vliv odlišných podmínek a vliv MK-801 během habituace na výkon potkanů v následném tréninku na rotující aréně při úloze AAPA.

Zvířata prošla dvoudenní habituací trvající každý den 20 minut. Následujících pět dní byla zvířata trénována na rotující aréně. Trénink trval každý den 20 minut. Zvířatům byla 30 minut před začátkem úlohy aplikována látka MK-801 nebo fyziologický roztok (saline).

Zvířata byla rozdělena do šesti skupin podle různých podmínek při habituaci a samotné behaviorálního tréninku.

6.6.2.1. Habituace a behaviorální trénink

Habituace probíhala 2 dny po dobu 20 minut. Potkani byli umístěni na stabilní nebo rotující arénu, kterou mohli volně prozkoumávat bez přítomnosti averzivních stimulů. 30 minut před zahájením habituace byla zvířatům aplikována látka MK-801 nebo fyziologický roztok.

Behaviorální trénink probíhal po dobu pěti po sobě jdoucích dnů a následoval hned po habituaci. Trénink probíhal na rotující aréně v přítomnosti averzivních stimulů, kdy úkolem zvířete bylo vyhýbat se zakázanému prostoru. Trénink trval 20 minut a 30 minut před zahájením byla zvířatům intraperitoneálně aplikována látka MK-801 nebo fyziologický roztok (saline). Design experimentu viz. Tabulka 5.

Zvířata byla rozdělena do skupin podle:

1. aplikace látky:

- MK-801 v dávce 0,15 mg/kg aplikovaná 30 minut před vstupem na arénu (skupina značena M)
- Fyziologický roztok aplikovaný 30 minut před vstupem na arénu (saline; skupina označena S)

2. podmínek během habituace

- Stabilní aréna (skupina značena S)
- Rotující aréna (skupina značena R)

Skupina	Habituační 2 dny		Trénink 5 dní	
	Aréna	Látka	Aréna	Látka
SSRS	stabilní	saline	rotující	saline
SSRM	stabilní	saline	rotující	MK-801
SMRM	stabilní	MK-801	rotující	MK-801
RSRS	rotující	saline	rotující	saline
RSRM	rotující	saline	rotující	MK-801
RMRM	rotující	MK-801	rotující	MK-801

Tabulka 5: Design experimentu 2.

První a třetí písmeno označení skupiny, značí stabilní/rotující arénu, druhé a čtvrté aplikovanou látku (saline – fyziologický roztok).

Počty zvířat ve skupinách viz tabulka 6.

	počet zvířat
SSRS	12
RSRS	5
SSRM	6
RSRM	5
SMRM	5
RMRM	5

Tabulka 6: Počet zvířat v jednotlivých skupinách

6.6.2.2. Statistika a analýza dat

V experimentu byly vyhodnocovány parametry:

- počet vstupů do zakázaného prostoru (N)
- maximální čas vyhýbání se zakázanému sektoru (Tmax)
- čas prvního vstupu do sektoru (T1)
- délka dráhy, kterou potkan uběhl (L)

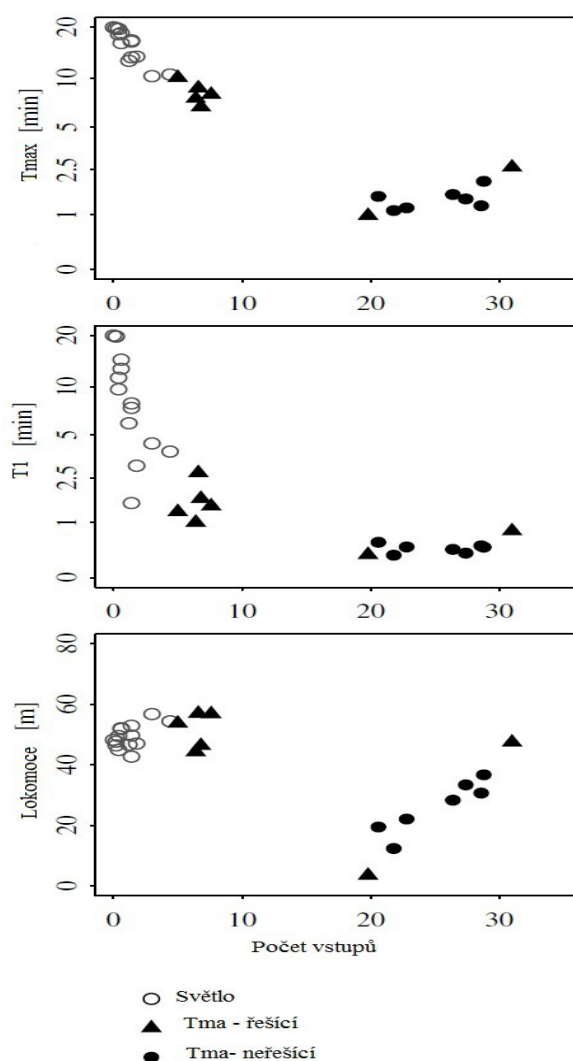
Data byla vztažena na jednotku času. Data byla statisticky zpracována v programu R. Data byla transformována a testována Shapiro-Wilkovým testem normality, pro potvrzení normálního rozložení dat (graf 8). Dále byla použita ANOVA a Tukeyho testem mnohonásobného porovnávání.

7. Výsledky

7.1. Experiment 1: Schopnost potkanů řešit aktivní vyhyhání se místu bez distálních orientačních bodů

Potkani trénovaní v přítomnosti distálních orientačních bodů dosáhli asymptotické úrovně výkonu během pěti 20-minutových tréninkových sezení (Stuchlik et al., 2004). My jsme analyzovali chování potkanů po 10 tréninkových sezeních, kdy výkon potkanů trénovaných ve tmě nevykazoval žádné další zlepšení. Například počet vstupů do zakázaného prostoru byl v 11. tréninkovém sezení $19,2 \pm 2,8$ a v 15. sezení $20,2 \pm 3,7$.

Graf 1 ukazuje průměrný výkon každého potkana v pěti po sobě jdoucích sezeních počínaje 11. tréninkovým sezením. Výkon je charakterizován hodnotami: počet vstupů do zakázaného sektoru, čas prvního vstupu do zakázaného sektoru, maximální čas stráveny mimo zakázaný prostor a dráha, kterou potkan uběhl během sezení. Kolečka v grafu značí výkon potkanů při světle, černé kolečka a trojúhelníky značí výkon ve tmě. Potkani, kteří byli trénovaní v obou podmínkách v nejméně 15 sezeních ($n = 6$) mají v grafu vynesené oba výsledky.



Graf 1: Průměrný výkon každého potkana během pěti po sobě jdoucích sezení počínaje 11. sezením.

Výkon je reprezentován prezentován čtyřmi hodnotami. Horní graf znázorňuje maximální čas vyhýbání se zakázanému sektoru T_{max} (min), vzhledem k počtu vstupů. Prostřední graf zobrazuje čas prvního vstupu do sektoru T_1 (min), vzhledem k počtu vstupů. Dolní graf znázorňuje vzdálenost ušlou potkanem během sezení L (m), vzhledem k počtu vstupů. Kroužky značí výkon při světle, černé body a trojúhelníky výkon ve tmě. Výkon šest potkanů, kteří byli trénováni v obou podmínkách alespoň 15 sezení, byl zanesen v obou podmínkách. Potkani řešící úkol ve tmě formovali dvě odlišné skupiny: skupina potkanů, kteří úkol řešili relativně dobře ($n = 5$) a skupina potkanů, kteří úlohu neřešili ($n = 9$).

Výkon ve tmě byl horší než při světle ve všech kognitivních hodnotách. Porovnáno Wilcoxonovým testem viz tabulka 5.:

Tabulka 5: Porovnání výkonu potkanů tma X světlo Wilcoxonovým testem

Wilcoxonův test	W	p
Počet vstupů	112	0.00015
Maximální čas vyhýbání	0	$< 10^{-5}$
Čas prvního vstupu	0	$< 10^{-5}$
Dráha	24	0.029

V průměru během tréninku ve tmě potkani uběhli kratší vzdálenost.

Pokud byli potkani trénováni v obou podmínkách, tak pouze výkon ve tmě je použit ve statistickém testu.

Potkani, kteří úlohu řešili ve tmě, se rozdělili do dvou skupin jak je patrné z grafu. Potkany řešící úkol relativně dobře, jsme nazvali: řešící („solvers“; $n = 5$), a potkani, kteří měli výkon špatný, byli označeni jako neřešící („non-solvers“; $n = 9$). Neřešící potkani vstupovali do zakázaného prostoru více než 15krát během jednoho sezení, zatímco potkani řešící úlohu méně než 15krát. Řešící potkani občas dosahovali výkonu, který byl pozorován při světle. Nejlepší výsledek byl pouze 2 vstupy do zakázané oblasti a více než 17ti minutové vyhýbání se zakázanému sektoru během 20 minut dlouhého tréninkového sezení.

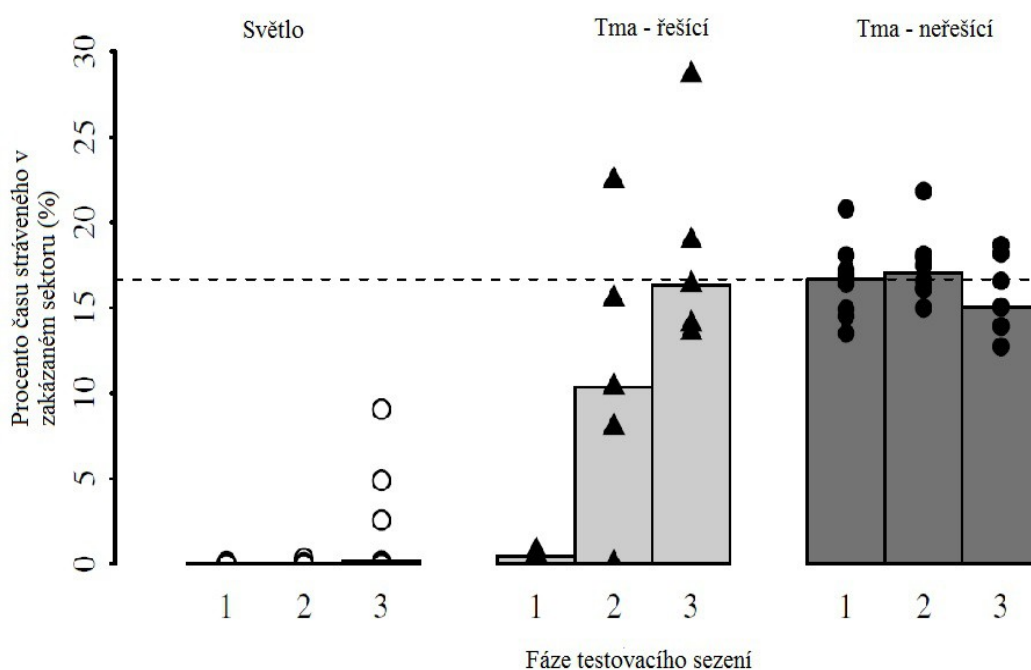
Zda se z potkana stane řešící nebo neřešící je silně ovlivněno předchozím tréninkem. Všichni řešící potkani byli nejprve trénováni v přítomnosti extra arénových orientačních bodů, někteří při plném světle a další při zhoršených světelných podmínkách, než byly všechny zdroje světla eliminovány. Všichni potkani, kteří nebyli nejdříve trénováni v přítomnosti distálních orientačních bodů se stali neřešícími (graf, černé body). Role předchozího tréninku byla signifikantní; Chi-kvadrát test: $X_1 = 4.9778$, $p = 0.026$.

Potkani, kteří byli trénováni ve světle po dlouhém tréninku ve tmě (neřešící), měli výkon stejně dobrý při světle, jako potkani trénovaní při světle od začátku. Naučili se úkol při světle rychle, i přes jejich předchozí pasivní chování ve tmě.

Testovali jsme, zda se řešící potkani neorientují podle nějakých nekontrolovaných distálních vodítek v

testovacích sezeních, která byla vždy po 5ti trénincích. Jak bylo uvedeno, skládala se nejméně ze tří fází (viz. kap. testovací sezení). Předpoklad byl, že pokud se potkani spoléhají na distální orientační body, bude jejich výkon výrazně zhoršen při změněných podmínkách během testovacího sezení.

Na dalším grafu 2 můžeme vidět výsledky z testovacích sezení po 15 nebo 25 tréninku (poté co potkani vykazovali stabilní chování). Když byli potkani tetováni při světle, strávili to samé procento času v zakázaném prostoru ve všech třech fázích testu (Friedmanův test: $\chi^2 = 5.1579$, $df = 2$, $p = 0.076$). Neřešící potkani strávili v zakázaném prostoru stejné procento času jako náhodně pohybující se objekt. Procenta se neměnila v průběhu testovacího sezení (Friedmanův test: $\chi^2 = 1.75$, $df = 2$, $p = 0.4169$). Naproti tomu výkonnost řešících potkanů byla výrazně zhoršena ve druhé a ještě více ve třetí fázi testovacího sezení (Friedmanův test: $\chi^2 = 8.4$, $df = 2$, $p = 0.015$). To poukazuje na to, že potkani nevyužívali žádné nekontrolované distální vodítka k orientaci.



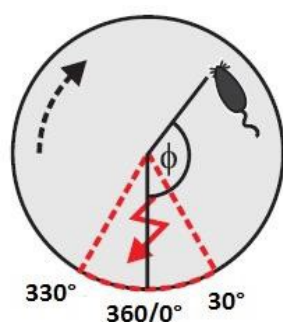
Graf 2: Znárodnění procenta času stráveného v zakázaném sektoru v prvních třech fázích posledního testovacího sezení.

Na ose y je vyneseno procento času strávené v zakázaném sektoru (%), na ose x jednotlivé testovací fáze. Světlo ukazuje výsledky potkanů trénovaných ve světle v testovacím sezení za světla ($n = 7$), Tma řešící výsledky potkanů trénovaných v obou podmínkách v testovacím sezení ve tmě ($n = 5$), Tma neřešící ukazuje výkon potkanů trénovaných ve tmě v testovacím sezení ve tmě ($n = 9$). Přerušovaná horizontální čára značí procento času stráveného v zakázaném prostoru, které tam stráví náhodně se pohybující nebo

nepohybující se subjekt. Fáze 1: acerzivní stimul zapnutý, standartní rychlost rotace arény; Fáze 2: averzivní stimul vypnut; Fáze 3: averzivní stimul vypnut, změněna rychlost rotace arény.

Čtyři potkani měli být původně trénováni ve tmě, ale ukázalo se, že pár nekontrolovaných extra arénových orientačních bodů bylo na začátku tréninku přítomno. To bylo zjištěno, když potkani během druhé a třetí fáze testu úlohu zvládali relativně dobře. Testovací sezení jsou tedy dostatečně citlivá k objevení i slabých extra arénových navigačních bodů. Tyto potkani byli trénováni v přítomnosti slabých extra arénových navigačních bodů po dobu 10ti sezení. Později byli trénováni v úplné tmě a tři z těchto potkanů se stali řešícími.

