

Středoškolská odborná činnost 2007/2008

Obor 04 - biologie

Neuroanatomie učení a paměti: úloha asociační parietální kůry v navigačním chování u potkana

Autor: **Markéta Korcová**

Oktáva

Gymnázium Plasy, Stará cesta 363

331 01 Plasy

Školitel: **Mgr. Petr Telenský**

Konzultant: **RNDr. Jan Svoboda**

Fyziologický ústav Akademie věd ČR

Laboratoř neurofyziologie paměti a početních neurověd

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

Plasy, 2008

Plzeňský kraj

Tímto prohlašuji, že jsem soutěžní práci vypracovala samostatně pod vedením Mgr. Petra Telenského a uvedla v seznamu literatury veškerou použitou literaturu a další informační zdroje včetně internetu.

V Plasích dne 21. 3. 2008

.....

podpis

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat panu Ing. Václavu Romovi, že ve mně vložil důvěru a otevřel mi dveře k této práci. Dále bych chtěla poděkovat především svým školitelům Mgr. Petru Telenskému a RNDr. Janu Svobodovi za trpělivost a za řadu cenných rad, které mi ochotně poskytovali. Mé poděkování patří rovněž celému kolektivu Laboratoře neurofyzologie paměti a početních neurovůd za vědecké zázemí.

Anotace práce

Tato práce představuje jeden z možných experimentálních přístupů, jak zkoumat neurální podstatu učení a paměti. Protože učení a paměť nejsou jednotným procesem, ale naopak se jedná o velkou množinu jevů, zabývali jsme se jenom určitými komponentami učení, které se dají dobře zkoumat na zavedeném modelu: navigačním chování laboratorních potkanů, které je považováno za vhodný nástroj ke zkoumání deklarativní paměti u zvířat (tento a jiné pojmy budou blíže vysvětleny v úvodu práce). Pro efektivní učení je nezbytné rozeznávat relevantní zdroje informací od méně (či vůbec) relevantních. To je ve zkratce ta složka učení, která nás nejvíce zajímala. Naším cílem je zjistit, které z „podezřelých“ mozkových struktur mají na tomto procesu největší podíl. K tomu využíváme metodiku funkčního vyřazení studovaných mozkových struktur, v experimentální části této práce se zabývám konkrétně tzv. asociační parietální kůrou. Sledovali jsme změny, které takový zásah v chování experimentálních vyvolá v porovnání s kontrolními (neovlivněnými) zvířaty.

Obsah

Poděkování.....	3
Anotace práce.....	4
Obsah	5
Úvodní zamyšlení	6
1. Úvod do problematiky	8
1.1. Klasifikace a mechanismy učení a paměti	8
1.1.1. Neasociativní učení.....	8
1.1.2. Asociativní učení	9
1.1.3. Vyšší paměťové funkce	10
1.1.4. Základní fyziologické mechanismy paměti.....	11
1.1.4.1 Mechanismy paměti na systémové úrovni	12
1.1.4.2. Mechanismy paměti na buněčné a molekulární úrovni	14
1.2. Metody používané ke studiu prostorového chování.....	15
2. Cíle práce	21
3. Experimentální část	21
3.1. Metodika.....	21
3.2. Výsledky	27
4. Diskuse a závěr	29
5. Přehled literatury.....	31

Úvodní zamyšlení

Schopnost organismů přizpůsobovat se vnějšímu prostředí fascinovala pozorovatele přírody od nepaměti. Bez nadsázky dokonce historicky formovala vývoj lidského myšlení; dokonalost souhry přírodních vztahů je totiž natolik komplikovaná, že až do devatenáctého století ji nebylo možno zcela uspokojivě vysvětlit jinak než na základě religiózních představ o "božském stvoření". Důkazem toho, jak hluboce poznání adaptability přírody dodnes ovlivňuje lidskou kulturu, je i debata o výuce evoluční teorie na školách, která už řadu let probíhá ve Spojených státech amerických a nověji třeba také v Polsku. Zastánci i odpůrci existence Boha si jako svoji strategickou kvótu zvolili vědu o přizpůsobivosti přírody. Žádná ze zúčastněných stran tak nedošla poznání, že skutečným přínosem vědy - mimo to, že umožňuje technologický pokrok - je svoboda myšlení, jež přináší, a odpoutání lidského uvažování od všech dogmatizmů.

Přizpůsobivost, o které jsme až dosud mluvili, je přizpůsobivostí nejvyšší úrovně; vysvětluje ty vlastnosti živých organismů, které jsou předmětem vrozeného dědictví po předcích. Reakce na změny v prostředí je však na této úrovni relativně velmi pomalá, zpravidla vyžaduje mnoho generací. Jiná úroveň přizpůsobivosti však umožňuje organismům reagovat na rychle se vyvíjející situaci v jejich přirozeném prostředí; je to úroveň fyziologické adaptace, jejímž nejpozoruhodnějším a zároveň nejsložitějším projevem je učení a paměť. V tématu práce, kterou předkládám, se obě úrovně vlastně prolínají. Schopnost učit se je totiž podmíněna správnou funkcí mnoha struktur nervové soustavy - a ty jsou zase vrcholnou ukázkou evoluční adaptace. Krom toho, studium nervové soustavy a jejích projevů je další z oblastí přitahujících zapálené dogmatiky - budou v něm jistě hledat další argumenty pro tu kterou víru. Jedni by rádi ukázali, že duševní projevy jsou čistě mechanistickým důsledkem mozkové činnosti a lze je plně uchopit pojmoslovím vědy, zatímco druzí budou poukazovat na nejasnosti a těžko objasnitelné fenomény, které věda (zatím) neumí vyvrátit ani vysvětlit. Necht' mezi sebou diskutují dál; my se však nyní ponořme do poznávání, které má o něco reálnější základ. Nebudeme si klást ambice vyřešit jednou provždy onen zdánlivý konflikt mezi vědou a náboženstvím. Práce, kterou předkládám, představuje jen nepatrný střípeček v mozaice lidského poznání. S vírou, že skutečné poznání má moc osvobozovat od dogmatizmů, však pokládám i

takto drobné poznání za podstatně více vzrušující než soupeření o ten jediný
správný světónázor.

1. Úvod do problematiky

1.1. Klasifikace a mechanismy učení a paměti

Učení a paměť nejsou nijak jednotným jevem. Některé formy učení (budou popsány dále) jsou vlastní všem živočichům s nervovou soustavou. Jiné formy učení a paměti mohou být naopak specifické pro danou taxonomickou jednotku¹ a mohou se dokonce objevovat jen v určitém úzce vymezeném období jejich ontogenetického vývoje². Existenci např. tzv. epizodické paměti je velmi obtížné prokázat u živočichů (Jeffery, 2003, Baddely et. al. 2001) a někteří odborníci ji stále připisují pouze člověku. Vzácněji bývá zmiňováno učení i u nejjednodušších živočichů – prvoků, kteří nemají žádnou formu nervové soustavy (Harvey a Bovell, 2006). V jedné studii dokonce vědci zkoumali učení u lidských spermíí – a jejich výsledek byl pozitivní (Brugger et al., 2002). (Učení na jednobuněčné úrovni však stále nelze považovat za přesvědčivě dokázané a o jeho mechanismech není nic známo. Proto se jím v dalším textu už nebudeme zabývat.)

Vzhledem ke složitosti tématu nelze podat v rozsahu této práce vyčerpávající přehled, je však nezbytné se seznámit alespoň se základní klasifikací učení a paměti.

1.1.1. Neasociativní učení

Smyslem neasociativního učení je poznat vlastnosti jednoduchých stimulů přicházejících z okolí. Není zde přítomen proces propojování dvou a více podnětů (tzv. asociování, proto neasociativní). Mezi formy neasociativního učení se řadí především **habituace** a **senzitivace**, což jsou základní typy učení běžné pro všechny druhy zvířat, které mají nervovou soustavu (Veselovský, 2005).

Habituace je forma učení, při němž subjekt (ten, kdo se učí) po určité době přestává reagovat na nějaký poměrně specifický avšak nevýznamný podnět z okolí. Čím je tento podnět slabší a častější, tím je habituace rychlejší. (To známe z vlastní zkušenosti; prostě si na nějaký podnět zvykneme a přestaneme ho po čase vnímat).

¹ **Taxonomická jednotka** neboli taxon je skupina konkrétních (žijících nebo vymřelých) organismů, které mají společné určité znaky (nejčastěji jsou příbuzné) a tím se odlišují od ostatních taxonů. Například: třída, řád, rod, druh.

