

# PROSTOROVÁ KOGNICE A SCHIZOFRENIE

## SPATIAL COGNITION AND SCHIZOPHRENIA

IVETA FAJNEROVÁ<sup>1,2,3</sup>, MABEL RODRIGUEZ<sup>2</sup>, JIŘÍ HORÁČEK<sup>2</sup>,  
CYRIL BRŮM<sup>4</sup>, ZUZANA ČEPLOVÁ<sup>2</sup>, JAN BUREŠ<sup>1</sup>, KAMIL VLČEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fyziologický ústav Akademie věd České republiky, Praha

<sup>2</sup>Psychiatrické centrum Praha

<sup>3</sup>3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>4</sup>Matematicko-fyzikální fakulta Univerzity Karlovy, Praha

### SOUHRN

Prostorové chování zvířat i člověka zahrnuje komplexní systém kognitivních schopností, které vykazují vysokou evoluční homogenitu. V navigaci rozlišujeme zejména egocentrické procesy (relativní k vlastní poloze) a allocentrické procesy (orientované vůči externím objektům). Ke studiu navigace často slouží úlohy původně vytvořené pro zvířata (zejména potkany). Dnes nejnámější prostorovou úlohou je navigace na skrytý cíl v Morrisově vodním bludišti. Méně známý je pak Test vyhýbání se místu na rotující aréně. Pro testování lidí byly vytvořeny zejména virtuální verze těchto prostorových úloh. Sledování aktivity nebo důsledku lokálního poškození mozkových oblastí během navigace v těchto úlohách pomohlo objasnit neuronální koreláty prostorové kognice. Tyto poznatky vedly také k využití prostorových úloh při stanovení kognitivního deficitu u schizofrenie i schizofrenii podobného chování u zvířat. Výsledky těchto studií naznačují, že budoucí klinické využití virtuálních prostorových testů může být velice slibné.

**Keřová slova:** prostorová kognice, schizofrenie, kognitivní deficit, test hledání skrytého cíle, vyhýbání se místu na rotující aréně

### SUMMARY

The spatial behavior of animals and humans involves a complex system of cognitive abilities, which show high evolutionary homogeneity. In particular, we distinguish egocentric navigation processes (relative to one's own position) and allocentric processes (oriented towards external objects). To study navigation in humans, spatial cognition tasks originally created for animals (especially rats) are usually used. Today the most famous orientation task is the navigation to the hidden goal in Morris water maze. Less known is the avoidance test on the rotating arena. Virtual versions of these spatial tasks have been created to test the navigation in humans. Observing the neuronal activity using imaging methods and observing the effects of local brain damage during navigation tasks have helped clarify the neuronal correlates of spatial cognition. These findings also led to the usage of these spatial tasks in evaluation of cognitive deficits in schizophrenia and schizophrenia-like behavior in animals. Results of these studies suggest that future clinical use of virtual spatial tests could be very promising.

**Key words:** spatial cognition, schizophrenia, cognitive impairment, hidden goal task, place avoidance on rotating arena

Fajnerová I, Rodriguez M, Horáček J, Brům C, Čeplová Z, Bureš J, Vlček K. Prostorová kognice a schizofrenie. *Psychiatrie* 2011;15(Suppl. 2):15-22.