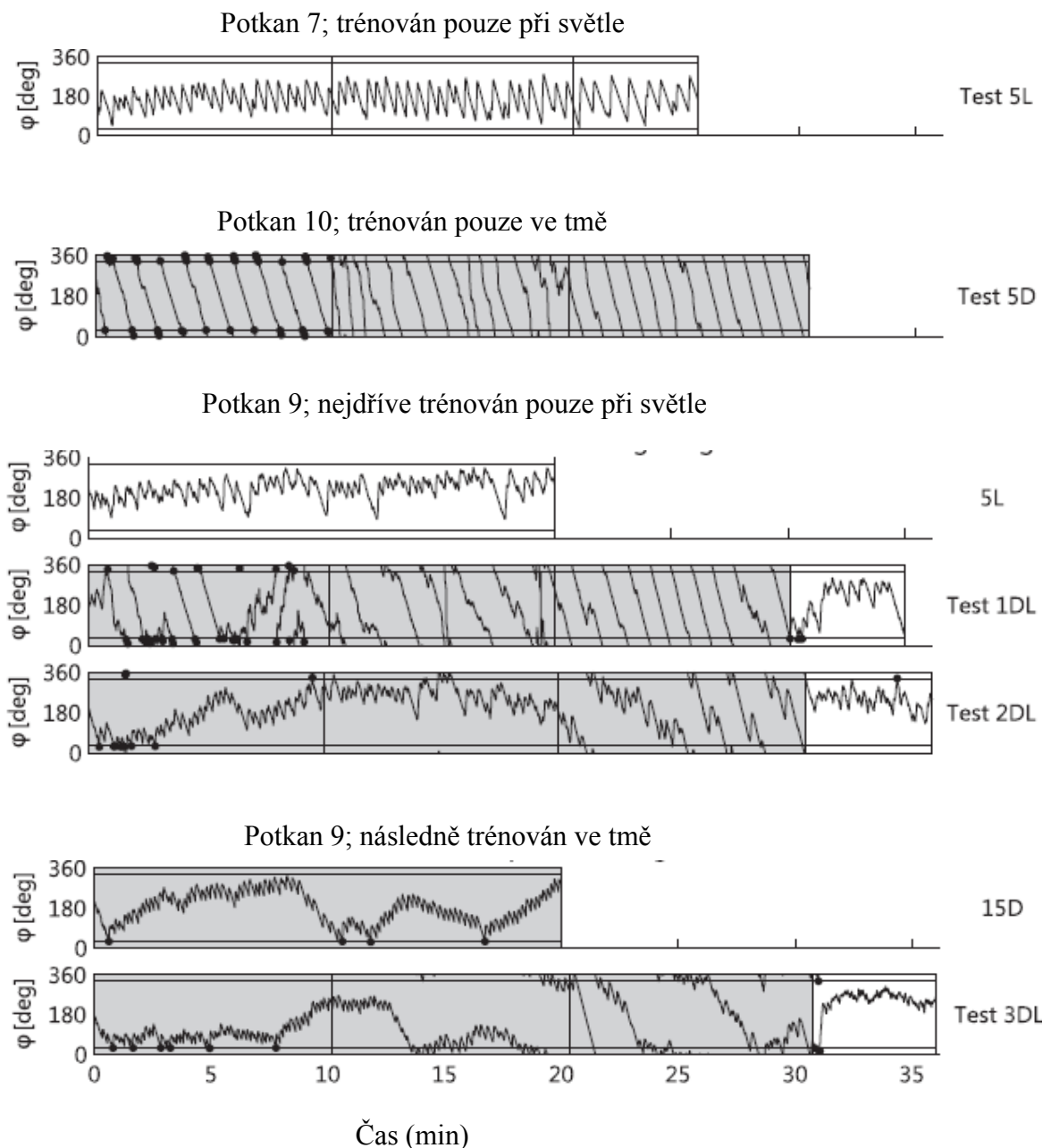
Následující grafy znázorňují chování individuálních potkanů během konkrétního sezení. Představují grafickou reprezentaci dráhy (angulární trajektorii) zvířete na rotující aréně (obr. 20).



Obr. 20: Zakázaný sektor tvořený kruhovou výsečí (60°), zde je to oblastí od 0° až k 30° a 360° až k 330°

Zakázaný sektor je na grafech znázorněn dvěma horizontálními pruhy nahoře a dole (značí oblast 0° až 30° a 360° až 330°). Nepohybující se zvíře je zanášeno otáčivým pohybem arény od 360° k 0° do zakázané oblasti. Pohybující se potkan se pohybuje proti směru otáčení arény, na grafu je to znázorněno jako čára směrem vzhůru.

Na grafu 3 jdou znázorněné různé strategie, které se u potkanů objevili. Je zde vyobrazena úhlová pozice subjektu vzhledem k centru zakázaného sektoru (úhel ϕ), jako funkce času. Potkani trávili skoro celý čas v blízkosti okraje arény a pohyb do nebo od centra arény byl vzácný. Proto tento graf zprostředkovává detailní a dosti přesnou reprezentaci jejich chování během jednoho sezení. Černé body označují obdržení averzivního elektrického stimulu. Bílé a šedé pozadí znázorňuje světelné podmínky (světlo/tma). Fáze jednotlivých testovacích sezení jsou označeny vertikální čarou.



↘ značí pasivní transport nepohybujícího se potkana

Graf 3: Chování jednotlivých potkanů ve vybraných tréninkových a testovacích sezeních

Potkan 7 reprezentuje skupinu trénovanou při světle a typické chování, potkana zvládajícího úlohu. Potkan 10 je ze skupiny trénované ve tmě a potkan 9 byl nejprve trénován při světle a později ve tmě. Chování je charakterizováno úhlovou pozicí potkana vzhledem k centru zakázaného prostoru, vynesena vzhledem k času. Bílé a šedé pozadí značí světlo/tmu. Vertikální čáry označují začátek jednotlivých fází testovacího sezení.

Potkan 7 zvládl úlohu při světle. Střídal krátké období inaktivity (klesající čára v grafu) s krátkým během proti otáčení arény (stoupající čára v grafu). Potkan vždy vyvinul iniciativu předtím než by byl otáčením arény zanesen do zakázaného sektoru. Potkan se vyhýbal sektoru ve všech fázích testovacího sezení. Toto chování je typické pro trénované potkany.

Potkan 10 byl trénován ve tmě bez předchozího tréninku s prezencí extra arénových orientačních bodů. Potkan zůstával pasivní během celého sezení. Vzácně reagoval na averzivní stimul útekem. Chování tohoto potkana, zahrnující nedostatek pohybové aktivity, bylo stejné ve všech fázích testu. Většina potkanů, kteří byli trénováni pouze ve tmě, se chovala stejně.

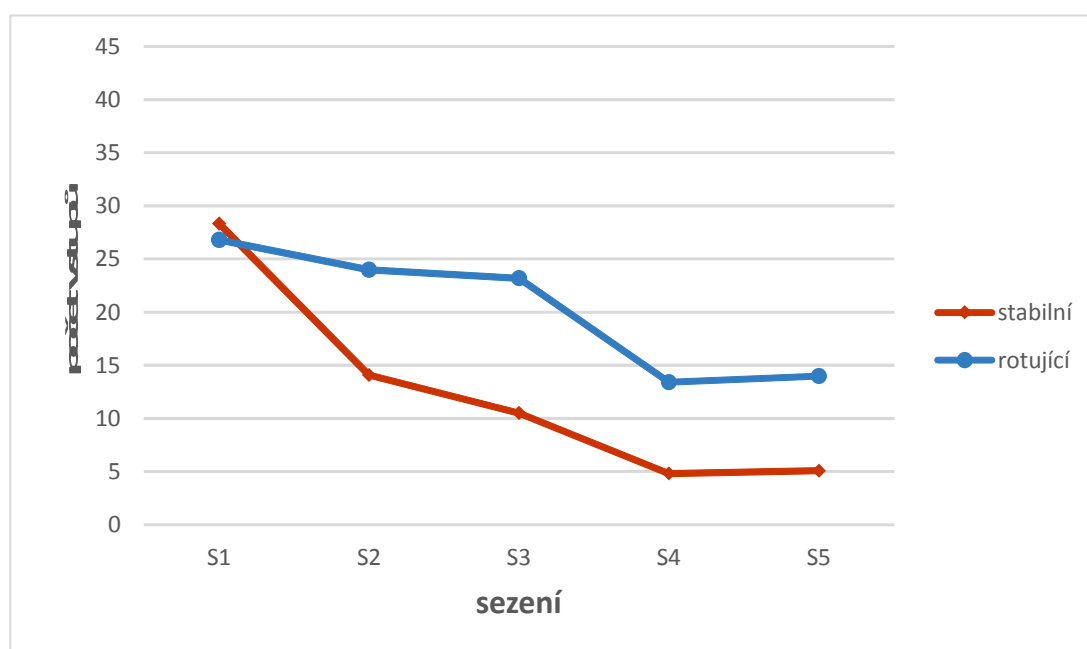
Potkan 9 je jeden z nejlepších řešících potkanů ve tmě. Po 5ti tréninkových sezeních při světle, řešil úlohu dobře (session 5L), ale jeho výkon během následujícího testovacího sezení ve tmě byl slabý (test 1DL). Po dalších 5ti trénincích při světle, byl potkan schopen řešit úlohu ve tmě mnohem efektivněji (test 2DL). Výkon ve tmě nevykazoval větší zlepšení během dalších tréninků (potkan 9 – následně trénován ve tmě, sezení 15D). Chování ve tmě bylo stejné jako chování při světle. Potkan střídal krátký úprk proti směru rotace arény s obdobím inaktivity. Rozdíl mezi světelnými podmínkami (světlo/tma) byl ten, že pozice okolo které potkan osciloval byla víceméně stabilní při světle, ale ve tmě se pomalu posunovala. To naznačuje, že se potkan neřídil podle nějakých zbývajících nekontrolovaných orientačních bodů v místnosti. Spoléhal se na idiothetickou navigaci a/nebo na stereotypní pohybovou aktivitu. Když byl averzivní stimul zapnutý, potkan zůstával mimo zakázaný sektor, protože elektrický šok mu poskytl informaci o jeho pozici a umístění zakázaného sektoru (sezení 15D a fáze 1 v testu 2DL a 3DL). Když byl ale averzivní stimul odstraněn (fáze 2) a rotace arény byla změněna (fáze 3), potkan nebyl dále schopný zůstat mimo zakázanou oblast. Ve fázi 4 testovacího sezení, když byla světla znovu rozsvícena, se potkan znovu zakázanému sektoru vyhýbal. Ostatní řešící potkani se chovali podobně.

Relativně efektivní strategie řešení úlohy se objevila nejdříve po 10ti tréninkových sezeních, která byla prováděna za přítomnosti extra arénových orientačních bodů (potkan 9 v testovacím sezení 2DL). Dva další potkani byli schopni zvládat úkol stejně dobře jako potkan 9 po 10ti tréninkových sezeních při světle a ostatní řešící potkani potřebovali delší trénink.

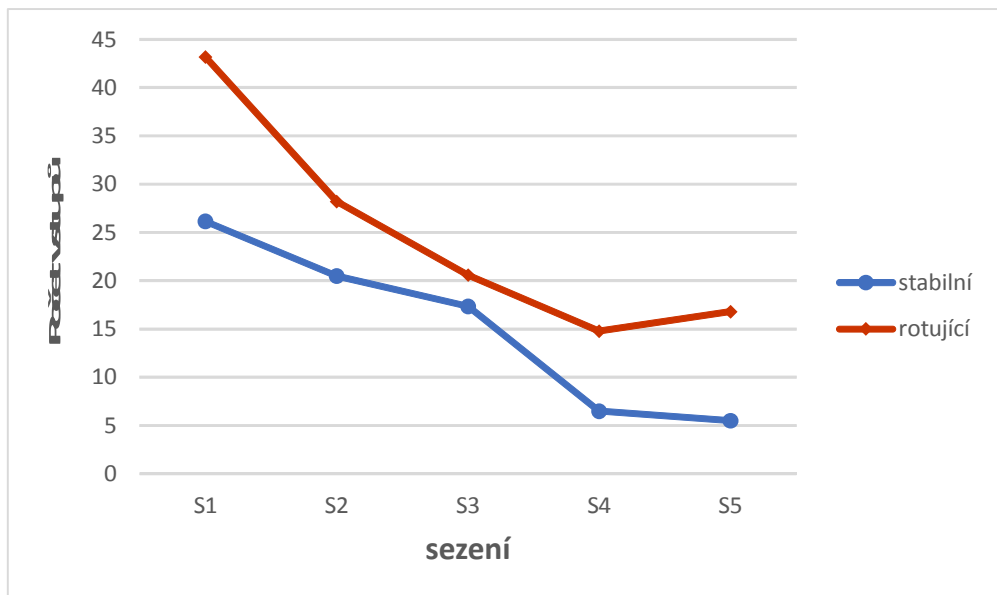
7.2. Experiment 2: Vliv odlišných podmínek a vliv aplikace MK-801 v dávce 0,15 mg/kg během habituace na výkon potkanů v laboratorní úloze AAPA

V tomto experimentu jsme vyhodnocovali vliv rozdílných podmínek při habituaci na výkon potkanů v úloze AAPA. Dále pak vliv MK-801 na naučení se této úlohy. Tato látka je antagonistou NMDA receptorů a je používána pro modelování kognitivního deficitu u schizofrenních pacientů podle glutamátergí hypotézy. Předpokládali jsme, že její podání by mělo narušit výkon potkanů v úloze AAPA vzhledem k úředpokládanému deficitu kognitivní koordinace po aplikaci této látky.

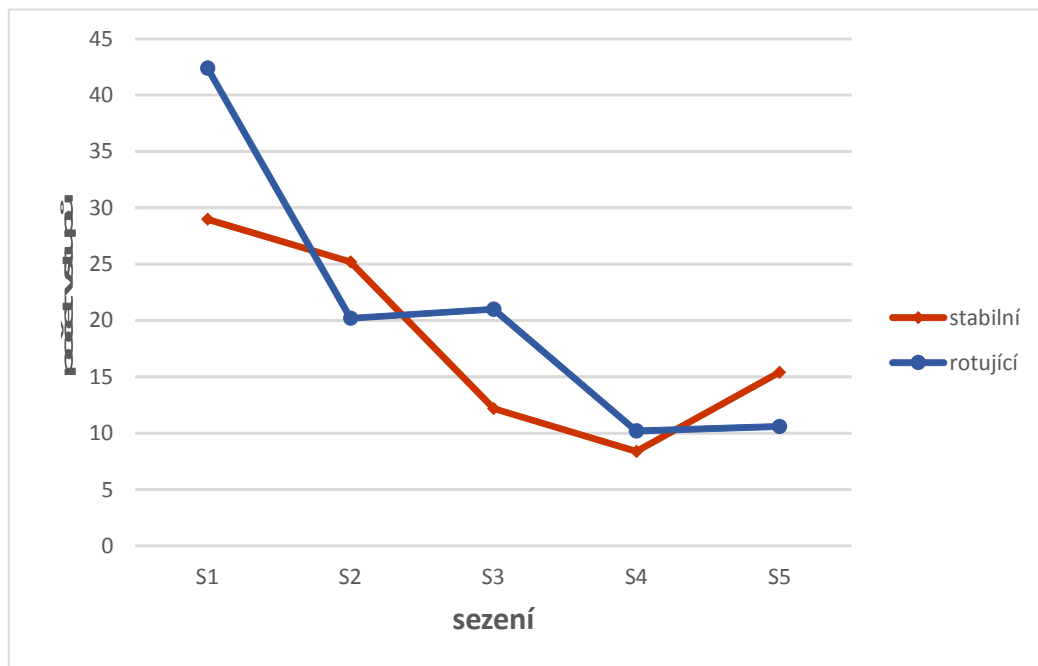
Vliv habituace na výkon potkanů v následném tréninku je znázorněn na grafu 4. Je zde znázorněna učicí křivka potkanů vzhledem k počtu vstupů za jednotlivá sezení. Grafy jsou rozděleny podle aplikace látek na: kontrolní skupinu, která dostávala fyziologický roztok při habituaci i při tréninku (graf 4.1.); další graf ukazuje výkon potkanů, kteří dostávali při habituaci fyziologický roztok a dále pak při tréninku MK-801 (graf 4.2.); a poslední graf znázorňuje skupinu které byla aplikována látka MK-801 během habituace i během tréninku (graf 4.3.). Křivky znázorňují vždy skupinu, která měla habituaci na stabilní aréně a druhá křivka na rotující. Zde je patrné, že potkani habituovaní na stabilní aréně se učili zvládat úlohu lépe.



Graf 4.1. Průměrný výkon potkanů s odlišným habituací, kterým byl aplikován po celou dobu experimentu fyziologický roztok



Graf 4.2. Průměrný výkon potkanů s odlišným habituací, kterým byla aplikována látka MK-801 až při následném tréninku, během pretréninku dostávali fyziologický roztok.