² **Ontogenetický vývoj** je vývoj jedince (organismu) od oplodnění vajíčka po jeho dospělou formu.

Když se však nějaký nepříjemný stimul připojí k již habituovanému, nastává dishabituace, a ta zapříčiní, že se odpověď na podnět znovu objeví v plném rozsahu.

Sensitizace, na rozdíl od habituace, je nspecifické vzrušení vyvolané opakovaným vystavením významnému podnětu. Většinou se týká nepříjemného nebo bolestivého stimulu, ale stejně tak se může týkat i například sexuálních podnětů. Se senzitivací je totiž dáván do souvislosti i tzv. **Coolidgeův efekt**, který postihuje samce různých druhů zvířat (Telenský, 2007). Efekt se projevuje tím, že jejich sexuální reakce na novou samičku je daleko intenzivněji vyjádřena než na už známou partnerku.

1.1.2. Asociativní učení

Asociativní učení se vyznačuje tím, že dochází ke spojování (asociaci) dvou či více podnětů. K základním typům asociativního učení řadíme **klasické podmiňování**, **operantní podmiňování** a **strachové podmiňování**. Pro asociativní učení je velmi důležitá motivace: apetitivní motivací rozumíme snahu o získání odměny, averzivní motivace je snaha vyhnout se trestu. Nejjednodušším případem je **klasické (pavlovovské) podmiňování**. Při něm dochází k asociaci mezi novým podnětem (podmíněný podnět) a již známým podnětem, který vyvolává určitou reakci (nepodmíněný podnět). V klasické studii Ivana Petroviče Pavlova (Pavlov a Anrep, 1927), ve které byl tento způsob učení poprvé vědecky popsán na psech, byl podmíněným podnětem zvukový signál a nepodmíněným podnětem bylo žrádlo. S pojmem motivace pak úzce souvisí pojem **posílení**. V experimentu I. P. Pavlova bylo použito pozitivní posílení. Tím myslíme, že spojení (asociace) obou podnětů bylo posíleno apetitivním stimulem, odměnou. Negativní posílení naproti tomu znamená, že nepodmíněný podnět má averzivní charakter a již pouhé vystavení podmíněnému podnětu může vyvolat vyhýbavou nebo dokonce strachovou reakci – tak je tomu při **strachovém podmiňování**, ve kterém může být podmíněným podnětem jednoduchý stimulus (zvukový či optický signál) i kontext celého prostředí. K posílení dochází i při **operantním podmiňování**. Zvláštností operantního podmiňování je to, že dochází k asociaci vlastního chování s nepodmíněným podnětem. Na rozdíl od klasického podmiňování, kde jde o asociaci dvou externích podnětů, je u operantního podmiňování podmíněným podnětem autonomní úkon učícího se subjektu.

1.1.3. Vyšší paměťové funkce

Výše uvedené formy učení se podílejí na tvorbě tzv. **nedeklarativní paměti**. Složitější formy učení, pro něž pohřbívá neexistuje jednotný odborný termín, se podílejí na vzniku tzv. deklarativní paměti.

Deklarativní paměť je typem paměti, která zahrnuje faktické znalosti a osobní vzpomínky (sémantický a epizodický druh paměti). Podle původní definice deklarativní paměť vyžaduje vědomé vybavení příslušné znalosti nebo události (Tulving, 1972) a uloženou informaci je vždy možné verbálně vyjádřit – deklarovat. Takto postavená definice má silně antropocentrický charakter, přesto v současnosti převažuje názor, že se homology obou druhů deklarativní paměti vyskytují i u nonhumánních živočichů (Baddeley et. al, 2001).

Sémantická paměť je paměť pro fakta, jejichž vybavení nezávisí na kontextu, ve kterém byla informace získána, obvykle si jej ani nepamätujeme. Příkladem sémantické znalosti je skutečnost, že Paříž je hlavním městem Francie.

U lidí je deklarativní paměť přístupná zkoumání formou verbálního dotazování, což je pochopitelně vyloučeno u zvířat. Za ekvivalentní důkaz deklarativní sémantické paměti však lze považovat i jiný způsob vyjádření - například nalezení skrytého místa výhradně podle konfigurace vzdálených orientačních bodů (pro tento účel bylo zkonstruováno Morrisovo vodní bludiště, viz kapitolu 1.2.3.), což je možné jen na základě komplexní znalosti topologie prostředí, neboli "kognitivní mapy".

U informace tohoto typu si obvykle nevzpomínáme na okolnosti, za kterých jsme se skutečnost dozvěděli (kontext získání informace). Tyto okolnosti navíc nemusí být jednoznačně dány, neboť k trvalému zapamatování informace může dojít až po několikerém opakování.

V tomto se sémantická paměť odlišuje od **paměti epizodické**. K zapamatování osobní vzpomínky musí dojít na jediný "pokus", neboť v běžném životě se jedinečné události obvykle neopakují. Krom toho, v epizodické paměti je právě kontext události klíčový. Epizodická vzpomínka totiž z definice musí obsahovat nejen informaci věcnou (co se událo), ale také časovou (kdy se to událo) a prostorovou (kde se to událo).

Vzhledem k nemožnosti navázání plnohodnotného verbálního kontaktu se zvířaty je u nich velmi obtížné prokázat existenci epizodické paměti. Někteří autoři, včetně samotného původce konceptu epizodické paměti, kanadského vědce

estonského původu Endela Tulvinga, zastávají názor, že epizodická paměť přímo závisí na verbální reprezentaci vzpomínek a je proto vlastní pouze člověku. Přesto se v posledním desetiletí začínají objevovat přesvědčivé příklady epizodické paměti u zvířat (v anglosaské literatuře často poněkud alibisticky označované jako *episodic-like memory*). Zatím zřejmě nejpřesvědčivějším modelem tohoto typu paměti je pokus, který byl prováděn na kalifornských sojkách v jejich přirozeném prostředí. Sojky mají tendenci ukládat si potravu na různá místa a jsou nuceny si zapamatovat, kde ji uložily (aby ji našly), co uložily (jestli např. oříšek nebo červa) a kdy ji uložily (jestli byla její trvanlivost taková, že má ještě cenu se pro tu konkrétní potravu vracet).

1.1.4. Základní fyziologické mechanismy paměti

Ve výzkumu fyziologie paměti jsou podstatné především dva aspekty. Jednak je to aspekt neuroanatomický (někdy se též hovoří o systémové fyziologii), tzn. kde ke tvorbě a ukládání paměťových stop dochází a jaké struktury se účastní vybavování v paměti uložené informace a dále pak aspekt neurofyziologický, tedy k jakým procesům na molekulární a buněčné úrovni přitom dochází.

Nejlépe lze problém **lokalizace paměťových funkcí** studovat u lidských pacientů, u kterých je (například následkem mozkové mrtvice) nějaká dobře lokalizovatelná struktura mozku poškozena či zničena. Podle toho, jaké schopnosti jsou u takového pacienta postiženy, můžeme usuzovat na funkci těchto struktur. Tento přístup přinesl mnoho zajímavých poznatků, například o funkci hipokampu, a to především díky pacientovi známému jako „H. M.“. U tohoto pacienta byly během operace v roce 1953 oboustranně odňaty hipokampy. Ty totiž tvořily ohnisko epileptické aktivity, kterou měla operace omezit (Scoville a Milnerová, 1957). Záhy po operaci však bylo zjištěno, že H. M. není schopen zaznamenávat nové vzpomínky (epizodická paměť) a jeho schopnost učit se novým faktům (sémantická paměť) je jen velmi omezená. Byl však schopen si vybavit události i fakta, která nabyl do doby několika týdnů před operací a jeho inteligence nebyla rovněž poškozena. H.M. byl během své více než padesátileté "kariéry profesionálního pacienta" podroben velkému množství experimentů a stal se cenným zdrojem informací o funkci lidského hipokampu (přehled viz např. Corkinová, 2002). Nevýhodou tohoto přístupu je však

skutečnost, že pacientů s dobře lokalizovanou (tedy omezenou jen na určitou strukturu a zároveň postihující celou tuto strukturu) ablací a to v obou hemisferách zároveň je velice málo a často takoví pacienti nejsou k dispozici vůbec. Pomocnou, v současnosti hodně využívanou metodou je takzvané funkční zobrazování (především technika funkční magnetické rezonance, fMRI), která umožňuje zobrazit metabolicky aktivní oblasti mozku. Tato metoda však neposkytuje ideální prostorové rozlišení a navíc je často obtížné interpretovat, jak zvýšená metabolická aktivita v dané oblasti mozku souvisí s vlastní činností neuronů (Buzsáki, 2006).