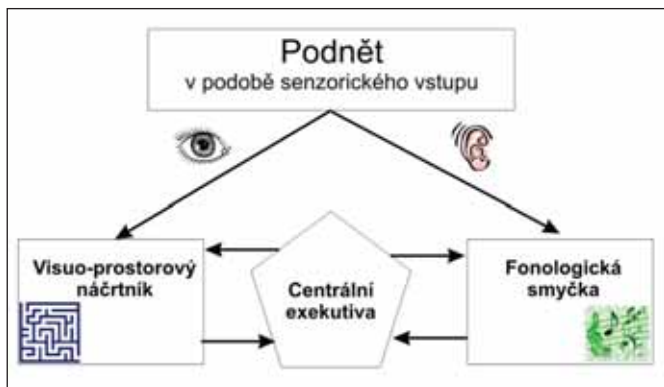
### Úvod

Prostorová kognice představuje složitý systém kognitivních schopností, které umožňují získávání, organizaci, využití a revizi poznatků o prostoru. Tyto procesy jsou pak využity pro orientaci ve dvoudimenzionálním prostoru (např. na ploše papíru nebo monitoru počítače) i během pohybu v jakémkoliv třídimenzionálním prostředí. Testy prostorové kognice dnes patří k častým metodám studia deficitu kognitivních schopností u zvířat i lidí (viz Bohbot et al., 1998; Morris 1984). Prostorové úlohy jsou užitečné ve srovnávacích studiích. Tyto studie sledují především evoluční vývoj kognitivních schopností živočichů různých skupin a umožňují srovnání jejich kognitivních schopností. Mohou se tak uplatnit i při testování účinku léčiv na zvířecí (farmakologické) modely lidských neuropsychiatrických onemocnění, které vedou k rozvoji kognitivního deficitu (např. Alzheimerova demence nebo schizofrenie). Vzhledem k tomu, že u schizofrenního okruhu onemocnění je dnes značná pozornost věnována právě kognitivnímu deficitu, je cílem animálních

studií otestovat chování a kognici modelových zvířat. Nejčastějším prostředkem pro takové studie jsou pak prostorové úlohy.

Aby bylo možné srovnávat chování zvířecích modelů a lidí pomocí porovnatelných úloh, je potřebné vyvinout sadu kognitivních testů použitelných u obou skupin. Vzhledem k tomu, že není možné testovat kognitivní schopnosti zvířat pomocí běžných psychologických testů (spojených s verbální složkou), je naopak nutné aplikovat animální metody testující chování a kognici na lidskou populaci. Tyto úlohy vždy testují několik kognitivních funkcí současně, protože není možné je od sebe plně oddělit. Z tohoto důvodu představují prostorové testy komplexní metodu, která je tak často bližší reálným životním situacím, než mnohé stolní testy. Je ovšem náročné vytvořit dostatečně rozsáhlé experimentální prostředí v reálném světě, které by současně umožnilo zaznamenávat chování lidského jedince. Vzhledem k prostorovým omezením těchto úloh v reálném prostředí se dnes stále častěji přistupuje k tvorbě testů využívajících virtuální realitu.

Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled studií věnujících se problematice prostorových úloh u zvířat i u lidí a popsat mozkové



Obrázek 1: Schematické zobrazení modelu pracovní paměti tvořené vizuo-prostorovým náčrtníkem, fonologickou smyčkou a centrální exekutivní složkou (Baddeley, 1992).

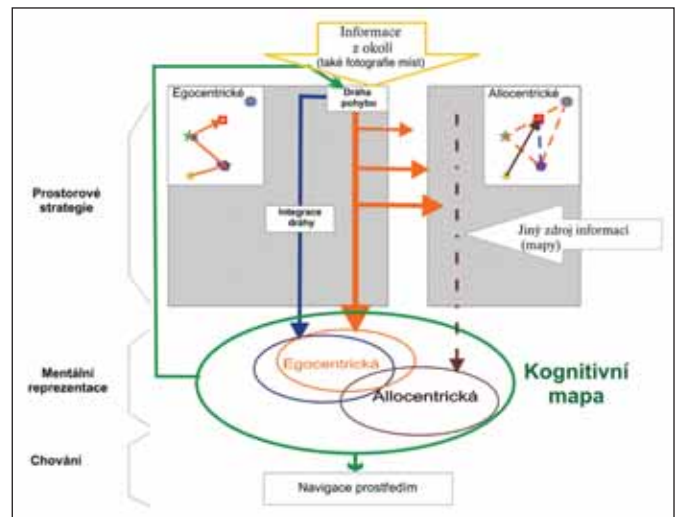
struktury, které se při řešení takových úloh uplatňují, a to s ohledem na možnosti studia schizofrenie.