Graf 4.3. Průměrný výkon potkanů s odlišnou habituací, kterým byla aplikována látka MK-801 během pretréninku i během následného tréninku

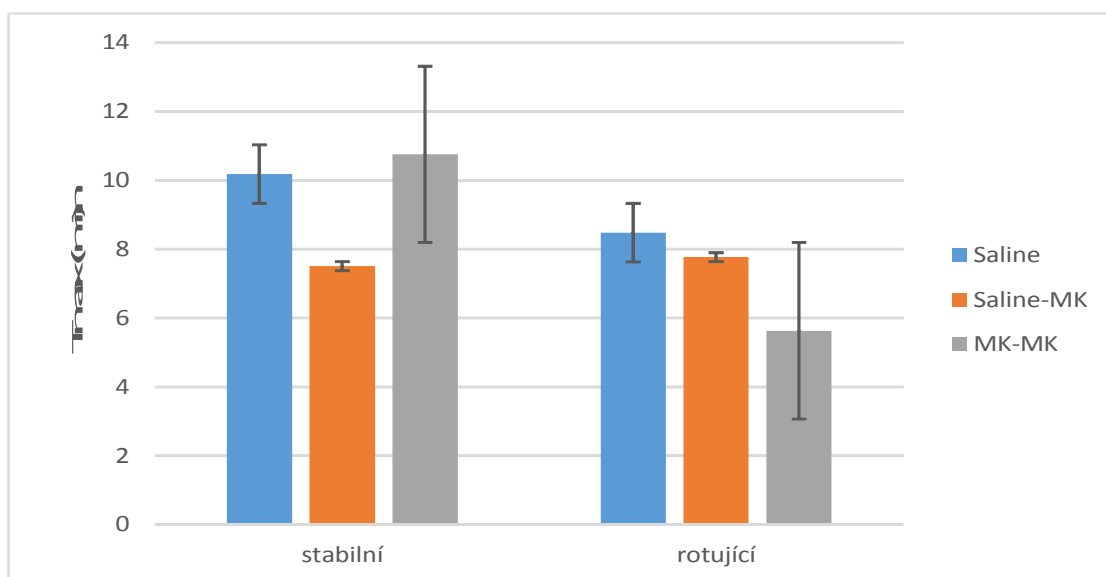
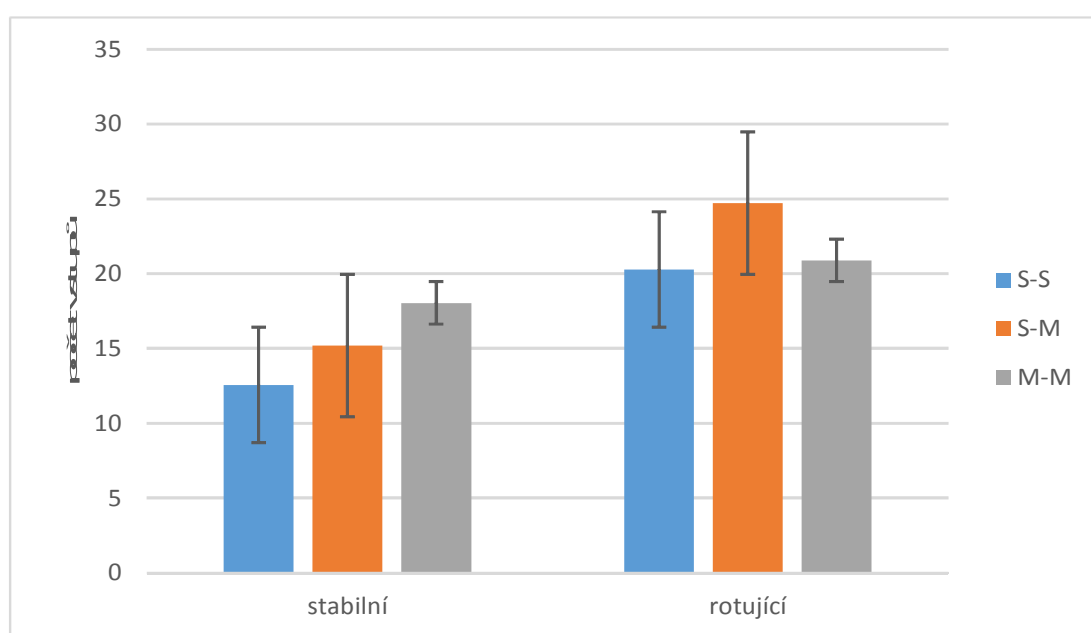
Graf 4.: Učící křivky v závislosti na habituaci

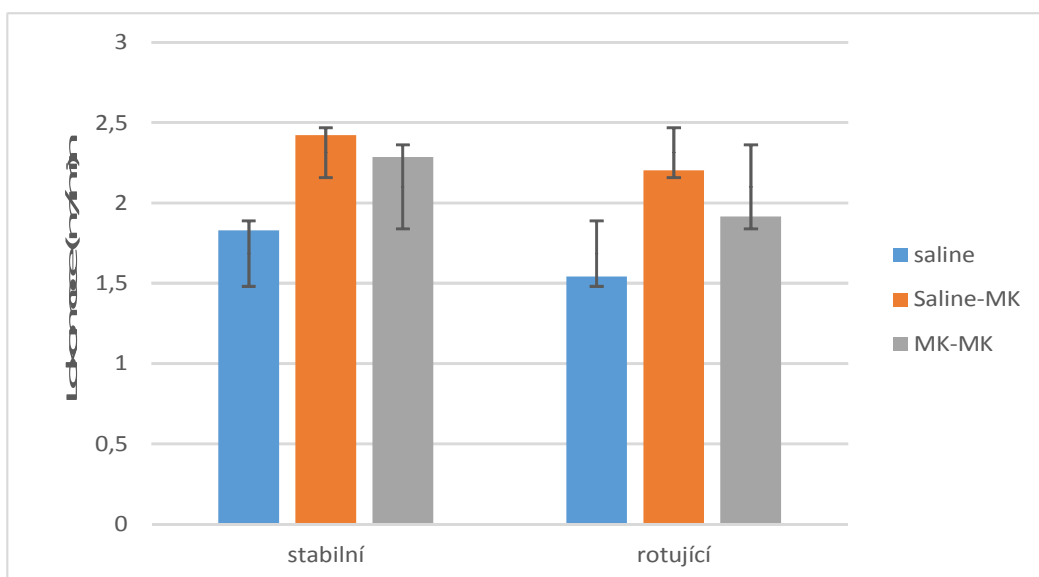
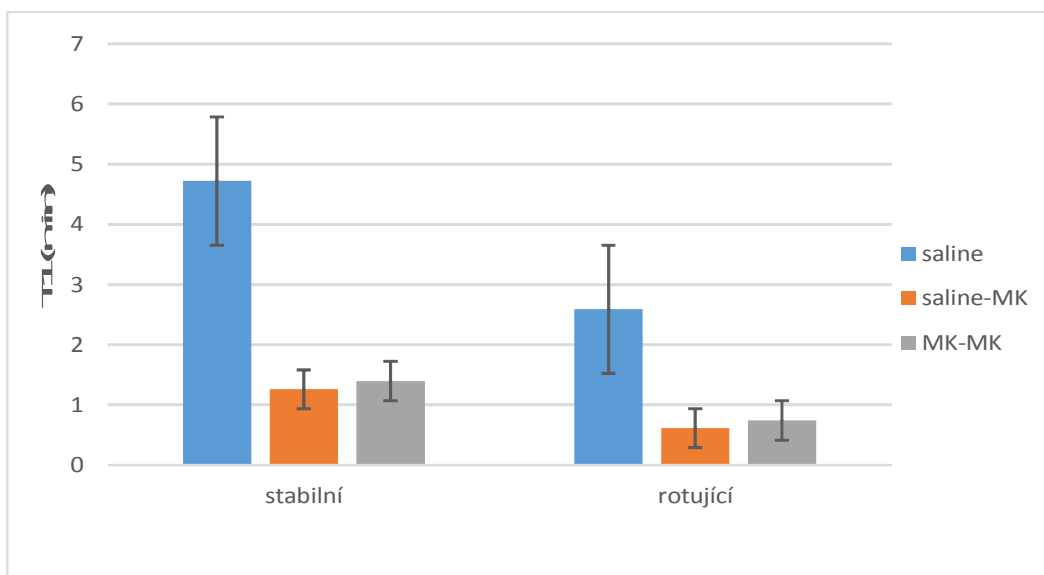
Na grafech je znázorněn průměrný počet vstupů v pěti po sobě jdoucích tréninkových sezeních u různých pokusných skupin rozdělených podle aplikované látky, kterou obdrželi v rámci habituace a tréninku. Je zde znázorněn rozdíl výkonu při habituaci na rotující nebo stabilní aréně.

Na ose x je znázorněno číslo sezení a na ose y počet vstupů do zakázaného sektoru.

Potkani, kteří byli habituováni na rotující aréně, dosahují horších výsledků ve všech třech skupinách než potkani, kteří byli habituováni na stabilní aréně. Největší rozdíl je patrný ve skupině, která dostávala MK-801 až během tréninku. Na grafech je patrné, že potkani se učili relativně dobře bez ohledu na to, kdy jim byla MK-801 aplikována.

Na grafu 5 je znázorněn průměrný počet vstupů během posledních dvou tréninkových sezeních tréninků. Potkani habituováni na rotující aréně vykazují horší výkon ve všech třech skupinách. Dále je zde vidět rozdíl v maximálním čase vyhýbání se zakázanému sektoru, kdy potkani s habituací na stabilní aréně se zvládali vyhybat při tréninku sektoru po delší dobu než ti co byli habituováni na rotující aréně. Srovnání času prvního vstupu také ukazuje, že potkani habituovaní na stabilní aréně vstupovali do sektoru po delší době tréninku oproti skupinám s habituací na rotující. Lokomoce je vyšší u skupin, které dostávali MK-801 ve srovnání s kontrolní skupinou.

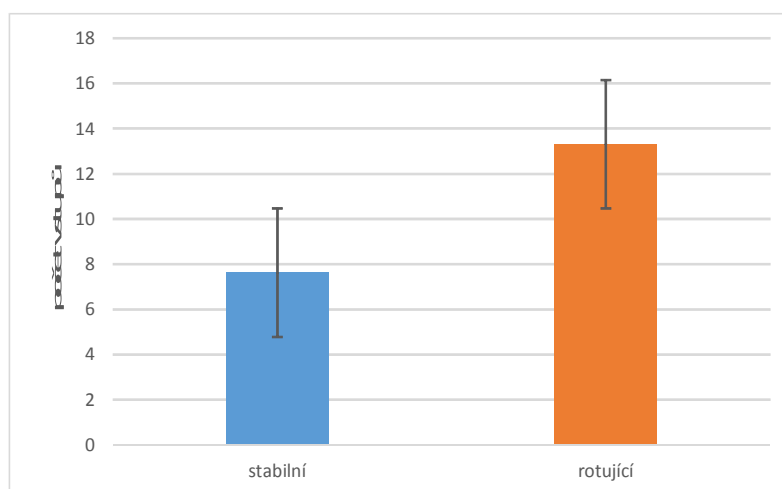




Graf 5: Znárodnění průměrného výkonu potkanů z posledních dvou sezení v závislosti na odlišné habituaci
 První graf : Osa x značí rozdělení potkanů podle habituace, osa y počet vstupů; Druhý graf: Osa y - maximální čas vyhýbání se Tmax (min); Třetí graf: osa y – čas prvního vstupu T1(min);
 Čtvrtý graf: osa y – lokomoce L (m/min)

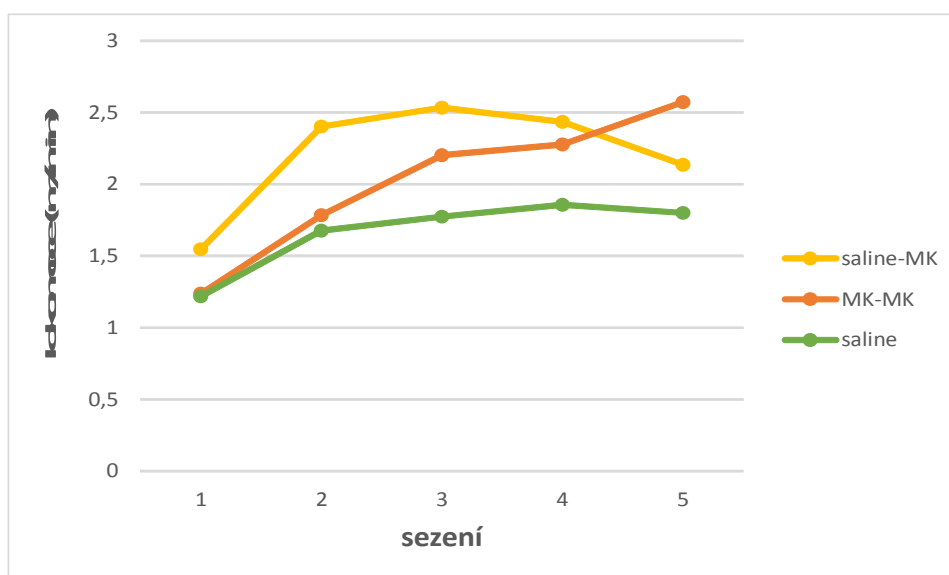
Saline : potkani dostávali po celý experiment fyziologický roztok; Saline – MK-801 : potkani dostávali MK-801 během tréninku; MK-801 – MK-801 : potkani dostávali MK-801 v průběhu celého experimentu.

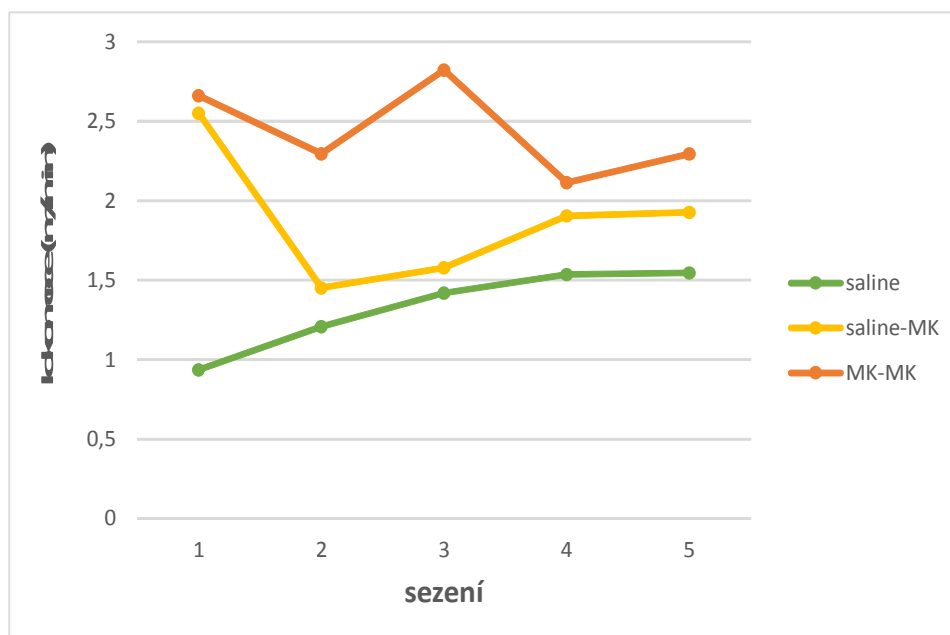
Na grafu 6 je znázorněn průměrný počet vstupů všech potkanů v posledních dvou tréninkových sezeních s ohledem na odlišnou habituaci na stabilní nebo rotující aréně. Průměrný výkon potkanů s habituací na stabilní aréně byl $7,62 \pm 2,85$; průměrný výkon potkanů s habituací na rotující aréně byl $13,3 \pm 1,93$.



Graf 6: Srovnání průměrného výkonu všech potkanů s habituací na stabilní X rotující aréně během posledních dvou sezení

Efekt MK-801 na lokomoci v průběhu tréninkových sezení je znázorněn na grafu 7. Lokomoce je zvýšena jak u skupiny, která dostávala MK-801 po celou dobu, tak u skupiny, které bylo MK.801 aplikováno až při tréninku a to bez ohledu na rozdílnou habituaci.