Proto je potřeba přistoupit k experimentům, kdy je zvířatům některá anatomická struktura mozku odňata, narušena nebo funkčně vyřazena. Pokud jde o zákrok s trvalými následky, hovoříme o experimentální lézi, při použití toxinu, který strukturu jen dočasně vyřadí z činnosti, mluvíme o inaktivaci.

Při studiu **neurofyziologických mechanismů na buněčné a molekulární úrovni** se využívají nejrůznější farmakologické (například použití blokátorů neurálních receptorů či inhibitorů proteosyntézy) i elektrofyziologické (např. snímání aktivity neuronů elektrodami) metody. Tyto postupy lze z etických důvodů pouze výjimečně aplikovat na člověka a proto i v této oblasti je nezbytné uchýlovat se k pokusům se zvířaty.

1.1.4.1. Mechanismy paměti na systémové úrovni

Jak již bylo zmíněno v úvodu, učení a paměť nejsou jednotným jevem a tudíž nelze ani očekávat, že někde v mozku bude existovat jakési univerzální "sídlo paměti". Paměťové funkce jsou naopak rozptýleny do mnoha oblastí a to tím více, čím je daný druh paměti komplexnější. Jednou z mála výjimek je tzv. podmíněná chuťová averze. Tento vysoce specializovaný typ paměti byl popsán u laboratorních potkanů a umožňuje jim zapamatovat si chuť potravy, která u nich v minulosti vyvolala příznaky otravy. Tato informace je zaznamenána v takzvaném parabrachiálním jádře mozkového kmene (Bureš, 2002). **Nedeklarativní paměť** je zajišťována na celé řadě úrovní a účastní se při ní řada korových oblastí, ale i oblasti podkorové, včetně bazálních ganglií, talamu a mozečku. V souvislosti s **deklarativní pamětí** se hovoří především o limbickém systému, zvláštní soustavě podkorových jader koncového mozku, kde jsou nejdůležitějšími strukturami hipokampus a amygdala.

Hipokampus je patrně nejstudovanější "podkorovou" oblastí mozku vůbec. U člověka je ukryt v hloubi spánkového laloku a jak bylo popsáno výše, podílí se především na epizodické paměti. Údaje získané z pokusů s lidskými pacienty, především H.M., vedly k navržení tzv. deklarativní teorie hipokampu. Podle ní jsou epizodické vzpomínky zpracovávány v hipokampu a po omezenou dobu v něm zůstávají "uskladněny". Poté je paměť procesem tzv. konsolidace uložena v mozkové kůře (neokortexu), takže vybavení starších vzpomínek je možné i po narušení hipokampu (jako je tomu u H.M.). Naproti tomu experimenty se zvířaty vedly k vytvoření odlišných konceptů funkce hipokampu. Elektrofyziologické experimenty i behaviorální data ukazují, že zvířecí hipokampus je strukturou významně se podílející na prostorové navigaci. To vedlo k formulaci teorie hipokampální kognitivní mapy (O'Keefe a Nadel, 1978). Podle ní je hlavní úlohou hipokampu zvířat reprezentovat prostorové souvislosti v prostředí a funkce epizodické paměti se vyvinula u člověka přidáním časového kontextu ke zpracovávání prostorové informace. Jejím rozšířením je teorie relační reprezentace od profesora Eichenbauma z Bostonské univerzity, která říká, že kognitivní mapa je jen zvláštním případem komplexní reprezentace vztahů mezi různými "entitami". Dramatický rozpor mezi různými teoriemi je především v tom, zda předpokládají, že i k vybavení starších vzpomínek je potřeba hipokampus či nikoli. Shrnutí dosavadních teorií i nový pohled na problematiku předkládá nejnovější článek Chrise Birda a Neila Burgesse (2008). Podle jejich teorie je i k vybavení starší informace v plné kvalitě potřeba hipokampus. Vybavení nezávislé na hipokampu je ochuzeno o komplexní souvislosti a vybavované scény nejsou přesvědčivě "prostorově koherentní" (jako by obsahovaly logické chyby) a ztrácejí i na detailnosti. Podle nové teorie si pacienti s oboustranou lézí hipokampu mohou na staré události sice vzpomenout, ale takováto vzpomínka má spíš charakter sémantického vybavení si faktu, nežli "znovuprožití" dané události. Toto znovuprožití (jinými slovy spuštění komplexní vjemové a kontextové reprezentace události) má zajišťovat právě hipokampus tím, že propojí několik korových oblastí, z nichž každá reprezentuje určitý aspekt vzpomínané situace. V současné době lze tedy s nejvyšší pravděpodobností očekávat bouřlivou vědeckou diskuzi na téma funkce hipokampu.

Amygdala je shluk jader v limbickém systému a její hlavní funkcí je zajišťovat emocionální reakce. Tato struktura komunikuje s hipokampem a má pro učení a paměť velmi důležitou roli: informovat o emocionálním obsahu dané situace.

Významné situace jsou s vysokou pravděpodobností spojeny s pozitivním či negativním prožitkem a je proto logické, že právě emocionální obsah obvykle rozhoduje o zapamatováníhodnosti příslušné informace.

Na učení a paměti se nejrůznějšími způsoby podílejí **korové (neokortikální) oblasti mozku**. Úloha jednotlivých korových oblastí je poměrně komplikovaná a dosud nejasná a v rozsahu této práce není možné se touto problematikou vyčerpávajícím způsobem zabývat. Některé oblasti neokortexu se patrně podílejí na reprezentaci jednotlivých sensorických složek epizodické paměti. Jiné, tzv. asociační oblasti mozkové kůry dostávají již zpracovanou informaci z jednotlivých smyslových modalit (zrak, sluch, čich, hmat...) a uspořádávají je do komplexnějších reprezentací. To je patrně i případ asociační parietální kůry, kterou se zabývám v experimentální části práce. U člověka například parietální kůra zajišťuje vnímání prostoru a objektů. Při poškození (typicky na pravé straně parietálního laloku) se může vyvinout takzvaný syndrom opomíjení, kdy pacient není schopen vnímat opačnou polovinu prostoru (typicky levou). Pacient tak například sní oběd jen z pravé poloviny talíře. U laboratorních potkanů není funkce této struktury v prostorovém učení plně objasněna. Jedno z možných vysvětlení poskytl Save (2000). Podle jeho výsledků je parietální kůra zodpovědná za zpracování prostorových vztahů mezi blízkými orientačními body (vše bezprostředně přístupné zvířeti v daném prostředí), zatímco informace o vzdálených vizuálních orientačních bodech je zpracovávána v hipokampu.

1.1.4.2. Mechanismy paměti na buněčné a molekulární úrovni

Jestliže o "mechanismech paměti na systémové úrovni" platí, že nejsou dosud zcela objasněny, zde to platí dvojnásob. Za základní buněčně-molekulární mechanismus paměti se považuje takzvaná **synaptická plasticita**. Je to schopnost nervové soustavy měnit citlivost (sílu) spojů mezi dvěma neurony. Tyto spoje se nazývají synapse. Právě tato změna citlivosti (významu) některých spojů může být nositelem informace v mozku. Tento mechanismus teoreticky navrhl Donald Hebb (1949) a jeho fyziologickým ekvivalentem byl objeven v podobě takvané LTP neboli dlouhodobé potenciace (Bliss a Lømo, 1973). Dlouhodobá potenciace se projevuje tím, že po intenzivním dráždění dojde k "posílení" příslušné synapse. Bylo ukázáno, že k dlouhodobému udržení tohoto jevu jsou potřeba některé enzymy, především

takzvaná protein-kináza M-Zeta. Česká neurofyzioložka Eva Pašťalková (2006) pak teprve před dvěma lety ve své průlomové práci publikované v časopisu Science prokázala souvislost mezi biochemickou bloádou tohoto enzymu a zapomenutím naučené prostorové informace u laboratorních potkanů. Tímto elegantním experimentem jako jedna z prvních přinesla přímý důkaz o významu dlouhodobé potenciace pro paměť.

1. 2. Metody používané ke studiu prostorového chování

Orientace a řízení pohybu v prostředí je důležitou funkcí nervového systému. Prostorová orientace je předmětem zájmu odborníků z oblastí experimentální psychologie, neurobiologie, farmakologie a celé řady dalších. Vzhledem ke skutečnosti, že prostorové chování zvířat je projevem vyšších nervových funkcí člověka a je také využíváno jako model lidské deklarativní paměti, mohou tyto úlohy najít nebo již našly uplatnění v preklinickém výzkumu, jmenovitě u animálních modelů psychóz (Stuchlik et al., 2004) a demencí. V klinické medicíně mohou pomoci například k rozlišení mírné kognitivní poruchy a demence Alzheimerova typu (Hort et al., 2007).

Současné poznatky naznačují, že pro orientaci v prostoru zvířata používají vnitřní reprezentace, tzv. „kognitivní mapy“, na jejichž tvorbě se podílí řada neuronálních okruhů a neuropřenašečových systémů³. Tyto reprezentace jsou velmi komplexní a obsahují vztahy mezi objekty, jako jsou směry, vzdálenosti a podobně (Jeffery, 2003; Gallistel, 1990).

V experimentálních podmínkách studujeme schopnost živočichů orientovat se v prostoru pomocí navigačních úloh.

³ **Neuropřenašečový systém** je soubor všech nervových drah využívající daný neurotransmitter. Neurotransmitterem se rozumí chemická látka, která slouží jako signál pro přenos vzruchu z jednoho neuronu na druhý. Nejčastějšími a nejvýznamnějšími neurotransmittery jsou acetylcholin, glutamát a kyselina gama aminomáselná (GABA).

1.2.1. T-bludiště a Y-bludiště

T a Y bludiště původně vznikly jako fragmenty komplexních bludišť, která se používala v raném období behaviorálního výzkumu (Jeffery, 2003). Nejčastější úloha na T-bludišti se nazývá *alternace* a využívá přirozenou tendenci potkanů zkoumat nová doposud nenavštívená místa. Při takovém pokusu je zvíře umístěno do startovacího ramene a pohybuje se směrem ke „křížovatce“, na které se musí rozhodnout, zda půjde doleva či doprava. Na konci ramene získá potravu. Při následném opakování tohoto pokusu potkan musí navštívit opačné rameno, než to, které si zvolil poprvé, jinak není odměněn potravou. Tímto způsobem se testuje pracovní paměť (dočasná paměť pro momentální stav proměnných aspektů úlohy), protože si potkan musí pamatovat, které rameno navštívil v předchozím testu. Bylo však zjištěno, že potkani i jiná zvířata mají tendenci střídat navštívená ramena i v případech, že nejsou za správnou "odpověď" odměňováni. Tento jev se nazývá spontánní alternující chování a není dosud zcela uspokojivě vysvětlen (Dudchenko, 2004).

Y-bludiště je velmi podobné T-bludišti s výjimkou toho, že má třístrannou rotační symetrii a je koncepčně podobné radiálním bludištím.

1.2.2. Radiální bludiště

Radiální bludiště bylo navrženo jako test prostorové paměti hlodavců v sedmdesátých letech dvacátého století (Olton a Samuelson, 1976). Bylo sestrojeno pro testování různých forem paměti za použití vizuálních a jiných sensorických (např. čichových) orientačních bodů využitelných pro řešení dané úlohy. Typicky se bludiště skládá z centrální kruhové platformy, ke které je připojeno několik radiálních ramen. Počet ramen je zpravidla osm, ačkoliv čtyřramenná či dvanáctiramenná bludiště jsou také používána. V prostorových testech jsou potravně motivovaní potkani pokládáni na centrální platformu a je jim dovoleno navštěvovat jednotlivá ramena, na jejichž konci je odměna (např. kousek potravy). Po zkonsumování odměny se zvířata vrací na centrální platformu a mohou si vybrat jiné rameno, do kterého vstoupí. Pokud je testována **pracovní paměť**, obsahují na začátku každého sezení všechna ramena potravu a optimálním řešením pro potkana je navštívit postupně všechna ramena a vyhnout se opakované návštěvě ramene, které již bylo předtím navštíveno a je tudíž

prázdné. Podobná situace se v přírodě vyskytuje, např. u kolibříků, kteří navštěvují jednotlivé květy zhruba v půlhodinových intervalech, což je doba, po které se v nich znovu vytvoří nektar. Radiální bludiště může být rovněž využito pro testování **dlouhodobé (referenční) paměti**, např. tím způsobem, že jsou konstantně po řadu sezení potravou naplněna jen určitá ramena a zvíře má za úkol navštěvovat jen ramena obsahující potravu a se navštěvování prázdných ramen (Jarrard, 1983).

1.2.3. Morrisovo vodní bludiště (MWM)

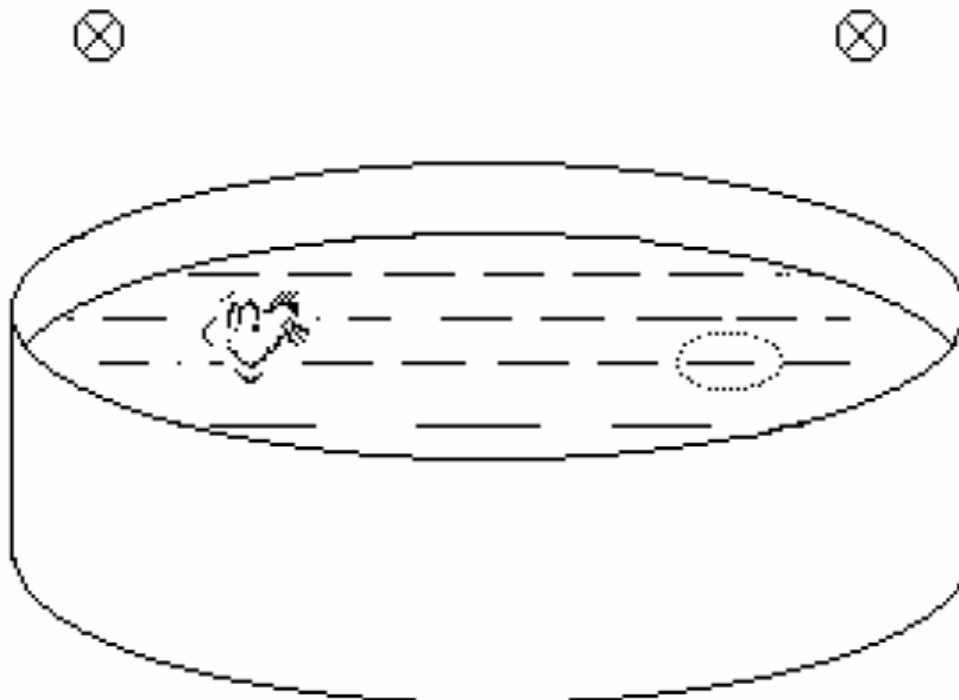
Morrisovo vodní bludiště (viz obr.1.) je významným nástrojem, který výrazně přispěl ke studiu prostorové orientace. Na myšlenku vodního bludiště přišel (tehdy postgraduální student) Richard G. Morris (Skotsko), když hledal jednoduchou úlohu, ve které by výkon zvířete byl vymezen použitím vzdálených orientačních bodů a eliminoval by ostatní možnosti orientace (Morris, 1981). Po delší době experimentování Morris navrhl kruhový bazén naplněný zakalenou vodou, ve kterém je umístěna malá kruhovitá platforma (ostrůvek), která je těsně pod hladinou a představuje jedinou únikovou cestu z vody. Pokud je ostrůvek ukrytý pod hladinou a potkan je vypouštěn z různých míst na periferii bazénku, je úloha standardním testem allotetické orientace⁴, při které jedinou možností, jak může zvíře rozpoznat a pamatovat si polohu ostrůvku, je určení jeho souřadnicových vztahů vzhledem k okolním orientačním bodům v místnosti. Úlohu tedy zvíře může řešit jenom na základě komplexní znalosti prostředí - kognitivní mapy. Velký zájem tento experiment vzbudil poté, co Morris (1982) prokázal, že potkani zbavení hipokampu nedovedou úlohu správně řešit, což významným způsobem potvrdilo teorii hipokampální kognitivní mapy.

Pokud je testována **dlouhodobá (referenční) paměť**, jsou potkani vypouštěni po několik dní z různých míst na okraji bazénku, přičemž poloha ostrůvku zůstává konstantní během jednotlivých denních sezení.

Při testech **krátkodobé (pracovní) paměti** je poloha ostrůvku každý den náhodně změněna a denně zvíře absolvuje více plaveb. Při první zpravidla ostrůvek nenajde, a proto je na něj po jedné minutě dovedeno experimentátorem. Latence nalezení ostrůvku (doba, za kterou ostrůvek najde) v dalších plavbách je měřena

⁴ **Allotetická orientace** = proces integrování informace o prostorových vztazích mezi orientačními body, které se nacházejí v blízkém i vzdálenějším okolí zvířete.

veličinou, která ukazuje schopnost zvířete uchovat v krátkodobé paměti polohu ostrůvku.