Graf 7: Vliv MK-801 na lokomoci v průběhu tréninku

Horní graf – habituace na stabilní aréně, dolní – habituace na rotující aréně. Osa x-lokomoce (m/min), osa y – sezení

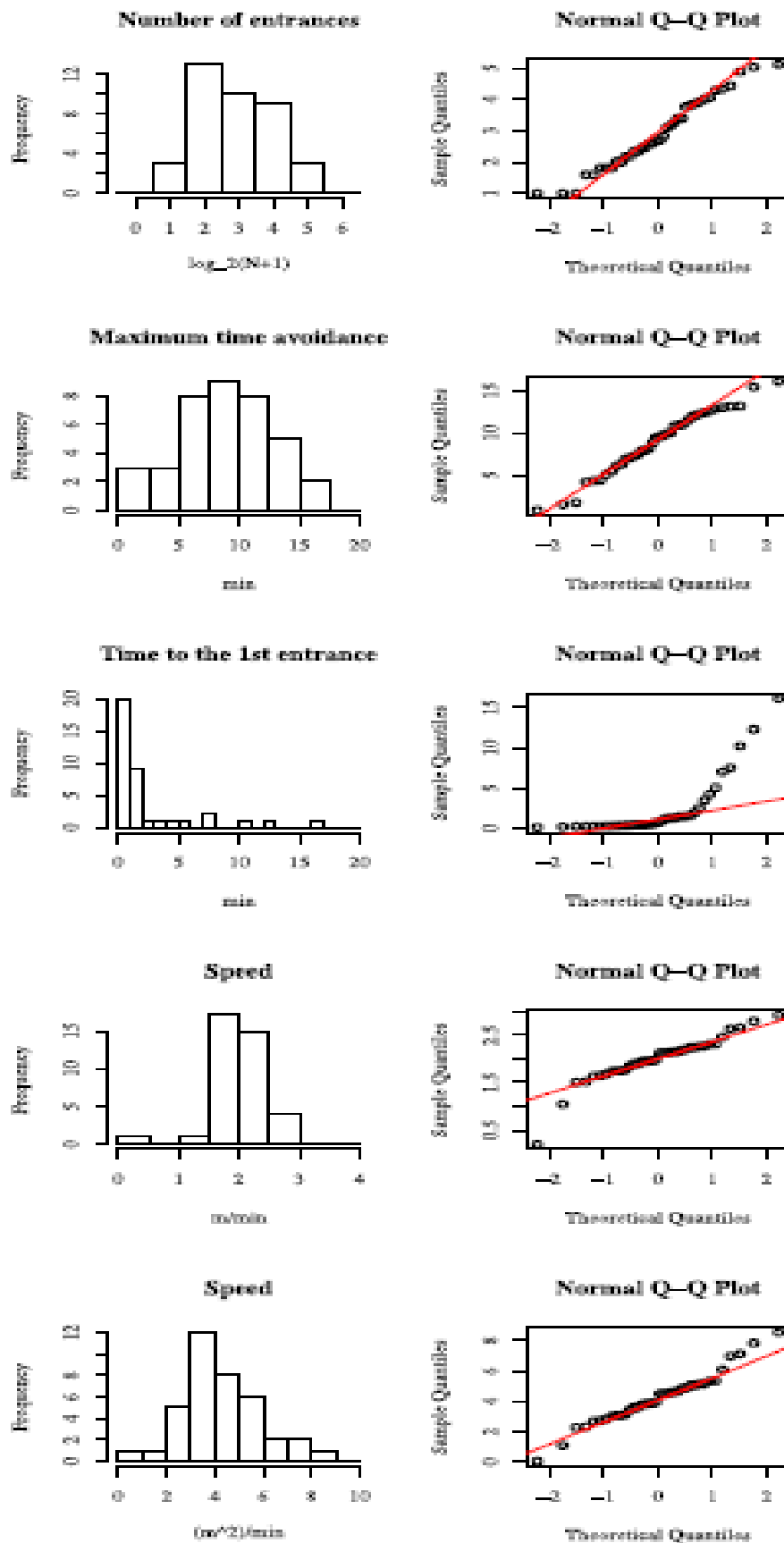
Data byla transformována a testována na normalitu rozložení Shapiro-Wilkovým testem normality (viz tabulka 7). U počtu vstupů, maximálním čase vyhýbání a po transformaci dat u lokomoce bylo potvrzeno normální rozložení. Proto se pro statistickou analýzu těchto dat zvolil test ANOVA. U času prvního vstupu do sektoru, se normalita neprokázala a proto byla tato data analyzována Wilcoxonovým a Kruskal-Wallisovým testem.

Analyzována byla dvě poslední sezení.

Tabulka 7: Analýza dat Shapiro-Wilkovým testem normality rozložení dat

Parametry	W	p
Počet vstupů	0,9668	0,3132
Maximální čas vyhýbání se	0,9747	0,534
Čas prvního vstupu	0,6259	< 0,0001
Lokomoce (m)	0,9006	0,00265
Lokomoce (m ²)	0,97	0,3924

Rozložení dat je znázorněno v následujících histogramech (Graf 8).



Graf 8: Histogramy získaných dat

Histogramy značí rozložení všech měřených dat; počtu vstupů, maximální čas vyhýbání se sektoru, čas prvního vstupu do sektoru, lokomoci. Právě grafy ukazují jak vypadá teoretické rozložení a rozložení našich dat

Čas prvního vstupu do sektoru byl analyzován Wilcoxonovým testem vzhledem k rotaci arény při habituaci ($W = 114$, $p = 0,08325$). Dále se hodnotil Kruskal-Walisovým testem efekt MK-801 na čas prvního vstupu při habituaci na stabilní aréně ($\chi^2 = 2,3453$, $p = 0,3095$) a při habituaci na stabilní aréně ($\chi^2 = 0.14$, $p = 0.9324$). Analýza těchto dat neprokázala žádný signifikantní efekt MK-801 ani rotace na čas prvního vstupu do zakázané oblasti.

Statistická analýza dat ANOVOU prokázala signifikantní rozdíl mezi habituací na stabilní a rotující aréně při srovnání počtu vstupů do zakázané oblasti ($F = 7,1984$, $p = 0,01145$) a při srovnání maximálního času vyhýbání se zakázané oblasti ($F = 5,1649$, $p = 0,0299$).

Nebyl prokázán signifikantní vliv látky MK-801 na zvládnání úlohy AAPA, ale signifikantně se zvýšila lokomoce oproti kontrolní skupině ($F = 9.8742$; $\Pr(>F) = 0.0004571$). Vliv MK-801 na lokomoci byl prokázán Tukeyovým testem mnohonásobného porovnávání (tabulka 8). Signifikantní rozdíl byl zjištěn u skupiny, která dostávala MK-801 po celou dobu experimentu i u skupiny, která MK-801 dostala až při tréninku v porovnání s kontrolní skupinou.

Tabulka 8: Analýza vlivu MK-801 na lokomoci Tukeyovým testem mnohonásobného porovnání

Srovnání	p
SS x MM	0.0006306*
SS x SM	0.0226812*
SM x MM	0.3964902

8. Diskuze

8.1. Experiment 1: Schopnost potkanů řešit aktivní vyhýbání se místu bez distálních orientačních bodů

Tento experiment ukazuje, že někteří potkani jsou schopni řešit úlohu aktivního se vyhýbání místu relativně dobře i při absenci extra arénových orientačních bodů. Pozorování těchto potkanů vedlo k dojmu, že zvládají úlohu ve tmě. Seděli na aréně a předtím, než by je rotace arény donesla do zakázaného prostoru, vyvinuli únikovou odpověď, krátký běh proti směru rotace arény a zastavili se předtím, než by vběhli do sektoru z druhé strany (potkan 9, sezení 15D, graf 3). V tomto chování pokračovali mnoho minut bez vstupu do zakázaného sektoru. Nejlepší výsledek byl 17 minut nepřetržitého vyhýbání se, jen se dvěma vstupy během 20ti minutového sezení. To je považováno za solidní výkon i při světle. Přesto průměrný výkon řešících potkanů ve tmě byl horší, než průměrný výkon potkanů při světle.

Testovací sezení byla primárně zavedena k testování, zda se v místnosti ve tmě nevyskytují nějaké nekontrolované orientační body. Byla dostatečně senzitivní k objevení i slabých extra arénových orientačních bodů. Jedna skupina potkanů byla určena od začátku pro trénink ve tmě. Potkani zvládali úkol relativně dobře při testovacích sezeních tak dlouho, dokud zde byla přítomna nekontrolovaná orientační extra arénová vodítka. Po jejich odstranění tyto potkani nezvládali fázi 2 a 3 testovacího sezení. Jejich výkon se stal stejně špatný, jako výkon neřešících potkanů, když byly vypnuty averzivní stimuly a měněna rychlost rotace arény. To demonstruje, že averzivní stimuly byly jediné extra arénové vodítka dostupná ve tmě, a držely řešící potkany mimo zakázanou oblast. Jiný argument proti prezenci nekontrolovaných vodítek je při pohledu na trajektorie potkanů. V případě že byli v „bezpečné“ části místnosti, úhlová rychlost průměrně během minutového intervalu se rovnala úhlové rychlosti arény (graf 3, potkan 7). Během střídání krátkého běhu a sezení na aréně, potkani většinou oscillovali okolo jedné určité pozice vzhledem k místnosti. Tato pozice byla stabilní při světle ale ve tmě se pomalu posouvala. Pozice se posouvala v rámci pokoje dokud zvíře nevstoupilo do zakázaného prostoru nebo dokud nevyvinulo únikovou reakci (graf 3, potkan 9). Kdyby potkani využívali nějaké nekontrolované extra arénové orientační body ve tmě, byla by jejich pozice okolo které oscillovali stejná jako ve světle.

Neschopnost naivních potkanů naučit se tuto relativně efektivní strategii ve tmě naznačuje, že zvířata musí nejprve porozumět principům úlohy, než jsou schopna osvojit si efektivní strategii. Musí se naučit, že je to prostorová úloha, že jsou na rotující aréně a měla by se vyhýbat části místnosti a ignorovat stimuly na aréně. Pak jsou schopna využívat averzivní stimuly jako orientační bod, moment kdy se mohou orientovat a zjistit svoji pozici v rámci místnosti (Gallistel, 1990). Mezitím se mohou spoléhat na idiothetickou navigaci (Gallistel, 1990) integrací idiothetických stimulů, které poskytují informace o změně jejich pozice v rámci místnosti. Takovým stimulem může být ten, který je generovaný lokomocí zvířete po odečtení pohybu arény, jejíž rychlost se naučilo, nebo inerciální stimuly generované rotací arény, nebo kombinace obou. Stimuly generované rotací arény jsou rozhodující pro naučení se úlohy i při světle (Blahna et al., 2011). Idiothetické stimuly mohou být slabé nebo nepřesné nicméně stále mohou

zlepšit vyhýbání se zakázanému sektoru. Potkani se také mohou spoléhat na stereotypní chování, ale chování pozorované u řešících zvířat ukazuje, že to nebude jediná strategie zahrnutá v jejich schopnosti vyhýbat se sektoru. Prezentovaná data neposkytují jistý důkaz pro jednu konkrétní strategii, je možné, že potkani využívají kombinaci uvedených strategií.

Standardní tréninkový protokol, používaný pro úlohu aktivního se vyhýbání místu, zahrnuje pět 20ti minutových tréninkových sezení. Potkani obvykle dosáhnou asymptotického výkonu po 4 až 5 sezeních (Stuchlík, 2004). V tomto experimentu žádný z potkanů nebyl schopný efektivně řešit úlohu ve tmě po pěti tréninkových sezeních, ani ve tmě ani při světle. Relativně efektivní strategie se začala objevovat až po desátém tréninku a byla pozorována pouze u dvou potkanů. U ostatních se vyvinula ještě později. Pokud je tedy použit standardní protokol s pěti sezeními, je vyvinutí se strategie nezávislé na extra arénových orientačních bodech nepravděpodobné. Pokud je ale použit delší tréninkový interval, pak by se měli zvážit alternativní strategie a měli by se vzít v potaz při interpretaci dat.

8.2. Experiment 2: Vliv odlišných podmínek a vliv aplikace MK-801 v dávce 0,15 mg/kg během habituace na výkon potkanů v laboratorní úloze AAPA

Existuje několik různých animálních modelů schizofrenie. Podle glutamatergní hypotézy ke vzniku schizofrenie vede hypofunkce NMDA glutamátových receptorů, která je zodpovědná za behaviorální změny asociované s tímto onemocněním (Coyle et al., 2003). V tomto experimentu jsme využili animální model, založený na aplikaci nízké dávky antagonisty NMDA receptoru MK-801. Pro studium kognitivních funkcí tohoto modelu byla zvolena úloha AAPA, která vytváří konflikt mezi prostorovými rámci. Zvíře musí rozlišit relevantní a irelevantní stimuly pro správné vyřešení úlohy (Wiesereska et al., 2005). Kognitivní deficit je v současnosti předmětem velkého počtu studií, jelikož je považován za jeden z důležitých symptom schizofrenie, který má významný dopad na kvalitu života pacientů (O'Carroll, 2000). Důležitou roli v kognitivním deficitu by mohl hrát proces kognitivní koordinace, který se podílí na separaci relevantních a irelevantních stimulů do podskupin (Phillips and Silverstein, 2003). U pacientů se schizofrenií je tato schopnost narušena, což se projevuje například ve zhoršených výsledcích ve Wisconsinského testu třídění karet (Wobrock et al., 2009).

Testovali jsme, zda administrace MK-801 v dávce 0,15mg/kg intraperitoneálně naruší schopnost separace stimulů do příslušných podskupin v úloze AAPA. V předchozích pozorováních v naší laboratoři se ukázalo, že tato dávka MK-801 nemá efekt na kognitivní schopnosti potkanů, kteří se učili AAPA bez administrace této látky, nenarušuje tedy vybavování si naučeného chování. Efekt MK-801 nebyl nalezen ani na učení (Stuchlík et al., 2009; Antošová, 2013). Naproti tomu ve ve studii prováděné Kubíkem a kol., dávka 0,15mg/kg MK-801 měla signifikantní vliv na učení a narušila segregaci konfliktních prostorových informací do koherentních reprezentací (Kubík et al., 2014). Ve výše zmíněných experimentech byli potkani habituováni na aréně bez aplikace antagonisty NMDA receptorů MK-801. V tomto případě mohli segregovat orientační body do podskupin během habituace v rámci přirozené explorační prostředí a vytvořit si tak dvě prostorové reprezentace vzhledem k referenčnímu rámci arény a místnosti, které pak

použili při učení úlohy AAPA. Následně byli schopni se učit úlohu AAPA. Pokud má MK-801 vliv na schopnost naučit vytvořit dvě reprezentace prostředí na základě segregace stimulů, pak by učení u potkanů, kteří se habituovali pod vlivem MK-801, mělo být horší než u potkanů, kterým byl během habituačního sezení podáván fyziologický roztok. Zvířatům pod vlivem MK-801 (tedy s defektní kognitivní koordinací) by bylo znemožněno tvořit si dva odlišné referenční rámce. Když si zvířata osvojí reprezentaci prostředí, pak nemá úloha AAPA tak vysoké nároky na schopnost orientovat se v prostoru pomocí distálních orientačních bodů.

V našem experimentu byla zvířata habituoována na aréně 30 minut po aplikaci dávky 0,15mg/kg MK-801. Při analýze dat nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v počtu vstupů u skupin, které dostávali MK-801 ve srovnání s kontrolní skupinou, které byl aplikován fyziologický roztok. Tento výsledek odpovídá přechozím pozorováním v naší laboratoři, kdy dávka 0,1mg/kg neměla vliv na kognitivní schopnosti zvířete. Efekt se projevil při dávce 0,2mg/kg (Valeš et al., 2006). Efekt MK-801 v dávce 0,15mg/kg na kognitivní schopnosti a schopnost segregace referenčních rámců se zdá podle našich výsledků nevýrazný. Výsledek může být velkým rozptylem počtu vstupů v rámci skupin, případně nízkým počtem zvířat ve skupině.

Pozorovali jsme signifikantně zvýšenou lokomoci po podání dávky 0,15mg/kg MK-801 ve srovnání s kontrolní skupinou. To je v souladu s předchozími studiemi v naší laboratoři, kde v jedné byla zaznamenána zvýšená lokomoce už od dávky 0,08mg/kg (Lobellová et al., 2013) a druhé byla také zaznamenána zvýšená lokomoce u dávky 0,12 a 0,15mg/kg (Zemanová et al., 2013). V jiných studiích ale zvýšená lokomoce zaznamenána nebyla (Stuchlík et al., 2009). MK-801 indukuje hyperaktivitu v závislosti na dávce (Nilsson et al., 2001; Valeš et al., 2006). Je možné, že spíše než zhoršení výkonu v úloze AAPA kognitivním deficitem, je to důsledkem hyperlokomoce, která vyústí v neschopnost efektivně organizovat prostorové chování v rámci disociovaných orientačních rámců. Průměrná rychlost pohybu zvířete koreluje s úspěšným zvládnutím této úlohy. Nejlepší pro řešení úlohy je pokud se zvíře pohybuje rychlostí 2m/min.

Alespoň jednodenní habituace, ať už na stabilní nebo rotující aréně, se používá v rámci úlohy aktivního vyhýbání místu téměř před každým experimentem. Chtěli jsme proto zjistit, jestli rozdílná habituace ovlivní výkon zvířete v následujícím tréninku. Potkani habituovaní na rotující aréně vykazují horší výkon ve všech třech skupinách v porovnání se skupinami habituovanými na stabilní aréně. Průměrný počet vstupů u potkanů habituovaných na rotující aréně byl téměř dvakrát větší než tomu bylo u potkanů habituovaných na stabilní aréně. Analýzou dat jsme zjistili signifikantní rozdíl mezi habituací na stabilní a rotující aréně v počtu vstupů a maximálním čase vyhýbání se zakázanému sektoru. Původně jsme se domnívali, že pokud by měla odlišná habituace vliv na výkon, byl by rozdíl opačný a to proto, že potkani habituovaní na rotující aréně by si mohli spíše vytvořit oddělené referenční rámce už během habituace. Zatímco potkani na stabilní aréně nebyli oddělení rámců vystaveni až do tréninkového sezení.