Obr. 1. Morrisovo vodní bludiště.

Potkan hledá ostrůvek skrytý pod hladinou (označený tečkovaným kolečkem). Jediným vodítkem mu přitom mohou být vzdálené orientační body ležící mimo vodní nádrž (zde reprezentované proškrtnutými kolečky). Volně podle Bureše a Burešové (1990).

1.2.4. Úloha vyhýbání se místu

Ve výzkumu mechanismů prostorového chování je také možné použít behaviorální metody založené na negativní (averzivní) motivaci subjektu, jakými jsou úlohy aktivního a pasivního vyhýbání se místu (Cimadevilla a kol., 2000). **Na kruhové otáčející se aréně** (viz obr. 2.) je vždy vymezen neoznačený sektor, kterému se testovaný subjekt vyhýbá. Po vstupu do této oblasti je zvíře potrestáno mírnou elektrickou rankou. První variantou je tzv. pasivní vyhýbání se místu. Sektor, kterému se zvíře vyhýbá rotuje spolu s experimentální arénou (odtud Arena Frame, dále jen AF varianta). Subjekt se tedy musí řídit pouze orientačními body na aréně. V druhé z nich se experimentální zvíře vyhýbá sektoru, který je definován v souřadnicovém systému místnosti (tzv. Room Frame, RF varianta). Pokud by se potkan aktivně nepohyboval, byl by opakovaně zavážen do zakázané oblasti postupným otáčením arény. Zvíře se však brzy naučí aktivně se pohybovat proti směru rotace a kompenzovat tak pasivní pohyb daný otáčející se arénou. Proto se úloha také nazývá aktivní vyhýbání se místu, neboli AAPA (z anglického Active Allothetic⁴ Place Avoidance).

V obou těchto úlohách je nutné umět rozlišovat mezi dvěma referenčními rámci. Potkan musí v konkrétním typu úlohy určit, jestli je pro jeho orientaci podstatný referenční rámec místnosti či arény. Správná volba jednoho ze vzájemně se překrývajících referenčních rámců je projevem schopnosti segregovat relevantní podněty od irelevantních v závislosti na dané situaci. Narušení této schopnosti provází některé kognitivní poruchy u lidí, např. schizofrenii. Proto se úlohy vyhýbání se místu na rotující aréně využívají pro hodnocení příznaků schizofrenie podobného chování v animálním modelu⁵ schizofrenie (Bubeníková-Valešová et. al., 2008).

Dočasná inaktivace hipokampu mikroinjekcí tetrodotoxinu narušuje orientaci v této prostorové úloze (Cimadevilla et. al., 2000), podobně je tomu i v klasické verzi Morrisova vodního bludiště. Bylo prokázáno, že tato úloha je citlivá i k jednostranné hipokampální inaktivaci (Cimadevilla et. al., 2001).

⁵ **Animální model** je označením jednak experimentálního zvířete a jednak samotného experimentu, kdy je u zvířete farmakologickými, genetickými nebo jinými metodami navozeno určité onemocnění nebo stav, které je podobné příslušnému onemocnění nebo stavu u člověka. Animální modely lze využít například pro hledání nových léčiv lidských onemocnění.



Obr. 2. Úloha vyhýbání se místu.

Na otáčející se aréně je červenou barvou (pomyslně) vyznačena zakázaná oblast, které se potkan musí vyhnout. Při úloze AF rotuje společně s arénou, u úlohy RF je její poloha definována v rámci místnosti a zůstává konstantní.

2. Cíle práce

Moje práce byla motivována snahou o zodpovězení následujících otázek:

- 1) Jak ovlivní léze parietální kůry schopnosti potkana naučit se dvě modifikace úlohy vyhýbání se místu (ve kterých se musí orientovat podle blízkých resp. vzdálených orientačních bodů)?
- 2) Může to něco říci o funkci asociační parietální kůry potkana?
- 3) Potvrdí náš experiment literární výsledky skupiny E. Saveho (2000)?

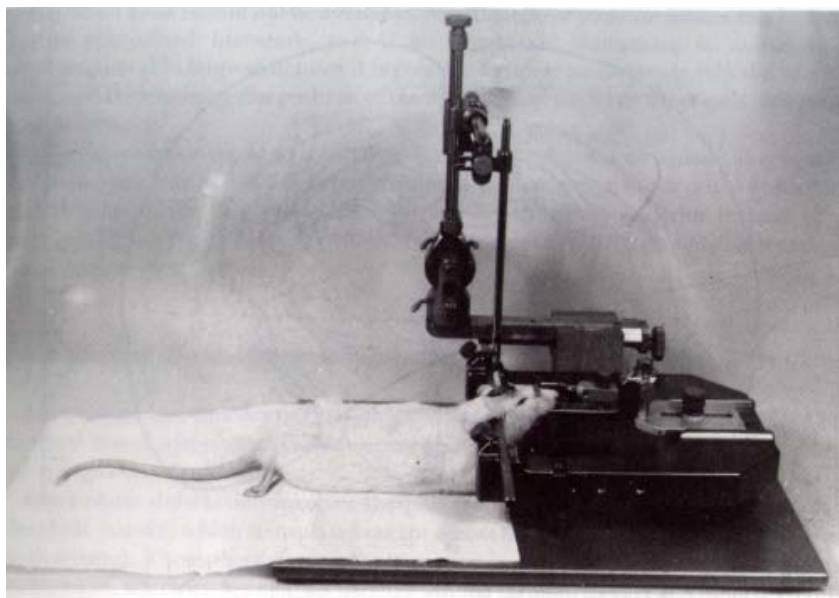
3. Experimentální část

3.1. Metodika

V experimentu bylo použito 20 samců laboratorních potkanů (*Rattus norvegicus*) kmene Long-Evans, 4 měsíce starých, vážících 350-500g. Potkani byli chováni v akreditovaném zvěřinci FgÚ, po 2-3 zvířatech v plexisklových teráriích, při stabilní teplotě 21°C a světelném režimu 12h světla/12h tmy.

Operace s cílem oboustranně narušit funkci parietální kůry probíhala tak, že potkani byli nejprve uvedeni do anestéze injekcí xylazinu (12 mg/kg) a ketaminu (100 mg/kg), poté umístěni do stereotaktického přístroje, kde jim pomocí skalpelu byla obnažena a očištěna lebka v délce přibližně od bodu bregma až po bod lambda (viz obr. 4.). Za pomoci frézkovité vrtačky byl oboustranně do lebky vyvrtán obdélník v koordinátách 2-6mm posteriorně a 1,5mm-5,5mm laterálně od bodu bregma. Následně byla lebeční kost v tomto obdélníku opatrně vyjmuta a na obnažené místo byl zhruba ve vteřinových intervalech přikládán hrot ($\varnothing = 1\text{mm}$) pájky o teplotě cca 170°C, přičemž byl kladen důraz na to, aby se co nejméně poškodila dura mater a zabránilo se tak vzniku případné infekce. Jakmile byl hrot pájky aplikován na veškerý obnažený povrch, vyjmutá lebeční kost byla navracena do původního místa, povrch lebky potřen vazelínou a rána sešita chirurgickou nití. Deseti potkanům byla narušena funkce parietální kůry výše uvedeným způsobem, deset potkanů sloužilo jako kontrolní skupina - ti se podrobili stejné proceduře, s výjimkou aplikace hrotu pájky. V

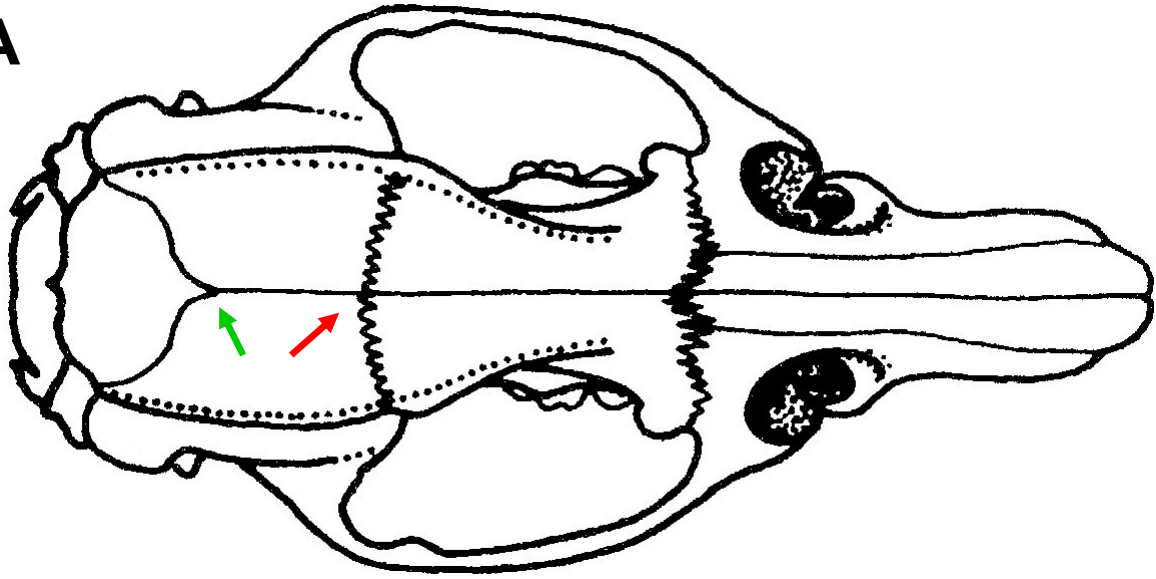
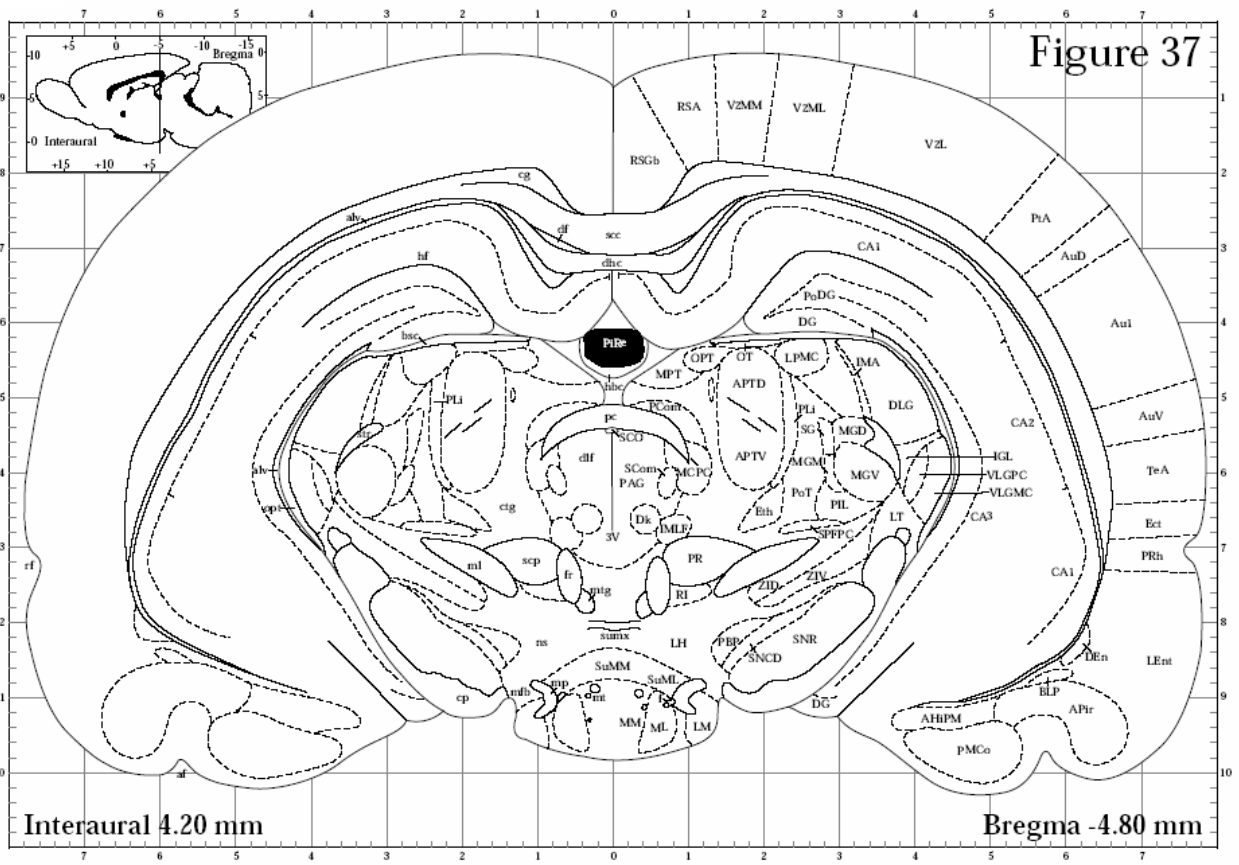
průběhu pokusu jeden potkan z kontrolní skupiny uhynul, konečný počet zvířat ve skupině zvířat s lézí parietální kůry (PAR) byl tedy 10 a v kontrolní skupině (KON) 9.



Obr. 3. Ilustrační snímky potkana uchyceného ve stereotaktickém přístroji.

Stereotaktický přístroj umožňuje přesné zaměření operovaných mozkových struktur.

Vlevo detail hlavy, vpravo celkový pohled. Převzato z Bureš a kol. (1983).

A**B**

Obr. 4. Orientace na lebce potkana během operačního zákroku

A. Schematické znázornění bodů *bregma* (červeně) a *lambda* (zeleně) na lebce potkana.

Při zaměřování mozkových struktur ve stereotaktickém přístroji jsou používány jako výchozí body pro orientaci v rostrokaudálním (předozaďním) směru místa, kde se setkávají švy frontálních a parietálních kostí (*bregma*, označeno červenou šipkou) nebo parietálních s okcipitální kostí (*lambda*, vyznačeno zeleně). Pro orientaci v laterálním (bočním) směru slouží mediální (středový) šev mezi oběma parietálními (temenními) kostmi. Upraveno podle Anděry a Horáčka (2005).

B. Stereotaktický atlas.

Neocenitelnou pomůckou při experimentálních operacích je tzv. stereotaktický atlas, který zobrazuje přesnou topologii jednotlivých mozkových struktur v transverzálních řezech mozku. Zobrazený řez je veden ve vzdálenosti 4,8 mm kaudálně (zadním směrem) od bodu *bregma*. Dle Paxinose a Watsona (1997).

Po 21 dnech, které sloužily k rekonvalescenci po operaci, byli potkani testováni v AF verzi úlohy vyhýbání se místu. Zvířatům byl tedy několik dní před experimentem snížen přísun potravy, aby byla motivována hledat ji na experimentální aréně. Ta se nacházela v zatemněné místnosti 3x3m, měla kruhovitý tvar ($\varnothing = 82\text{cm}$), hladkou kovovou podlahu a otáčela se ve směru hodinových ručiček rychlostí 1 otáčka/min. Potkani byli každý den trénováni ve dvacetiminutových sezeních. První dvě sezení byla habituační, tj. potkani pouze hledali kousky potravy (ječné kroupy) a zvykali si na experimentální arénu. Pohyb zvířete byl sledován pomocí infračervené diody, kterou měl každý potkan na gumových popruzích připevněnou na zádech. Kamera zaznamenávající infračervené světlo, umístěná pod stropem nad středem arénky, přenášela signál o potkanově pozici do počítače umístěného ve vedlejší místnosti. Počítač ukládal informaci o pozici potkana v x a y koordinátách každých 40ms pro pozdější analýzu. V dalších pěti dnech probíhala fáze učení, kdy potkani nesměli při hledání potravy vstoupit do 60° širokého sektoru, který byl vymezen v rámci arénky, tzn. otáčel se spolu s ní (AF varianta vyhýbání se místu, viz kap. 1.2.5.). V případě, že potkan do zakázaného sektoru vstoupil, byla mu automaticky aplikována slabá elektrická ranka přes malou kovovou kotvičku, implantovanou z části pod kůži, spojenou s kabelem vedoucím do počítače. Sledované veličiny během jednoho sezení byly tyto:

- počet vstupů do zakázané oblasti - jejich zvýšený počet udává neschopnost potlačit lokomoční aktivitu směřující do zakázané oblasti
- celková ušlá dráha - udává celkovou lokomoční aktivitu během sezení

Po dvou dnech od skončení předchozího experimentu byla zvířata testována v RF verzi úlohy vyhýbání se místu. Trénování probíhalo na téměř identické aparatuře jako v předchozím případě, s těmito odlišnostmi:

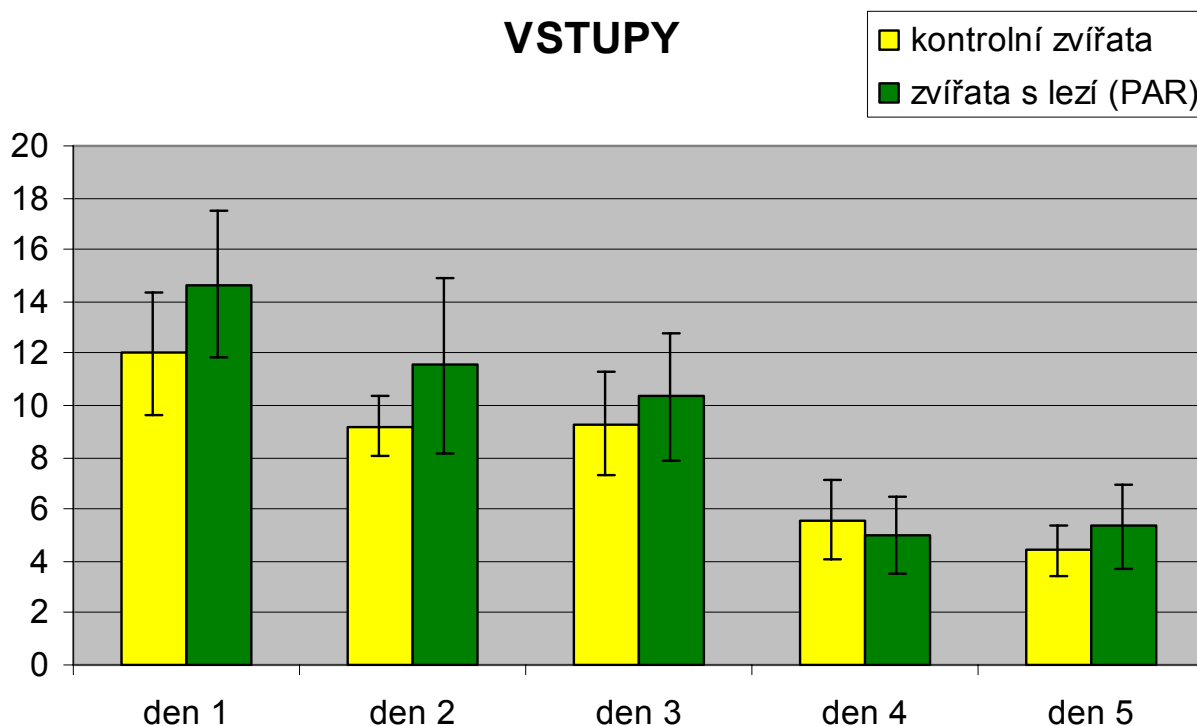
Experiment byl prováděn v jiné místnosti a za podmínek normálního osvětlení. Habituační fáze již nebyla zapotřebí (stejně jako potkani již nebyli udržováni na restriktivní dietě) a zvířata byla rovnou pět dnů (=pět sezení) po sobě testována v experimentálních podmínkách - měla za úkol vyhýbat se zakázanému sektoru, který byl tentokrát fixován vzhledem k místnosti. To znamená, že potkan pasivně sedící na aréně byl vždy za nějaký čas (max. 60 s - viz rychlost otáčení) dopraven do zakázané oblasti. Proto se tato modifikace někdy nazývá aktivní vyhýbání se místu (potkan se musí opravdu aktivně pohybovat). Z tohoto důvodu je rovněž možné

zavést (k již zmiňovaným) další hodnocenou veličinu a to maximální čas, kdy se potkan dokázal uchránit před šokem. Ta o něco lépe vypovídá o schopnosti vyhýbat se zakázané oblasti než počet vstupů.

3. 2. Výsledky

3. 2. 1. Úloha AF

Potkani obou skupin dokázali během pěti dnů významně redukovat počet vstupů do zakázané oblasti. Statistické hodnocení pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) prokázalo efekt dní $F(4,68)=9,77$, $p<0,05$, ale nikoliv již efekt skupiny $F(1,17)=0,38$, $p>0,05$ ani interakci mezi oběma faktory $F(4,68)=0,32$, $p>0,05$. Co se týče míry lokomoce, výsledky byly podobné: lokomoce se měnila v průběhu dnů $F(4,68)=2,80$, $p<0,05$ ale nebyl nalezen rozdíl mezi skupinami $F(1,17)=0,0003$, $p>0,05$ ani interakce mezi faktory den vs. skupina $F(4,68)=1,56$, $p>0,05$.

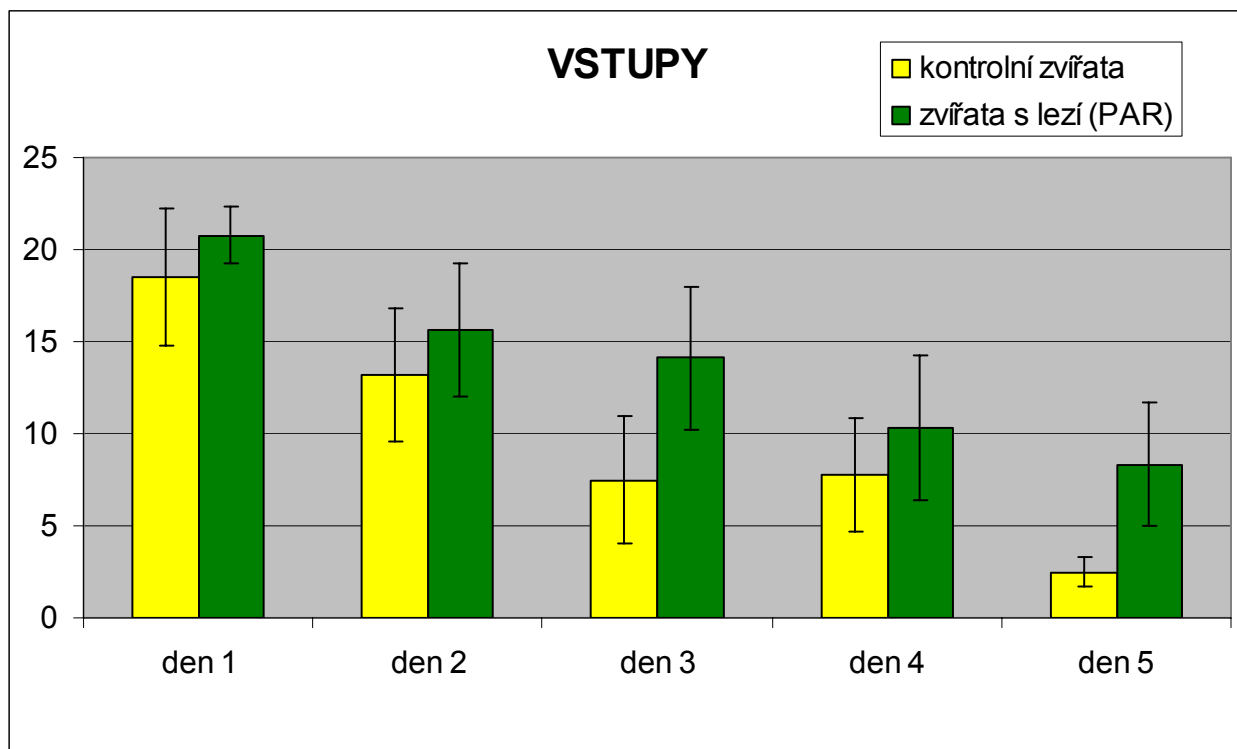


Obr. 5. Počet vstupů do zakázané oblasti v úloze AF.

Na ose y je znázorněn průměrný počet vstupů do zakázané oblasti v jednotlivých testovacích dnech (osa x). Jak již bylo uvedeno v textu, obě skupiny potkanů se zlepšovaly v průběhu pěti dnů tréninku, nebyl však nalezen statisticky průkazný rozdíl ve výkonnosti obou skupin.