Horší učení po předchozí habituaci na stabilní aréně by mohlo být vysvětleno latentní inhibicí kontextu. Termín latentní inhibice (LI) znamená, že pokud stejný stimul působí po určitou dobu, trvá

subjektu delší dobu než se přeorientuje na nový stimulus v podstatě jde o ignorování nepodstatných stimulů. Tento efekt by se mohl projevit z hlediska relativně špatného učení. Proto skupina, která nebyla vystavena prvnímu stimulu (pre-stimulu), lépe reaguje na druhý stimul, než skupina, která mu byla vystavena. Ve většině studií zůstává kontext při pretréninku a testovacím sezení stejný, pokud je ale kontext změněn dojde k oslabení LI (Lubow and Weiner, 2010). Toto odpovídá našim zjištěním. Zvířata habituována na stabilní aréně mají při tréninku změněn kontext, je zde změna v rotaci arény a zapnutí averzivních stimulů. Potkani to mohou považovat za jinou variantu úlohy. Zatímco u skupin, které měli habituaci na rotující aréně, mají v tréninku kontext stejný a může se zde projevit LI, kdy nedochází k dostatečné reakci na averzivní stimul. U schizofrenních pacientů je latentní inhibice slabší než u kontrolních subjektů. Defekt v této schopnosti má za následek pacienti nejsou schopni ignorovat nepodstatné informace (Lubow and Weiner, 2010; Bay-Richter et al., 2013). Tento efekt naznačovala i naše pozorování, kdy u skupiny, která dostávala MK-801 po celou dobu experimentu byl pozorován nejmenší rozdíl vlivu odlišné habituace na rotující nebo stabilní aréně. Tato interakce ale nebyla signifikantně prokázána.

9. Závěr

V této práci jsem se zabývala možností existence alternativních strategií při řešení úlohy aktivního vyhýbání se místu (AAPA) a možným vlivem odlišné habituace na výkon potkanů při tréninku v úloze AAPA. Dále jsem měla za cíl zjistit, zda dizocilpin (MK-801) v dávce 0,15mg/kg má vliv na schopnost separace relevantních a irelevantních podnětů v této úloze.

Výsledky ukazují, že potkani využívají celkem efektivní alternativní strategie k řešení úlohy aktivního se vyhýbání místu bez orientačních bodů, nacházejících se v referenčním rámci místnosti. Těmito strategiemi může být orientace pomocí idiothetické navigace, kde averzivní stimuly mohou sloužit jako orientační body pro orientaci v prostoru a upřesnění idiotheze. Idiothetické stimuly mohou být generovány lokomocí zvířete, od které je odečten pohyb arény, nebo dále pak inerciální stimuly generované rotací arény, nejspíše se uplatňuje kombinace obou. Prezentovaná data neposkytují jistý důkaz pro jednu konkrétní strategii, je spíše možné, že potkani využívají kombinaci uvedených strategií. Tyto alternativní strategie nejsou tak efektivní jako strategie závislá na distálních orientačních bodech (aliothetická navigace). Osvojení si těchto alternativních strategií vyžaduje pretrénink v přítomnosti extra arénových navigačních bodů. Alternativní strategie se neobjevila u všech potkanů a je nepravděpodobné, že by se objevila před pátým tréninkovým sezením, což je standardní trvání tréninku během úlohy aktivního se vyhýbání místu.

Zjistili jsme, že výkon potkanů při tréninku v úloze AAPA byl ovlivněn odlišnými podmínkami během habituace. Analýzou dat byl zjištěn signifikantní efekt vlivu odlišné habituace a to jak v počtu vstupů do zakázaného prostoru, tak v maximálním času vyhýbání se zakázanému sektoru. Rozdílný efekt habituace na stabilní a rotující aréně, byl pozorován v rámci všech experimentálních skupin. Tento efekt by mohl být zapříčiněn kontextuální latentní inhibicí, kdy při neměnném kontextu v rámci experimentu dochází k potlačení nepodstatných stimulů. U skupiny zvířat, která byla podávána látka MK-801 už při habituaci, byl zaznamenán nejmenší rozdíl ve výkonu. To naznačuje sníženou latentní inhibici při působení MK-801. Deficit v latentní inhibici, kdy jedinci nejsou schopni ignorovat nepodstatné stimuly, je běžně zaznamenávám u pacientů se schizofrenií.

U dávky 0,15mg/kg látky MK-801 nebyl pozorován vliv na učení v úloze AAPA. Efekt této dávky na kognitivní schopnosti byl nevýrazný. Vliv MK-801 v dávce 0,15mg/kg byl signifikantní pouze u lokomoce. Zhoršený výkon pozorovaný v některých studiích po podání MK-801 tak nemusí být způsoben kognitivním deficitem, ale může za něj být zodpovědná hyperlokomoce zvířete. Další výzkum směřovaný tímto směrem by mohl pomoci tuto otázku objasnit.

Výsledky prezentované v této diplomové práci upozorňují, že odlišná habituace a existence alternativních strategií u řešení úlohy AAPA mohou ovlivnit výsledky u studií, při kterých se úloha AAPA využívá. Tyto možnosti by měly být zohledněny při interpretaci dat. Výsledky dále naznačují, že by úloha AAPA mohla být vhodná, pro studium kontextuální latentní inhibice. Úloha AAPA se využívá ke studiu kognitivního deficitu a narušení kognitivní koordinace u animálních modelů schizofrenii podobného chování. Proto by prezentované výsledky mohli pomoci při zkoumání tohoto onemocnění.

10. Seznam použité literatury

ABEKAWA, Tomohiro, Koki ITO, Shin NAKAGAWA, Yasuya NAKATO a Tsukasa KOYAMA. Olanzapine and risperidone block a high dose of methamphetamine-induced schizophrenia-like behavioral abnormalities and accompanied apoptosis in the medial prefrontal cortex. *Schizophrenia Research*. 2008, vol. 101, 1-3, s. 84-94.

ABI-DARGHAM, Anissa, Marc LARUELLE, AGHAJANIAN, Dennis CHARNEY a John KRYSTAL. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of neuropsychiatry and clinical Neurosciences*. 1997, 9:1-17.

ADDINGTON, Jean, Huma SAEEDI a Donald ADDINGTON. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*. 2005, vol. 78, issue 1, s. 35-43.

ADLER, Lawrence E., Greg ROSE a Robert FREEDMAN. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: Effects of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol. *Biological Psychiatry*. 1986, vol. 21, 8-9, s. 787-798.

ALLEN, Daniel N., Linda V. FRANTOM, Gregory P. STRAUSS a Daniel P. VAN KAMMEN. Differential patterns of premorbid academic and social deterioration in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2005, vol. 75, 2-3, s. 389-397.

ALVERNHE, Alice, Etienne SAVE a Bruno POU CET. Local remapping of place cell firing in the Tolman detour task. *European Journal of Neuroscience*. 2011, vol. 33, issue 9, s. 1696-1705.

AMITAI, Nurith a Athina MARKOU. Disruption of Performance in the Five-Choice Serial Reaction Time Task Induced By Administration of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists: Relevance to Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2010, vol. 68, issue 1, s. 5-16.

AMMINGER, G. P., M. SCHLOGELHOFER, T. LEHNER, S. LOOSER OTT, M. H. FRIEDRICH a H. N. ASCHAUER. Premorbid performance IQ deficit in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000, vol. 102, issue 6, s. 414-422.

PETER ANDINÉ, NINA WIDERMARK, ROLF AXELSSON, GÖSTA NYBERG, ULLA OLOFSSON, ERIK MÅRTENSSON, and MATS SANDBERG. Characterization of MK-801-Induced Behavior as a Putative Rat Model of Psychosis. *JPET*, 1999 vol. 290, no. 3, s. 1393-1408

ANDREASEN NC, REZAI K, ALLIGER R, SWAZEY VW, 2nd, FLAUM M, KIRCHNER P, COHEN G, O'LEARY DS. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 1992 vol 49(12) s 943-58.

ANDREASEN NC. A Unitary Model of Schizophrenia: Bleuler's "Fragmented Phrene" as Schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(9):781-787.

ANDREASEN, NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*. vol. 31, 2-3, s. 106-112.

ANTOŠOVÁ E., Vliv dizocilpinu na behaviorální strategie potkanů v úloze aktivního vyhýbání se místu, 2013

ARVIDSSON, Lars Erik, Uli HACKSELL, J. Lars G. NILSSON, Stephan HJORTH, Arvid CARLSSON, Per LINDBERG, Domingo SANCHEZ a Haakan WIKSTROEM. 8-Hydroxy-2-(dipropylamino)tetralin, a new centrally acting 5-hydroxytryptamine receptor agonist. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1981, vol. 24, issue 8, s. 921-923.

BALDRIDGE, E.B., and BESSEN H.A. Phencyclidine. *Emerg Med Clin North Am*. 1990 vol 3 s.541-50.

BAMMER, G. Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results. *Neuroscience*. 1982, vol. 6, issue 3, s. 247-296.

- BARAK, Segev a Ina WEINER. Dissociating scopolamine-induced disrupted and persistent latent inhibition: stage-dependent effects of glycine and physostigmine. *Psychopharmacology*. 2010, vol. 209, issue 2, s. 175-184
- BARKUS, Christopher, Stephen B. MCHUGH, Rolf SPRENGEL, Peter H. SEEBURG, J. Nicholas P. RAWLINS David M. BANNERMAN. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*. 2010, vol. 626, issue 1, s. 49-56.
- ARTHA, Robert. Measurement of Glutamate and Glutamine in the Medial Prefrontal Cortex of Never-Treated Schizophrenic Patients and Healthy Controls by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*. 1997-10-01, vol. 54, issue 10, s. 959-.
- BAY-RICHTER, C, M J O'CALLAGHAN, N MATHUR, C M P O'TUATHAIGH, D M HEERY, K C F FONE, J L WADDINGTON a P M MORAN. D-Amphetamine and Antipsychotic Drug Effects on Latent Inhibition in Mice Lacking Dopamine D2 Receptors: At the interface between cognition and emotion. *Neuropsychopharmacology*. 2013, vol. 38, issue 8, s. 1512-1520
- BEAR, Mark F. *Neuroscience: exploring the brain*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams 2007
- BEHRENS, M. M., S. S. ALI, D. N. DAO, J. LUCERO, G. SHEKHTMAN, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Ketamine-Induced Loss of Phenotype of Fast-Spiking Interneurons Is Mediated by NADPH-Oxidase. *Science*. 2007-12-07, vol. 318, issue 5856, s. 1645-1647.
- BENES, Francine M. Alterations of neural circuitry within layer II of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 1999, vol. 33, issue 6, s. 511-512.
- BENES, F. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews*. 1999, vol. 31, 2-3, s. 251-269.
- BENHAMOU, SIMON, S. S. ALI, D. N. DAO, J. LUCERO, G. SHEKHTMAN, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Path integration by swimming rats. *Animal Behaviour*. 1997, vol. 54, issue 2, s. 321-327.
- BENSON, M. A., S. E. NEWWEY, E. MARTIN-RENDON, R. HAWKES, D. J. BLAKE, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Dysbindin, a Novel Coiled-coil-containing Protein That Interacts with the Dystrobrevins in Muscle and Brain. *Journal of Biological Chemistry*. 2001-06-29, vol. 276, issue 26, s. 24232-24241.
- BLAHNA K and KLEMENT D. Rat's flexibility of intercepting moving target. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2009, vol. 3, 2-3,
- BLAHNA, Karel, Jan SVOBODA, Petr TELENSKY and Daniel KLEMENT. Inertial stimuli generated by arena rotation are important for acquisition of the active place avoidance task. *Behavioural Brain Research*. 2011, vol. 216, issue 1, s. 207-213.
- BLISS TV, LOMO T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973, vol 232(2) s331-56.
- BLOODGOOD, B. L., B. L. SABATINI, E. MARTIN-RENDON, R. HAWKES, D. J. BLAKE, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Regulation of synaptic signalling by postsynaptic, non-glutamate receptor ion channels. *The Journal of Physiology*. 2008-03-15, vol. 586, issue 6, s. 1475-1480.
- BOURCHULADZE, Roussoudan, Bruno FRENGUELLI, Julie BLENDY, Diana CIOFFI, Gunther SCHUTZ a Alcino J. SILVA. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell*. 1994, vol. 79, issue 1, s. 59-68.
- BOWIE CR, HaARVEY PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006, vol 2(4) s531-6.
- MICHAEL A. BOZARTH. *Pleasure system in the Brain* [online]. 1994 [cit. 2014-08-11].

- BRAFF DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993 vol. 19(2):s 233-59.
- BRANDEIS R., BRANDYS Y., YEHUDA S. The use of the Morris water maze in the study of memory and learning. *Int. J. Neurosci.* 1989,vol 48:s 29-69.
- BRANDON MP, HASSELMO ME., Sources of spatial code within the hippocampus - *F1000 Biology Reports*, 2009;1:3.
- BRANS, R.G., van HAREN, N.E., van BAAL, G.C.M., SCHNAK, H.G., KAHN, R.S., and POL, H.E.H. Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 2008, vol65,s 1259.
- BROBERG, Brian Villumsen, Rebecca DIAS, Birte Yding GLENTHØJ, Christina Kurre OLSEN, D. J. BLAKE, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Evaluation of a neurodevelopmental model of schizophrenia—Early postnatal PCP treatment in attentional set-shifting. *Behavioural Brain Research*. 2008, vol. 190, issue 1, s. 160-163.
- BRODAL P. 2008: *Centrálny nervový systém: štruktúra a funkcia* Osveta, Martin
- BOWERS MB, JR., FREEDMAN DX. "Psychedelic" Experiences in Acute Psychoses. *Arch Gen Psychiatry*.1966;15(3):240-248.
- BROWN Joel E. and William E. SKAGGS. Concordant and Discordant Coding of Spatial Location in Populations of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells *Am Physiological Society* 2002 vol. 88 no. 4 1605-1613
- BUBENIKOVA Vera, Jiří HORACEK, Jiří KOZENY, Veronika PLATILOVA, Lucie ZAVESICKA, Tomáš PALENICEK, Cyril HOSCHL. The effect of tryptophan depletion on the action of haloperidol in MK-801-treated rats. *Eur J Pharmacol* 2004, 502:109-166.
- BUBENIKOVA V, LANGMAIER M, STASTNY F. Impact of glutamate and N-acetyl-Laspartate on neurotoxic effect of N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate in neonatal rats. *Phys Res.* 2004, 53:8.
- BUBENIKOVA, V, M VOTAVA, J HORACEK, T PALENICEK, C DOCKERY, K. L. QUICK and L. L. DUGAN. The effect of zotepine, risperidone, clozapine and olanzapine on MK-801-disrupted sensorimotor gating. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005, vol. 80, issue 4, s. 591-596.
- BUBENIKOVA-VALESOVA V, HORACEK J, VRAJOVA M, HOSCHLI C. Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2008. 32(5):1014-23.
- BUBENIKOVA-VALESOVA, Vera, Jan SVOBODA, Jiri HORACEK, Tomiki SUMIYOSHI, C DOCKERY, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Effect of tandospirone, a serotonin-1A receptor partial agonist, on information processing and locomotion in dizocilpine-treated rats. *Psychopharmacology*. 2010, vol. 212, issue 2, s. 267-276.
- BURAK Y. and FIETE I. R. Accurate Path Integration in Continuous Attractor Network Models of Grid Cells. *PLoS Computational Biology* 2009: 5: e1000291.
- BURES J., FENTON A. A., KAMINSKY YU., ROSSIER J., SACCHETTI B. & ZINYUK L. 1997: Dissociation of exteroceptive and idiothetic orientation cues: effect on hippocampal place cells and place navigation. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 352: 1515 – 1524.
- BURES, J., and FENTON, A. A. Neurophysiology of spatial cognition. *Physiology* 2000., 15.5, 233-240.
- BUREŠ, J.; BUREŠOVÁ, O.; HUSTON, J.P. Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam. 1983. 491 s.
- BURES J., FENTON A. A., KAMINSKY YU. & ZINYUK L. 1997: Place cells and place navigation. *Proceedings*

of the National Academy of Science of the United States of America 94: 343 – 350.

BURES, J., FENTON, A. A., KAMINSKY, Yu., WESIERSKA, M., ZAHALKA, A. Rodent navigation after dissociation of the allocentric and idiothetic representations of space. *Neuropharmacology* 1998. vol. 37: 689-699.

BURWELL, Rebecca D., Menno P. WITTER, David G. AMARAL. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: A review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus*. 1995, vol. 5, i 5, s. 390-408.

BURWELL, REBECCA D., Jan SVOBODA, Jiri HORACEK, Tomiki SUMIYOSHI, C DOCKERY, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. The Parahippocampal Region: Corticocortical Connectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000, vol. 911, issue 1, s. 25-42.

CAIN D. P. LTP, NMDA, genes and learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997, 7:235-242.

CAIN, D.P. AND SAUCIER, D. The neuroscience of spatial navigation: focus on behavior yields advances. *Reviews in the neurosciences*, 1996 7(3), pp.215–31.

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

CARLESON, N. *Physiology of behaviour*, Pearson Education Inc. 2004

CARLESON, R., NYMAN, H., GANSE, G., and CULLBERG, J. . Neuropsychological functions predict 1-and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2006 113, 102-111.

CARTER, J.D., BIZZELL, J., KIM, C., BELLION, C., CARPENTER, K.L., DICHTER, G., and BELGER, A. Attention deficits in schizophrenia—Preliminary evidence of dissociable transient and sustained deficits. *Schizophrenia research* 2010. vol. 122, s. 104-112.

CASTLE, David, Pak SHAM, Robin MURRAY, Tomiki SUMIYOSHI, C DOCKERY, K. L. QUICK a L. L. DUGAN. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia: Corticocortical Connectivity. *Schizophrenia Research*. 1998, vol. 33, issue 3, s. 179-183.

CIMADEVILLA JM, FENTON AA, BURES J. Functional inactivation of dorsal hippocampus impairs active place avoidance in rats. *Neurosci Lett*. 2000. 285(1):53-6

CIMADEVILLA, JM, WESIERSKA, M, FENTON, AA, BUREŠ, J. Inactivating one hippocampus impairs avoidance of a stable room-defined place during dissociation of arena cues from room cues by rotation of the arena. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 98(6):3531-6.

CIMADEVILLA, Jose M, Yulij KAMINSKY, Andre FENTON, Jan BURES. Passive and active place avoidance as a tool of spatial memory research in rats. *Journal of Neuroscience Methods*. 2000, vol. 102, issue 2, s. 155-164

CLIFFE, Ian A., Christopher I. BRIGHTWELL, Allan FLETCHER, Elaine A. FORSTER, Howard L. MANSELL, Yvonne REILLY, Carol ROUTLEDGE a Alan C. WHITE. (S)-N-tert-Butyl-3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-phenylpropanamide [(S)-WAY-100135]: a selective antagonist at presynaptic and postsynaptic 5-HT1A receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993, vol. 36, issue 10, s. 1509-1510.

COLE, Mark R., Robyn CHAPPELL-STEPHENSON, Allan FLETCHER, Elaine A. FORSTER, Howard L. MANSELL, Yvonne REILLY, Carol ROUTLEDGE a Alan C. WHITE. Exploring the limits of spatial memory in rats, using very large mazes: a selective antagonist at presynaptic and postsynaptic 5-HT1A receptors. *Animal Learning*. 2003, vol. 31, issue 4, s. 349-368.

COPPEL, D.L., BOVILLE J.G., DUNDEE, J.W., The taming of ketamine. *Anaesthesia* 1973, 28, 293–296.

- COYLE JT, TSAI G, GOFF D.. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ,1003:318-27.
- D'MELLO, G.D., and STECKLER, T. Animal models in cognitive behavioural pharmacology: an overview. *Cognitive brain research* 1996, 3, 345-352.
- DALM, Sergiu, Jeannette GROOTENDORST, E. Ron KLOET, Melly S. OITZL, Howard L. MANSELL, Yvonne REILLY, Carol ROUTLEDGE a Alan C. WHITE. Quantification of swim patterns in the morris water maze: a selective antagonist at presynaptic and postsynaptic 5-HT1A receptors. *Behavior Research Methods, Instruments,.* 2000, vol. 32, issue 1, s. 134-139.
- DAVIS KL, KAHN RS, Ko G, DAVIDSON M Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 1991 , 148:1474-1486.
- de BRUIN NM, ELLENBROEK BA, COOLS AR, COENEN AM, van LUIJTELAA EL. Differential effects of ketamine on gating of auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology* 1999. 142(1):9-17.
- de la SERNA, E., ANDRES-PERPINA, S., PUIG, O., BAEZA, I., BOMBIN, I., BARTRES-FAZ, D., ARANGO, C., GONZALES-PINTO, A., PARELLADA, M., and MAYORAL, M. . Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research.*, 2012
- DOELLER CH. F., BARRY C. & BURGESS N. 2010: Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature* 463: 657 – 661.
- DONAT P. Úvod do etofarmakologie. Praha: TIGIS. 1999
- FRITH, Christopher D., D. John DONE, Christopher D. FRITH, Melly S. OITZL, Howard L. MANSELL, Yvonne REILLY, Carol ROUTLEDGE a Alan C. WHITE. Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action: Investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1989, vol. 19, issue 02, s. 359-
- DUNCAN G, MIYAMOTO S, Gu H, LIEBERMAN J, KOLLER B, SNOUWAERT J. Alterations in regional brain metabolism in genetic and pharmacological models of reduced NMDA receptor function. *Brain Res* 2002. 951:166-76.
- DUNCAN GE, MOY SS, PEREZ A, EDDY DM, ZINKOW WM, LIEBERMAN JA, SNOUWAERT JN, KOLLER BH. 2004. Deficits in sensorimotor gating and tests of social behavior in a genetic model of reduced NMDA receptor function. *Behav Brain Res* 2004., 153:507-19.
- DUDCHENKO, P. A. The head direction system and navigation. *The neurobiology of spatial behaviour*. K. J. Jeffery. New York, Oxford University Press 2003: 173 – 186.
- DUVERNOY H. M. 2005: *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization, and serial sections with MRI* Springer , New York.
- EACK, S.M., MESHOLAM-GATELY, R.I., GREENWALD, D.P., HOGARTY, S.S., and KESHAVAN, M.S.. Negative symptom improvement during cognitive rehabilitation: Results from a two-year trial of Cognitive Enhancement Therapy. *Psychiatry research*. 2013
- EDGAR, J.C., HUNTER, M.A., HUANG, M., SMITH, A.K., CHEN, Y., SADEK, J., Lu, B.Y., MILLER, G.A., and CANIVE, J.M. Temporal and frontal cortical thickness associations with M100 auditory activity and attention in healthy controls and individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research* 2012.
- EICHENBAUM H., DUDCHENKO P., WOOD E., SHAPIRO M. AND TANILA H. The Hippocampus, Memory, and Place Cells: Is it Spatial Memory or Memory Space. *Neuron* 1999: 23: 209 – 226.

ELLISON, Gaylord, Erik B. NIELSEN, Melvin LYON, Melly S. OITZL, Howard L. MANSELL, Yvonne REILLY, Carol ROUTLEDGE a Alan C. WHITE. Animal model of psychosis: Hallucinatory behaviors in monkeys during the late stage of continuous amphetamine intoxication. *Journal of Psychiatric Research*. 1981, vol. 16, issue 1, s. 13-22.

ELVEVAGI B, GOLDBERG TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. [Crit Rev Neurobiol](#). 2000;14(1):1-21.

EMLEN S. T. Migratory orientation in the Indigo Bunting, *Passerina Cyanea*. *The Auk* 1967: 84: 463 – 489.

ENGEL AK, SINGER W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* 2001. 5(1):16-25.

ENGIN E, TREIT D, DICKSON CT. Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience* 2009. 161(2):359-69.

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

ETIENE A., MAURER R., SEGUINOT V. Path integration and its interaction with visual landmarks. *J. Exp. Biol.*, 1996, 199: 201-209.

FAJNEROVA, Iveta, Jana KENNEY, Veronika LOBELLOVA, Sarka OKRUHLICOVA, Ales STUCHLIK a KLEMENT. Can rats solve the active place avoidance task without the room-bound cues?. *Behavioural Brain Research*. 2014, 267; s 126–132.

FALLS, Douglas L., Charles E. EESLEY, Margaret P. POE, Melly S. OITZL, Howard L. MANSELL, Yvonne REILLY, Carol ROUTLEDGE a Alan C. WHITE. Neuregulins and the neuromuscular system: 10 years of answers and questions. *Journal of Neurocytology*. 2003, vol. 32, 5-8, s. 619-647.

FANSELOW MS, DONG HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 2010, 65(1):7-19.

KUBIK,Š, and FENTON, A. A. Behavioral evidence that segregation and representation are dissociable hippocampal functions. *J. Neurosci* 2005, 25, 9205–9212.

FENTON, A. A., WESIERSKA, M., KAMINSKY, Y., and BURES, J. Both here and there: simultaneous expression of autonomous spatial memories in rats. *Proceedings of the National Academy of Science* 1998, s , 95.19, 11493 - 11498.

FERBINTEANU, J. and M. L. SHAPIRO "Prospective and retrospective memory coding in the hippocampus." *Neuron* 2003. 40(6): 1227-1239.

FOX, M.A., PANESSITI, M.G., HALL, F.S., UHL, G.R., and MURPHY, D.L. An evaluation of the serotonin system and perseverative, compulsive, stereotypical, and hyperactive behaviors in dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Psychopharmacology*, 2013, 1-11.

FRIEDMAN, J.I., HARVEY, P.D., CPLEMAN, T., MORIARTY, P.J., BOWIE, C., PARRELLA, M., WHITE, L., ADLER, D., and DAVIS, K.L. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry* 2001. 158, 1441-1448.

FYHN, M. Spatial Representation in the Entorhinal Cortex. *Science*. 2004-08-27, vol. 305, issue 5688, s. 1258-1264.

GALLISTEL, CR. *The organisation of learning*. MA: MIT Press, 1990. 648

- GAO X-M, SAKAI K, ROBERTS RC, CONLEY RR, DEAN B, TAMMINGA CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1141-1149.
- GENIUS, Just, Johanna GEIGER, Anna-Lena DÖLZER, Jens BENNINGHOFF, Ina GIEGLING, Annette M. HARTMANN, Hans-Jürgen MÖLLER, Dan RUJESCU a Kenji HASHIMOTO. Glutamatergic Dysbalance and Oxidative Stress in In Vivo and In Vitro Models of Psychosis Based on Chronic NMDA Receptor Antagonism. *PLoS ONE*. 2013-7-15, vol. 8, issue 7, e59395-.
- GEYER MA, MARKOU A. Animal models of psychiatric disorders. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (FE Bloom and DJ Kupfer,eds), Raven Press, Ltd, New York 1995.
- GEYER MA, and MOGHADDAM B. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Animal models relevant to schizophrenia disorders. Edited by K. I. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, Ch. Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002.
- GHONEIM MM, HINRICHS JV, MEWALDT SP, PETERSEN RC. Ketamine: behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol*.1985 Apr;5(2):70-7
- GIOCOMO, L. M., MOSER, M-B., MOSER, E. I. Computational Models of Grid Cells. *Neuron* 2011. 71: 589-603.
- GOFF DC and COYLE JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia *Am J Psychiatry* 2001 158: 1367-1377.
- GOLDMAN PS. Functional development of the prefrontal cortex in early life and the problem of neuronal plasticity. *Exp Neurol* 1971, 32:366-387.
- GOLD, S., ARNDT, S., NOPOULOS, P., O'LEARY, D.S., and ANDREASEN, N.C. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999, 156, 1342-1348.
- GONZALES-BURGOS, G., FISH, K.N., and LEWIS, D.A. GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural plasticity* 2011.
- GOTHARD KM, SKAGGS WE,MOORE KM, McNaUGTON BL. Binding of hippocampal CA1 neural activity to multiple reference frames in a landmark-based navigation task. [J Neurosci](#)1996;16(2):823-35.
- GUOCHUAN, T., van KAMMEN, D.P., SHAO, C., KELLEY, M.E., and COYLE, J.T. Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997. 24, 68-68.
- HAFTING T., FYHN M., MOLDEN S., MOSER M. B. & MOSER E. I. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005: 436: 801 – 806.
- HAROUTUNIAN, Vahram, Edward BARNES a Kenneth L. DAVIS. Cholinergic modulation of memory in rats. *Psychopharmacology*. 1985, vol. 87, issue 3, s. 266-271.
- HARRIS, Kenneth D., Jozsef CSICSVARI, Hajime HIRASE, George DRAGOI a György BUZSÁKI. Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature*. vol. 424, issue 6948, s. 552-556.
- HASHIMOTO T, VOLK DW, EGGAN SM, MIRNICS K, PIERRI JN, SUN Z, SAMPSON AR, LEWIS DA. Gene Expression Deficits in a Subclass of GABA Neurons in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia *J Neurosci* 2003, 2-3:6315-6326.
- HASHIMOTO K, FUJITA Y, SHIMIZU E, IYO M.. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur J Pharmacol* 2005, 519:114-7.

HASHIMOTO K, ENGBERG G, SHIMIZU E, NORDIN C, LINDSTROM LH, IYO M. Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry*2005, 31:5-6.

HAUBER, W. a W. J. SCHMIDT. Effects of intrastriatal blockade of glutamatergic transmission on the acquisition of T-maze and radial maze tasks. *Journal of Neural Transmission*. 1989, vol. 78, issue 1, s. 29-41.

HEATON R, PAULSEN JS, McADAMS LA, KUCK J, ZISOOK S, BRAFF D, HARRIS J, JESTE DV. Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:469-476.

HEBB, D.O. *The organization of behavior*. Wiley, New York. 1949

HERESCO-LEVY U. Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:1113-1123.

HITRI, Ana, David A. O'CONNOR, Joshua M. COHEN, David J. KEULER a Stephen I. DEUTSCH. Differentiation Between MK-801- and Apomorphine-Induced Stereotyped Behaviors in Mice. *Clinical Neuropharmacology*. 1993, vol. 16, issue 3, s. 220-236

Hollmann M, Boulter J, Maron C, Heinemann S 1994 Molecular biology of glutamate receptors. Potentiation of N-methyl-D-aspartate receptor splice variants by zinc. *Renal physiology and biochemistry*17:3-4 pg 182-3

HOLMAN AJ, MacDONALD A, 3rd, CARTER CS, BARCH DM, ANDREW STENGER V, COHEN JD. Prefrontal functioning during context processing in schizophrenia and major depression: an event-related fMRI study. *Schizophr Res*2005. 76(2-3):199-206.

HOMAYOUN, H. a B. MOGHADDAM. NMDA Receptor Hypofunction Produces Opposite Effects on Prefrontal Cortex Interneurons and Pyramidal Neurons. *Journal of Neuroscience*. 2007-10-24, vol. 27, issue 43, s. 11496-11500

HORACEK J. Mechanismus účinku atypických antipsychotik a neurobiologie schizofrenie. *Psychiatrie* 2004 8:293-303.

HORT J, LACZÓ J, VYHNÁLEK M, BOJAR M, BUREŠ J, VLČEK K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007. 104(10):4042-7.

HOSCHL C, LIBIGER J, ŠVESTKA J. *Psychiatrie. Druhé, doplněné a opravené vydání*. TIGIS 2004.

HUTTON, S., PURI, B., DUNCAN, L., ROBBIS, T., BaARNES, T., and JOYCE, E. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological medicine*1998., 28, 463-473.

CHEN HS, and LIPTON SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem* 2006., 97(6):1611-26.

CHEN, Longtang L., Lie-Huey LIN, Edward J. GREEN, Carol A. BARNES a Bruce L. MCNAUGHTON. Head-direction cells in the rat posterior cortex. *Experimental Brain Research*. 1994, vol. 101, issue 1, s. 8-23.

CHEN, Ling, Yoshiaki MIYAMOTO, Kishio FURUYA, Xiao-Niu DAI, Nozomu MORI a Masahiro SOKABE. Chronic DHEAS administration facilitates hippocampal long-term potentiation via an amplification of Src-dependent NMDA receptor signaling. *Neuropharmacology*. 2006, vol. 51, issue 3, s. 659-670.

IASEVOLI, Felice, Daniela POLESE, Alberto AMBESI-IMPIOMBATO, Giovanni MUSCETTOLA, Andrea DE BARTOLOMEIS a Masahiro SOKABE. Ketamine-related expression of glutamatergic postsynaptic density genes: Possible implications in psychosis. *Neuroscience Letters*. 2007, vol. 416, issue 1, s. 1-5.