3. 2. 2. Úloha RF

Potkani obou skupin dokázali během pěti dnů opět významně redukovat počet vstupů do zakázané oblasti. Analýza rozptylu zaznamenala efekt dní $F(4,68)=12,153$, $p<0,05$, ale nikoliv již efekt skupiny $F(1,17)=1,16$, $p>0,05$ ani interakci mezi oběma faktory $F(4,68)=0,46$, $p>0,05$. Při hodnocení maximálního času vyhýbání byl nalezen efekt dní $F(4,68)=9,0$, $p<0,05$ ale opět nikoliv efekt skupiny $F(1,17)=2,26$, $p>0,05$ či interakce $F(4,68)=1,38$, $p>0,05$. Lokomoční aktivita se ani zde (byť těsně) nelišila mezi skupinami $F(1,17)=4,13$, $p>0,05$ a dokonce ani v průběhu dnů $F(4,68)=0,7$, $p>0,05$; interakce mezi faktory rovněž nebyla signifikantní $F(4,68)=0,88$, $p>0,05$.



Obr. 6. Počet vstupů do zakázané oblasti v úloze RF.

Na ose y je znázorněn průměrný počet vstupů do zakázané oblasti v jednotlivých testovacích dnech (osa x). I v tomto případě se obě skupiny potkanů během tréninku zlepšovaly, aniž by byl nalezen průkazný rozdíl ve výkonnosti skupin.

4. Diskuse a závěr

Literární údaje, zejména výsledky skupiny kolem E. Saveho (Save, 2000) ukazují na význam parietální kůry pro zpracování informace o poloze blízkých orientačních bodů. V našem experimentu se však přítomnost parietální kůry neukázala být klíčovou pro schopnost orientace ani podle blízkých, ani podle vzdálených orientačních bodů. Skutečnost, že náš experiment přinesl výsledek kontrastující s literárními daty zasluhuje bližší pozornost. Při porovnávání našich a Saveho (2000) výsledků nesmíme opomenout fakt, že se úlohy vzájemně lišily ve dvou důležitých aspektech. Prvním z nich je požadavek na přesnost navigace. Potkani se museli vyhýbat asi sedmnácti procentům arény, kdežto v Saveho experimentu zvířata musela najít skrytý ostrůvek, který tvořil pouhá čtyři procenta z celkové plochy bludiště. Krom toho se dá předpokládat, že úlohy na vyhýbání se místu nevyžadují tolik přesnosti jako ty, kde musí potkan hledat nějaké konkrétní místo a přesně k němu směřovat. Naše pokusy se lišily i s ohledem na smyslové modality, které potkanovi poskytovaly informaci nezbytnou k orientaci podle blízkých bodů. V naší AF variantě je poziční informace zprostředkována především čichem a také hmatem. V Saveho experimentu se zvířata orientovala především pomocí zraku.

Na základě výše nastíněných odlišností obou experimentů můžeme navrhnout tři možná vysvětlení role asociační parietální kůry. První je, že příspěvek asociační parietální kůry může spočívat v tom, že parietální kůra zajišťuje vyšší přesnost navigace pomocí blízkých orientačních bodů, což by v našem pokusném uspořádání nemuselo být kritickým faktorem, ale v Saveho pokusu už ano. Druhé možné vysvětlení je, že asociační parietální kůra přispívá především zpracováváním zrakové informace při navigaci.

Důležité je si uvědomit, že schopnost zpracovat orientační body musí být doplněna neméně důležitou schopností eliminovat zavádějící zdroje informací. Tento proces, někdy označovaný jako kognitivní koordinace může být důležitý v behaviorálních úlohách, kde se blízké a vzdálené orientační body dostávají do konfliktu. Schopnost kognitivní koordinace je zřejmě závislá na hipokampu. Dokonce už jednostranná hipokampální inaktivace vede k tomu, že zvířata nejsou schopna řešit RF úlohy (Cimmadevilla et. al., 2001). Přestože je známo, že léze posteriorní parietální kůry významně ovlivňuje funkci neuronů v hipokampu a jejich schopnost zpracovávat prostor (Save, 2005), je povaha kooperace mezi hipokampem a

parietální kůrou dosud ne zcela objasněna. Třetím z možných vysvětlení, které nabízíme, je, že v Saveho experimentu, který vyžaduje poměrně přesnou navigaci, zvíře není díky narušení hipokampo-parietálního systému schopno vyloučit nerelevantní a zavádějící prostorové podněty. K potvrzení či vyvrácení navržených hypotéz však bude potřeba provést řadu dalších experimentů.

5. Seznam použité literatury

- [1.] ANDĚRA, M, HORÁČEK, I. Poznáváme naše savce. Sobotáles, Praha. 2005. 327 s.
- [2.] BADDELEY, A, CONWAY, M, AGGLETON J. Episodic memory. New Directions in Research. Oxford University Press Inc., New York. 2001. 294 s.
- [3.] BIRD, CM, BURGESS, N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat Rev Neurosci. 2008. (3):182-94.
- [4.] BLISS, TV, LØMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol. 1973. 232(2):331-56.
- [5.] BRUGGER, P, MACAS, E, IHLEMANN, J. Do sperm cells remember? Behav Brain Res. 2002. 136(1):325-8.
- [6.] BUBENÍKOVÁ-VALEŠOVÁ, V, STUHLÍK, A, SVOBODA, J, BUREŠ, J, VALEŠ, K. Risperidone and ritanserin but not haloperidol block effect of dizocilpine on the active allothetic place avoidance task. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008. 105(3):1061-6.
- [7.] BUREŠ, J. Učení a paměť. In HÖSCHL, C, LIBIGER, J, ŠVESTKA, J. Psychiatrie. Tigis, Praha. 2002. s. 162-165.
- [8.] BUREŠ, J. ; BUREŠOVÁ, O. Spatial memory in animals. In John, R.E. (ed.), Machinery of mind. New York: Birkhauser. 1990. s. 291-310.
- [9.] 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.
- [10.] BUZSÁKI, G. Rhythms of the brain. Oxford University Press Inc., New York, 2006. 448 s.
- [11.] CIMADEVILLA JM, FENTON AA, BURES J. Functional inactivation of dorsal hippocampus impairs active place avoidance in rats. Neurosci Lett. 2000. 285(1):53-6
- [12.] 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.

- [13.] CORKIN S. What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci.* 2002. 3(2):153-60.
- [14.] DUDCHENKO, PA. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004. 28(7): 699-709
- [15.] GALLISTEL, CR. *The organisation of learning.* MA: MIT Press, 1990. 648
- [16.] HARVEY, AW, BOVELL, NK. Spontaneous alternation behavior in *Paramecium.* *Learn Behav.* 2006. 34(4):361-5.
- [17.] HEBB, D.O. *The organization of behavior.* Wiley, New York. 1949
- [18.] 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.
- [19.] 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.
- [20.] JEFFERY, KJ (ed.). *The Neurobiology of Spatial Behaviour.* Oxford University Press, Oxford, 2003. 293 s.
- [21.] MORRIS, R.G.M. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv.,* 1981. 12: 236-260.
- [22.] MORRIS, RG, GARRUD, P, RAWLINS, JN, O'KEEFE, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982. 297(5868): 681-3.
- [23.] O'KEEFE, J, NADEL, L. *The Hippocampus as a Cognitive Map,* Oxford University Press. 1978. 570 s.
- [24.] OLTON, D, SAMUELSON, R. Remembrance of placed passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol: Animal Behav Processes,* 1976. 2: s. 97-116.
- [25.] 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.
- [26.] PAVLOV, I.P. ; ANREP, G.V. *Conditioned reflexes: an investigation of the psychological activity of the cerebral cortex.* London: Routledge and Kegan, 1927.
- [27.] PAXINOS, G. ; WATSON, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates (CD-rom).* Academic Press, Sydney. 1997.
- [28.] SAVE, E, PAZ-VILLAGRAN, V, ALEXINSKY, T, POU CET, B. Functional interaction between the associative parietal cortex and hippocampal place cell firing in the rat. *Eur J Neurosci.* 2005 21(2):522-30.

- [29.] SAVE, E, POU CET, B. Involvement of the hippocampus and associative parietal cortex in the use of proximal and distal landmarks for navigation. Behav Brain Res. 2000. 109(2):195-206.
- [30.] SCOVILLE, WB, MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957. 20(1):11-21.
- [31.] STUHLÍK, A. ; ŘEZÁČOVÁ, L. ; VALEŠ, K. ; BUBENÍKOVÁ, V. ; KUBÍK, 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. Neuroscience Letters, 2004. 366: s.162-166
- [32.] TELENSKÝ, P: Evolution of Learning and Memory (A Brief Sketch). Psychiatrie 2007. roč. 11: Suppl. 2: s. 94-96
- [33.] VESELOVSKÝ, Z. Etologie. Biologie chování zvířat. Academia, Praha. 2005. 407 s.

Online zdroje:

[1.] <http://en.wikipedia.org>

[2.] <http://cs.wikipedia.org>