- JACOBS L. F. The Evolution of the Cognitive Map. *Brain, Behavior and Evolution* 2003: 62: 128 – 139.
- JARRARD, LE. Selective hippocampal lesions and behavior: effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks. *Behav Neurosci.* 1983. 97(6):873-89.
- JAVITT DC, ZUKIN SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991. 148(10):1301-8.
- JEFFERY, K. J. Learning of landmark stability and instability by hippocampal place cells. *Neuropharmacology* 1998., 37.4, 677 – 687.
- JEFFERY, K. J., ANDREASON, M. I., HAYMAN, R., CHAKRABORTY, S. A proposed architecture for the neural representation of spatial context. *Neurosci Biobehav Rev* 2004., 28: 201–218.
- JEFFERY, Kathryn J., Rakesh L. ANAND, Michael I. ANDERSON, Giovanni MUSCETTOLA, Andrea DE BARTOLOMEIS a Masahiro SOKABE. A role for terrain slope in orienting hippocampal place fields: Possible implications in psychosis. *Experimental Brain Research.* 2006, vol. 169, issue 2, s. 218-225.
- JEFFERY, K. J. and N. BURGESS. "A metric for the cognitive map: found at last?" *Trends in Cognitive Sciences* 2006, 10(1): 1-3.
- JEFFERY, KJ (ed.). *The Neurobiology of Spatial Behaviour.* Oxford University Press, Oxford, 2003. 293 s.
- JENTSCH JD, ROTH RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20:201 -225.
- JENTSCH, J, Rakesh L. ANAND, Michael I. ANDERSON, Giovanni MUSCETTOLA, Andrea DE BARTOLOMEIS a Masahiro SOKABE. Subchronic Phencyclidine Administration Reduces Mesoprefrontal Dopamine Utilization and Impairs Prefrontal Cortical-Dependent Cognition in the Rat: Possible implications in psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2006, vol. 17, issue 2, s. 92-99.
- JONES CA, WATSON DJ, FONE KC: Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 164: 1162-1194, 2011.
- JOYCE, E., HUTTON, S., MUTSATSA, S., GIBBINS, H., WEBB, E., PAUL, S., ROBBINS, T., and BARNES, T. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *The British Journal of Psychiatry* 2002, 181, s38-s44.
- JUNG MW1, WIENER SI, McNAUGHTON BL. Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J Neurosci.* 1994 Dec;14(12):7347-56.
- KAJIMOTO, Yasuo, Osamu SHIRAKAWA, Xian-Hao LIN, Takeshi HASHIMOTO, Noboru KITAMURA, Naoya MURAKAMI, Toru TAKUMI a Kiyoshi MAEDA. Synapse-Associated Protein 90/Postsynaptic Density-95-Associated Protein (SAPAP) is Expressed Differentially in Phencyclidine-Treated Rats and is Increased in the Nucleus Accumbens of Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003-04-28, vol. 28, issue 10.
- KEEFE RS, HARVEY PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 2012 (213):11-37.
- KELEMEN, O., S. KERI, A. MUST, G. BENEDEK, Z. JANKA, Naoya MURAKAMI, Toru TAKUMI a Kiyoshi MAEDA. No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2004, vol. 110, issue 2, s. 146-149.
- KELEMEN E. 2010: Neurónový podklad priestorovej navigácie. *Vesmír* 89: 386 – 389.
- KESNER, Raymond P. a Danielle K. WARTHEN. Implications of CA3 NMDA and opiate receptors for spatial pattern completion in rats. *Hippocampus.* 2009,

- KESSELS, ROY P.C., STEFAN RIJKEN, LIESBETH W.A. JOOSTEN-WEYN BANNINGH, NELLEKE VAN SCHUYLENBORGH-VAN ES a MARCEL G.M. OLDE RIKKERT. Categorical spatial memory in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia: Positional versus object-location recall. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010, vol. 16, issue 01, s. 200-.
- KIM JS, KORNHUBER HH, SCHMID-BURGK W, HOLZMULLER B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980 20:379-82.
- KLEMENT, D., PASTALKOVA, E., FENTON, A. Tetrodotoxin infusions into the dorsal hippocampus block non-locomotor place recognition. *Hippocampus* 2005. 15(4): 460-471.
- KNIEREMIN, James, Hemant KUDRIMOTI and Bruce MCNAUGHTON. Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *Journal of Neuroscience*. 1995, č. 15.
- KOEK W WOODS JH, WINGER GD. MK-801, a proposed noncompetitive antagonist of excitatory amino acid neurotransmission, produces phencyclidine-like behavioral effects in pigeons, rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* June 1988 1988245:969-974
- KONDIELLA, Daniel, Eiliv BRENNER, Elvar M EYJOLFSSON, Katarina Ryden MARKINHUHTA, Maria L CARLSSON a Ursula SONNEWALD. Glial-Neuronal Interactions are Impaired in the Schizophrenia Model of Repeated MK801 Exposure: Positional versus object-location recall. *Neuropsychopharmacology*. 2005-12-14, vol. 31, issue 9, s. 1880-1887
- KONRADI C, HECKERS S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implication for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology and Therapeutics* 2003, 97:153-179.
- KOVACIC P, SOMANATHAN R. Clinical physiology and mechanism of dizocilpine (MK-801): electron transfer, radicals, redox metabolites and bioactivity. *Oxid Med Cell Longev* 2010., 3(1):13-22.
- KRAVARITI, Eugenia, Tracy DIXON, Chris FRITH, Robin MURRAY, Philip MCGUIRE a Ursula SONNEWALD. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder: Positional versus object-location recall. *Schizophrenia Research*. 2005, vol. 74, 2-3, s. 221-231.
- KRYSTAL JH, KARPER LP, SEIBYL JP, FREEMAN GK, DELANEY R, BREMNER JD, HENINGER GR, BOWERS MB, Jr., CHARNEY DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994. 51(3):199-214.
- KUBIK S, FENTON AA. Behavioral evidence that segregation and representation are dissociable hippocampal functions. *J Neurosci* 2005 25(40):9205-12.
- KUBIK STEPAN, HELENA BUCHTOVÁ, KAREL VALES a ALEŠ STUCHLIK. MK-801 Impairs Cognitive Coordination on a Rotating Arena (Carousel) and Contextual Specificity of Hippocampal Immediate-Early Gene Expression in a Rat Model of Psychosis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014-03-12, vol. 8, s. -
- KUPERBERG G, HECKERS S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 2000. 10(2):205-10.
- LAHTI AC, KOFFEL B, LaPORTE D, TAMMINGA CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995, 13:9-19.
- LARUELLE M, KEGELES LS, ABI-DARGHAM A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003., 1003:138-58.
- LEHRER, D. S., Tracy DIXON, Chris FRITH, Robin MURRAY, Philip MCGUIRE a Ursula SONNEWALD. Thalamic and Prefrontal FDG Uptake in Never Medicated Patients With Schizophrenia: Positional versus object-location recall. *American Journal of Psychiatry*. 2005-05-01, vol. 162, issue 5, s. 931-938.

- LEUTGEB, S. Independent Codes for Spatial and Episodic Memory in Hippocampal Neuronal Ensembles. *Science*. 2005-07-22, vol. 309, issue 5734, s. 619-623.
- LEWIS DA, VOLK DW, HASHIMOTO T. Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology* 2004 174:143-150.
- LIGHT GA, BRAFF DL. Human and animal studies of schizophrenia-related gating deficits. *Curr Psychiatry Rep* 1999. 1(1):31-40.
- LINN, G. S., O'KEEFE, R. T., LIFSHITZif, K., SCHROEDER, C., and JAVITT, D. C. Behavioral effects of orally administered glycine in socially housed monkeys chronically treated with phencyclidine. *Psychopharmacology*, 207, 192(1), 27-38.
- LIPSKA BK, WEINBERGER DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000, 23(3):223-39.
- LOBELLOVA V, ENTLEROVA M, SVOJANOVSKA B, HATALOVA H, PROKOPOVA I, PETRASEK T, VALES K, KUBIK S, FAJNEROVA I, STUHLIK A. Two learning tasks provide evidence for disrupted behavioural flexibility in an animal model of schizophrenia-like behaviour induced by acute MK-801: a dose-response study. *Behav Brain Res* 2013.,246:55-62.
- LOHMANN K. J. AND LOHMANN C. M. F. Orientation and open-sea navigation in sea turtles. *The Journal of Experimental Biology* 1996: 199: 73 – 81.
- LÓPEZ-GIL, Xavier, Zoila BABOT, Mercè AMARGÓS-BOSCH, Cristina SUÑOL, Francesc ARTIGAS a Albert ADELL. Clozapine and Haloperidol Differently Suppress the MK-801-Increased Glutamatergic and Serotonergic Transmission in the Medial Prefrontal Cortex of the Rat. *Neuropsychopharmacology* 2007-03-14, vol. 32, issue 10, s. 2087-2097
- LUBOW, R.E. and WEINER, I. *Latent inhibition: Data, theories, and applications to schizophrenia*. New York: Cambridge University Press.2010
- LUBY, E D. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *A.M.A. archives of neurology & psychiatry*. 1959, vol. 81, issue 3, s. 363-369
- LYNCH MA.. Long –term potentiation and memory. *Physiol Rev* 2004, 84:87-136.
- MacDONALD AW, 3rd, CARTER CS, KERNS JG, URSU S, BARCH DM, HOLMES AJ, STENGER VA, COHEN JD. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005. 162(3):475-84.
- MALENKA RC, and BEAR MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004, 44(1):5-21.
- MALLET, R., LEFF, J., BHURGA, D., PANG, D., and ZHAO, J.H. Social environment, ethnicity and schizophrenia A case-control study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2002, 37, 329-335.
- MANDILLO S, RINALDI A, OLIVERIO A, MELO A. Repeated administration of phencyclidine, amphetamine and MK-801 selectively impairs spatial learning in mice: a possible model of psychotomimetic drug-induced cognitive deficits. *Behav Pharmacol*. 2003 Nov;14(7):533-44.
- MAGUIRE, E. A., D. G. GADIAN, I. S. JOHNSRUDE, C. D. GOOD, J. ASHBURNER, R. S. J. FRACKOWIAK a C. D. FRITH. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000-04-11, vol. 97, issue 8, s. 4398-4403.
- MARCOTTE Erick, PEARSON Debra, and Lalit K. Srivastava *Animal models of schizophrenia: a critical review* J

Psychiatry Neurosci. Nov 2001; 26(5): 395–410.

MAROZZI, E., and JEFFERY K. J.. Place, space and memory cells. *Current biology* 2012 , 22.22, 939 - 942.

MATHIS CA, SIMPSON NR, Mahmood K, Kinahan PE, Mintun MA. [11C]WAY 100635: a radioligand for imaging 5-HT1A receptors with positron emission tomography. *Life Sci.* 1994;55 PL403-7.

McCLURE, M.M., HARVEY, P.D., GOODMAN, M., Triebwasser, J., New, A., Koenigsberg, H.W., Sprung, L.J., Flory, J.D., and Siever, L.J. Pergolide treatment of cognitive deficits associated with schizotypal personality disorder: continued evidence of the importance of the dopamine system in the schizophrenia spectrum. *Neuropsychopharmacology* 2010,. 35, 1356-1362.

MCCULLOUGH, Louise D. a John D. SALAMONE. Involvement of nucleus accumbens dopamine in the motor activity induced by periodic food presentation: a microdialysis and behavioral study. *Brain Research.* 1992, vol. 592, 1-2, s. 29-36.

MEDNICK SA, MACHON RA, HUTTUNEN MO, BPNETT D. Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(2):189-192.

MARIE-LUISE MITTELSTAEDT and STEFAN GLASAUER Idiothetic Navigation in Gerbils and Humans *Zool. Jb. Physiol.* 95 (1991), 427-435

MITTELSTAEDT, M-L., MITTELSTAEDT, H. Homing by path integration in a mammal. *Naturwissenschaften* 1980., 67.11, 566 – 567

MIYAKE A, FRIEDMANNP, EMERSON MJ, WITZKI AH, HOWERTER A, WAGER TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology.* 2000;41:49–100.

MIYAMOTO Y, YAMANDA K, NODA Y, MORI H, MISHINA M, NABESHIMA T. Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon1 subunit. *J Neurosci* 2001 , 21:750-757.

MOGHADDAM M. AND BURES J.: Contribution of egocentric spatial memory to place navigation of rats in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research* 1996, 78: 121 – 129.

MOGHADDAM B, ADAMS B, VERNA A, DALY D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997.,17: 2921–2927.

MOGHADDAM, Bit a John D. SALAMONE. Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia: a microdialysis and behavioral study. *Neuron.* 2003, vol. 40, issue 5, s. 881-884.

MOITA, Marta A.P., Svetlana ROSIS, Yu ZHOU, Joseph E. LEDOUX a Hugh T. BLAIR. Hippocampal Place Cells Acquire Location-Specific Responses to the Conditioned Stimulus during Auditory Fear Conditioning. *Neuron.* 2003, vol. 37, issue 3, s. 485-497.

MOORE NA. Behavioural pharmacology of the new generation of antipsychotic agents. *Br J Psychiatry* 1999 174:5-11.

MORRIS RG, GARRUD P, RAWLINS JN, O'KEEFE. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982. ,297(5868):681-3.

MORRIS R. 1984: Developments of a water – maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 11: 47 – 60.

- MOSER, E. I., KROPFF E., MOSER M-B. Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annu Rev Neurosci* 2008., 31: 69-89.
- MOSER MB, MOSER EI, Distibuted encoding and retieval of spatial memory in hippocampus – *The Journal of Neuroscience*. 1998;18(18):7535-7542.
- MOURI, Akihiro, Yukihiro NODA, Takeshi ENOMOTO, Toshitaka NABESHIMA a Hugh T. BLAIR. Phencyclidine animal models of schizophrenia: Approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochemistry International*. 2007, vol. 51, 2-4, s. 173-184.
- MULLER, R. A quarter of a century of place cells. *Neuron* 1996 , 17.5, 979 - 990.
- NEILL JC, BARNES S, COOK S, GRAYSON B, IDRIS NF, McLEAN SL, Snigdha S, Rajagopal L, Harte MK. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther* 2010., 128(3):419-32.
- NEWCOMER JW, FARBER NB, JEVTOVIC-TODOROVIC V, SELKE G, MELSON AK, HERSHEY T, CRAFT S, OLNEY JW. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1999. , 20(2):106-18.
- NILSSON, M., S. WATERS, N. WATERS, A. CARLSSON a M. L. CARLSSON. A behavioural pattern analysis of hypoglutamatergic mice - effects of four different antipsychotic agents: Approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Journal of Neural Transmission*. 2001-10-1, vol. 108, issue 10, s. 1181-1196.
- NODA, Y., K. YAMADA, H. FURUKAWA, T. NABESHIMA a M. L. CARLSSON. Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine: a new model of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*. 1995, vol. 116, issue 5, s. 2531-2537.
- O'CARROLL R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in psychiatric treatment* 2000, 6:161-68.
- O'DONNELL, P., A.A. GRACE, H. FURUKAWA, T. NABESHIMA a M. L. CARLSSON. Phencyclidine interferes with the hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo: a new model of schizophrenia. *Neuroscience*. 1998, vol. 87, issue 4, s. 823-830.
- O'KEEFE J. and DOSTROVSKY J.: The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* 34 1971: 171-175.
- O'KEEFE J. and NADEL L. *The hippocampus as a cognitive map* Oxford University Press, New York, pp. 47-49. 1978:
- O'KEEFE J., BURGESS N., DONNETT J. G., JEFFERY K. J. and MAGUIRE E. A. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philosophical Transactions of The Royal Society* 1998: 353: 1333 – 1340.
- OHNO, Masuo, Shigenori WATANABE, H. FURUKAWA, T. NABESHIMA a M. L. CARLSSON. Interactive processing between glutamatergic and cholinergic systems involved in inhibitory avoidance learning of rats: a new model of schizophrenia. *European Journal of Pharmacology*. 1996, vol. 312, issue 2, s. 145-147.
- Olney, J.W., Newcomer, J.W., and Farber, N.B. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 1999, 33, 523-533.
- OLYPHER AV, KLEMENT D, FENTON AA. Cognitive disorganization in hippocampus: a physiological model of the disorganization in psychosis. *J Neurosci* 2006., 26(1):158-68.
- ORELLANA, G., SLACHEVSKY, A., and PENA, M. Executive attention impairment in first-episode schizophrenia. *BMC psychiatry* 2012, 12, 154.

- OLTON, D, SAMUELSON, R. Remembrance of placed passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol: Animal Behav Processes*, 1976. 2: s. 97-116.
- OWEN MJ, WILLIAMS NM, O'DONOVAN MC. Dysbindin-1 and schizophrenia: from genetics to neuropathology. *J Clin Invest* 2004, 113:1255-1257.
- PAPEZ, JW, A proposed mechanism of emotion - *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1937, 38, , 725-743
- PAŠŤALKOVÁ, E, SERRANO, P, PINKHASOVA, D, WALLACE, E, FENTON, AA, SACKTOR, TC. Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science*. 2006. 313(5790):1141-4.
- PETRASEK T, BENKOVIČOVA K, VALES K, STUHLIK A. Navigační úloha aktivního alotetického vyhýbání se místu (AAPA): užitečná metoda pro hodnocení prostorové kognice a chování laboratorních zvířat. *Psychiatrie* 2009.,13:195-200.
- PHILLIPS W.A. and SILVERSTEIN S.M., Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci.*2003 Feb;26(1):65-8
- PHILLIPS, W A and SINGER, W. In search of common foundations for cortical computation. *Behav Brain Sci.*1997Dec;20(4):657-83; discussion 683-722.
- PLHÁKOVÁ A. Učebnice obecné psychologie. Academia. 2005.
- PLONER, C.J., GAYMARD, B.M., RIVAUD-PECHOUX, S., BAULAC, M., CLEMENCEAU, S., SAMSON, S., and PIERROT-DESEILLIGNY, C. Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. *Cerebral Cortex* 2000., 10, 1211-1216.
- REDISH, A. D., TOURETZKY, D. S. Cognitive Maps Beyond the Hippocampus. *Hippocampus* 1997. , 7: 15–35.
- IVARD, B., Shigenori WATANABE, H. FURUKAWA, T. NABESHIMA a M. L. CARLSSON. Representation of Objects in Space by Two Classes of Hippocampal Pyramidal Cells: a new model of schizophrenia. *The Journal of General Physiology*. 2004-06-28, vol. 124, issue 1, s. 9-25.
- Bernhard RONACHER., Path integration as the basic navigation mechanism of the desert ant *Cataglyphis fortis* (FOREL, 1902) (Hymenoptera: Formicidae) *Myrmecological News* 2008, 11 53-62
- ROSSI A, DANELUZZO E, MATTEI P, BUSTINI M, CASACCHIA M, STRATTA P. Wisconsin card sorting test and Stroop test performance in schizophrenia: a shared construct. *Neurosci Lett* 1997., 226(2):87-90.
- ROSSO IM1, BEARDEN CE, HOLLOSTER JM, GASPERONI TL, SANCHEZ LE, HADLEY T, CANNON TD. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):367-78.
- RUJESCU, Dan, Andreas BENDER, Martin KECK, Annette M. HARTMANN, Frauke OHL, Hanna RAEDER, Ina GIEGLING, Just GENIUS, Robert W. MCCARLEY, Hans-Jürgen MÖLLER a Heinz GRUNZE. A Pharmacological Model for Psychosis Based on N-methyl-D-aspartate Receptor Hypofunction: Molecular, Cellular, Functional and Behavioral Abnormalities. *Biological Psychiatry*. 2006, vol. 59, issue 8, s. 721-729.
- SAKIMURA K., KUTSUWADA T., ITO I., MANABE T., TAKAYAMA C., KUSHIYA E., YAGI T., AIZAWA S., INOUE Y., SUGIYAMA H., MISHINA M. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor #1 subunit. *Nature*, 1995., 373:151-155.
- SAMS-DODD, Frank. Effects of dopamine agonists and antagonists on PCP-induced stereotyped behaviour and social isolation in the rat social interaction test. *Psychopharmacology*. 1998-1-14, vol. 135, issue 2, s. 182-193.
- SAMSONOVICH AI, McNAUGHTON BL. Path integration and cognitive mapping in a continuous attractor neural

network model. *J Neurosci.* 1997 Aug 1;17(15):5900-20.

SARGOLINI, F., FYHN, M., HAFTING, T., McNAUGHTON, B. L., WITTER, M. P., MOSER, M-B., MOSER, E. I. Conjunctive Representation of Position, Direction, and Velocity in Entorhinal Cortex. *Science* 2006. 312: 758-762.

SARGOLINI F., FYHN M., HAFTING T., MCNAUGHTON B. L., WITTER M. P., MOSER M. B. & MOSER E. I. Conjunctive Representation of Position, Direction, and Velocity in Entorhinal Cortex. *Science* 2007: 312: 758 – 762.

SARTORIUS N, JABLENSKY A, KORTEN A, ERNBERG G, ANKER M, COOPER JE, DAY R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med.* 1986 Nov;16(4):909-28.

SCOVILLE, W. B., and MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1957. 20.1, 11 – 21.

SEEMAN P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987. 1(2):133-52.

SHARMA, Kamal, Dan K. FONG a Ann Marie CRAIG. Postsynaptic protein mobility in dendritic spines: Long-term regulation by synaptic NMDA receptor activation. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2006, vol. 31, issue 4, s. 702-712.

SHARP, P. E. Subicular place cells show similar firing fields across different environments: Comparison with hippocampal place cells. *The neural basis of navigation.* P. E.Sharp. Massachusetts, Kluwer Academic Publishers 2002., 9: 117-139

SHENG, Morgan, Daniel T. S. PAK a Ann Marie CRAIG. Ligand-Gated Ion Channel Interactions with Cytoskeletal and Signaling Proteins: Long-term regulation by synaptic NMDA receptor activation. *Annual Review of Physiology.* 2000, vol. 62, issue 1, s. 755-778.

SHIIGI, Yasuyuki a Daniel E. CASEY. Behavioral effects of ketamine, an NMDA glutamatergic antagonist, in non-human primates. *Psychopharmacology.* 1999-9-3, vol. 146, issue 1, s. 67-72.

SCHMIDT, Christopher J., Gina M. FADAYEL, Christine K. SULLIVAN a Vicki L. TAYLOR. 5-HT2 receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function: studies with MDL 100,907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *European Journal of Pharmacology.* 1992, vol. 223, issue 1, s. 65-74.

SCHMITT, A., FENDT, M., ZINK, M., EBERT, U., STARKE, M., BERTHOLD, M., HERB, A., PETROIANU, G., FALKAI, P., and HENN, F. Altered NMDA receptor expression and behavior following postnatal hypoxia: potential relevance to schizophrenia. *Journal of neural transmission* 2007., 114, 239-248.

SCHULZ B, FENDT M, PEDERSEN V, KOCH M. Sensitization of prepulse inhibition deficits by repeated administration of dizocilpine. *Psychopharmacology* 2001, 156:177-181.

SILVERSTEIN, Steven M., Ilona KOVÁCS, Rodney CORRY a Carolyn VALONE. Perceptual organization, the disorganization syndrome, and context processing in chronic schizophrenia: studies with MDL 100,907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Schizophrenia Research.* 2000, vol. 43, issue 1, s. 11-20.

SINGER W., Neuronal synchrony: a versatile code of the definition of relations? *Neuron* 1999, 24:49–65.

SOLSTAD T., BOCCARA CH. N., KROPFF E., MOSER M. B., MOSER . I. Representaiton of Geometric Borders in the Entorhinal Cortex. *Science* 2009: 322: 1865 – 1868.

SOLSTAD, T., BOCCARA, C. N., KROPFF, E., MOSER, M-B., MOSER, E. I. Representation of Geometric

Borders in the Entorhinal Cortex. *Science* 2008. 322: 1865-1868.

SPENCER KM, NESTOR PG, NIZNIKIEWICZ MA, SALISBURY DF, SHENTON ME, McCARLEY RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* 2003., 23(19):7407-11.

SPENCER, K. M., P. G. NESTOR, R. PERLMUTTER, M. A. NIZNIKIEWICZ, M. C. KLUMP, M. FRUMIN, M. E. SHENTON a R. W. MCCARLEY. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia: studies with MDL 100,907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004-12-07, vol. 101, issue 49, s. 17288-17293.

STANTON D, LIAO LP, MOUSSA CH, BUBB WA, RAE C, BALCAR VJ. Can inhibition of glutamate transport contribute to the actions of neuroleptics? *Psychiatrie* 2003, 7:6-11.

STEELE R.J.and R.G.M. MORRIS, Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus*. 1999;9(2):118-36.

STOET, Gijsbert a Lawrence H SNYDER. Effects of the NMDA Antagonist Ketamine on Task-Switching Performance: Evidence for Specific Impairments of Executive Control. *Neuropsychopharmacology* [online]. 2005-10-05, vol. 31, issue 8, s. 1675-1681

STUCHLÍK A. Prostor a prostorová orientace. *Česká Fyziologie* 2003: 52: 22-33.

STUCHLIK A, REZACOVA L, VaALES K, BUBENIKOVA V, KUBIK S. Application of a novel Active Allothetic Place Avoidance task (AAPA) in testing a pharmacological model of psychosis in rats: comparison with the Morris Water Maze. *Neurosci Lett* 2004., 366(2):162-6.

STUCHLIK, A., FENTON, A. A., BURES, J. Substratal idiothetic navigation of rats is impaired by removal of devaluation of extramaze and intramaze cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001 , 98.6, 3537-3542.

STUCHLIK, Ales, Tomas PETRASEK a Karel VALES. A dose–response study of the effects of pre-test administration of beta-adrenergic receptor antagonist propranolol on the learning of active place avoidance, a spatial cognition task, in rats. *Behavioural Brain Research*. 2009, vol. 200, issue 1, s.

SUMIYOSHI, Tomiki. Possible dose–side effect relationship of antipsychotic drugs: relevance to cognitive function in schizophrenia. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2008, vol. 1, issue 6, s. 791-802

SUSSER, E. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of general psychiatry* [online]. 1996, vol. 53, issue 1, s. 25-31

SWERDLOW, N.R., and GEYER, M.A. Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993., 44, 741-744.

STEPANKOVA K., PASTALKOVA E., KALOVA E., KALINA M. AND BURES J: A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans. *Behavioural Brain Research* 2003, 147: 95-105.

TALKOWSKI, M. E., G. KIROV, M. BAMNE, L. GEORGIEVA, G. TORRES, H. MANSOUR, K. V. CHOWDARI, V. MILANOVA, J. WOOD, L. MCCLAIN, K. PRASAD, B. SHIRTS, J. ZHANG, M. C. O'DONOVAN, M. J. OWEN, B. DEVLIN aND V. L. NIMGAONKAR. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Human Molecular Genetics*. 2007-11-16, vol. 17, issue 5, s. 747-758

TAN, H.-Y., SUST, S., BUCKHOLTZ, J., MATTAY, V., MEYER-LINDENBERG, A., EGAN, M., WEINBERGER, D., and CALLICOTT, J. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2006., 163, 1969-1977.

- TAUBE J. S., MULLER R. U., RANCK J. B. Head-Direction Cells Recorded from the Postsubiculum in Freely Moving Rats. II. Effects of Environmental Manipulations. *The Journal of Neuroscience* 1990; 10: 436 – 447.
- TAUBE, J. S. Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of Neuroscience* 1995, 15.1, 70 – 86.
- TAUBE, J. S. "The head direction signal: Origins and sensory-motor integration." *Annual Review of Neuroscience* 2007., 30: 181-207.
- TOLMAN EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 1948, 55(4):189-208.
- TRAVERSO, L.M., RUIZ, G., and la CASA, L.G.D. Effect of the NMDA antagonist MK-801 on latent inhibition of fear conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2012.
- TSAI G, PASSANI LA, SLUSHER BS, CARTER R, BAER L, KLEMAN JE, COYLE JT. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995 52: 829-836.
- UHLHAAS PJ, PHILLIPS WA, MITCHELL G, SILVERSTEIN SM. Perceptual grouping in disorganized schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006., 145(2-3):105-17.
- VALES K, BUBENIKOVA-VALESOVA V, KLEMENT D, STUHLÍK A. Analysis of sensitivity to MK-801 treatment in a novel active allothetic place avoidance task and in the working memory version of the Morris water maze reveals differences between Long-Evans and Wistar rats. *Neurosci Res* 2006, 55(4):383-8.
- VALES K., STUHLÍK A. Central muscarinic blockade interferes with retrieval and reacquisition of active allothetic place avoidance despite spatial pretraining. *Behav. Brain Res.* 2005, 161: 238-244.
- van der STAAY FJ, RUTTER K, ERB C, BLOCKLAND A. Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats. *Behav Brain Res* 2011., 220:215-29.
- VOLK DW, AUSTIN MC, PIERRI JN, SAMPSON AE, LEWIS DA. Decreased GAD67 mRNA expression in a subset of prefrontal cortical GAB A neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 158:237-245.
- von der MALSBERG C, SCHNEIDER W. A neural cocktail-party processor. *Biol Cybern.*1986;54(1):29-40.
- WALKER, E. F., T. SAVOIE, D. DAVIS, L. GEORGIEVA, G. TORRES, H. MANSOUR, K. V. CHOWDARI, V. MILANOVA, J. WOOD, L. MCCLAIN, K. PRASAD, B. SHIRTS, J. ZHANG, M. C. O'DONOVAN, M. J. OWEN, B. DEVLIN a V. L. NIMGAONKAR. Neuromotor Precursors of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1994-01-01, vol. 20, issue 3, s. 441-451.
- WESIERSKA M, DOCKERY C, FETON AA. Beyond memory, navigation, and inhibition: behavioral evidence for hippocampus-dependent cognitive coordination in the rat. *J Neurosci* 2005., 25(9):2413-9.
- WESTERGAARD T, MORTESEN PB, PEDERSEN CB, WOHLFAHRT J, MELBYE M. Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:993-998.
- WHISHAW, I Q. Immediate and long-lasting effects of MK-801 on motor activity, spatial navigation in a swimming pool and EEG in the rat. *Psychopharmacology* 1989, vol. 98, issue 4, s. 500-507
- WHITE, A M. The effects of MK-801 on spatial working memory and within-session spatial learning. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 1998, vol. 59, issue 3, s. 613-617
- WHITLOCK, J. R., R. J. SUTHERLAND, M. P. WITTER, M.-B. MOSER, E. I. MOSER, R. S. J. FRACKOWIAK a C. D. FRITH. Navigating from hippocampus to parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences.*

2008-09-30, vol. 105, issue 39, s. 14755-14762.

WEICKERT, T.W., GOLDBERG, T.E., GOLD, J.M., BIGELOW, L.B., EGAN, M.F., and WEINBERGER, D.R. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry* 2000. 57, 907.

WIENER, Sidney, Alain BERTHOZ, M. P. WITTER, M.-B. MOSER, E. I. MOSER, R. S. J. FRACKOWIAK a C. D. FRITH. Forebrain structures mediating the vestibular contribution during navigation. *Multisensory Control of Movement*. Oxford University Press, 1993-11-18, vol. 105, issue 39, s. 426.

WITTER M. P., AMARAL D. G. "Hippocampal formation," in *The Rat Nervous System*, ed. Paxinos G., editor. (Amsterdam: Elsevier;) 2004, 637–703

WITTER, M. P., MOSER, E. I. Spatial representation and the architecture of entorhinal cortex. *Trends in Neuroscience* 2006 , 29.12, 671 – 678.

WOBROCK T, ECKER UK, SCHERK H, SCHNEIDER-AXMANN T, FALKAI P, GRUBER O. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2009.,10:442-51.

WONG, A.H., LIPSKA, B.K., LIKHODI, O., BOFFA, E., WEIBERGER, D.R., KENNEDY, J.L., and Van TOL, H.H. Cortical gene expression in the neonatal ventral-hippocampal lesion rat model. *Schizophrenia research* 2005., 77, 261-270.

WOOD, Emma R., Paul A. DUDCHENKO, R.Jonathan ROBITSEK and Howard EICHENBAUM. Hippocampal Neurons Encode Information about Different Types of Memory Episodes Occurring in the Same Location. *Neuron*. 2000, vol. 27, issue 3, s. 623-633

YONEZAWA, Y. Involvement of gamma-aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *European journal of pharmacology* 1998, vol. 341, issue 1, s. 45-56

ZAJACZKOWSKI, Wojciech. A competitive antagonist of NMDA receptors CGP 40116 attenuates experimental symptoms of schizophrenia evoked by MK-801. *Polish Journal of Pharmacology*. 2003, vol. 55, issue 5, s. 703-711

ZAMMIT, S., ALLEBECK, P., DAVID, A.S., DALMAN, C., HEMMINGSSON, T., LUNDBERG, I., and LEWIS, G. A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry* 2004, 61, 354.

ZEMANOVA A, STANKOVA A, LOBELLOVA V, SVOBODA J, VALES K, VLCEK K, KUBIK S, FAJNEROVA I, STUHLIK A. Visuospatial working memory is impaired in an animal model of schizophrenia induced by acute MK-801: an effect of pretraining. *Pharmacol Biochem Behav* 2013., 106:117-23.

ZINYUK L., KUBIK S., KAMINSKY Y., FENTON A., BURES J. Understanding hippocampal activity by using purposeful behavior: place navigation induces place cell discharge in both task-relevant and task-irrelevant spatial reference frames. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000., 97: 3771-3776.

ZITO K, SCHEUSS V. Glutamate: NMDA receptor function and physiological modulation. *The New Encyclopedia of Neuroscience*. Edited by L. Squire. Elsevier press. 2009.

URL1: Chemical Research Center. Department of neurochemistry [online]. 2006 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://neurochem.chemres.hu/laboratories.php>.

URL 2: The Pleasure Centrer.[online]. 2013 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://alfre.dk/the-pleasure-center/>

URL 3 : Rat and Maze. *Rat Behavior* [online].2003[cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.ratbehavior.org/RatsAndMazes.htm#Y-maze>

URL 4: Rat and Maze. Rat Behavior [online]. 2003 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.ratbehavior.org/RatsAndMazes.htm#RadialArmMaze>

URL 5: Morris water navigation task [online]. 2010 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: http://en.wikipedia.org/wiki/Morris_water_navigation_task#mediaviewer/File:MorrisWaterMaze.svg

URL 6: Gestaltismus. Wikipedia [online]. 2007 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Gestaltismus#mediaviewer/Soubor:Kanizsa_triangle.svg