### Prostorová kognice

Prostorová kognice je procesem určování a pamatování si pozice (vlastního těla i okolních objektů), směru a vzdáleností vůči jiným objektům v jakémkoliv prostoru. Součástí prostorové kognice je i následný navigační proces, který využívá těchto informací při udržování určitého kurzu trajektorie směrem k naplánované cílové pozici (Jeffery, 2003). Jedná se o velice komplexní chování využívající do jisté míry všechny kognitivní funkce. Pokud se totiž chceme zorientovat v prostředí a najít v něm cestu k cíli, musíme v první řadě svému okolí věnovat náležitou pozornost a soustředit se na různé zdroje informací (převážně vizuální, sluchové nebo i vnitřní informace o vlastním pohybu). Aby bylo možné z velkého množství dostupných informací vybrat ty, které jsou důležité a vhodné k orientaci, musíme si je správně organizovat. Musíme nejdříve rozpoznat, na jaký objekt se díváme, zařadit ho do určité kategorie, např. na pohyblivé/proměnlivé versus stabilní prvky prostředí, abychom ke své orientaci využili jen ty informace, které jsou relevantní. Při našem pohybu prostředím dochází k neustálým změnám, neobejdeme se proto ani bez činnosti pracovní paměti, která nám umožňuje sledovat, neustále obnovovat a po určitou dobu si pamatovat důležité informace pro naši orientaci. Ve spojitosti s prostorovou kognicí lidí, kteří využívají jako primární zdroj informací vizuální podněty, nás bude zajímat především kapacita vizuo-prostorové složky pracovní paměti (VPP), nazvané vizuo-prostorový náčrtník (Baddeley, 1992). Nemůžeme však opomenout ani centrálně exekutivní složku pracovní paměti, která je odpovědná za vybavování informací, uložených v tomto náčrtníku (viz obr. 1). VPP je přitom definována jako proces zpracovávání a uchovávání informací o vizuální identitě objektů a jejich pozic v prostoru (McAfoose et al., 2009). Předpokládáme proto, že VPP a pozornost jsou pro proces prostorové navigace klíčovými funkcemi. Pro navigaci je samozřejmě důležitá i schopnost odhadu vzdáleností a úhlu vůči sledovanému objektu, založená na naší schopnosti vnímání hloubky pomocí binokulárních a monokulárních vodítek.

### Typy prostorového chování

Ve snaze pochopit, jaké informace zvířata i lidé používají při své navigaci prostředím a jaké mozkové oblasti se účastní jejich zpracovávání a následně odpovědi organismu, bylo prostorové chování



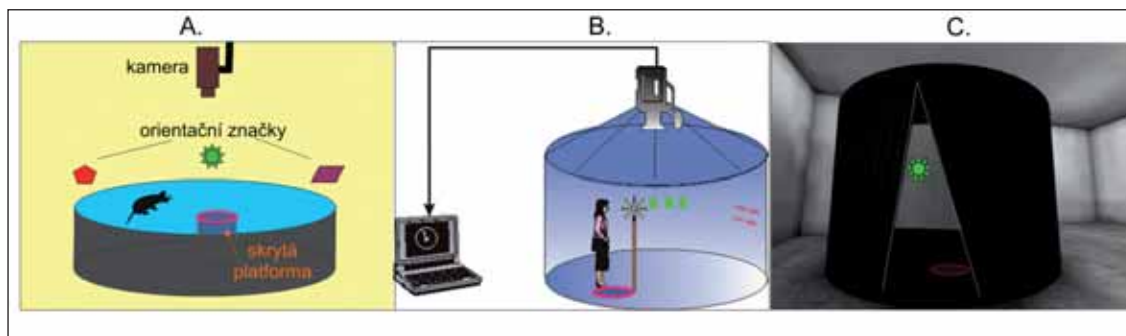
Obrázek 2: Schematické zobrazení modelu tvorby kognitivní mapy, při kterém se postupně zapojují nejdříve egocentrické a pak i allocentrické procesy (upraveno podle Roche et al., 2005).

rozříděno do několika kategorií. Jelikož existuje několik různých systémů třídění prostorového chování, zaměříme se jenom na nejběžnější taxonomii. Zjednodušeně tak můžeme rozlišit zejména egocentrické a allocentrické navigační procesy (Jeffery, 2003; O'Keefe et al., 1978; Roche et al., 2005).

**Egocentrické procesy** jsou zapojené během našeho pohybu prostředím a neustále reagují na změny polohy těla, a tak aktualizují jeho pozici vůči objektům v okolním prostoru (Jeffery, 2003). Do tohoto procesu vstupují jak informace z externích zdrojů (vizuální, sluchové, taktilní a olfaktorické), tak i vnitřní somatosenzorické informace. V nepřítomnosti externího zdroje informací nabývají značný význam právě vnitřní inerciální vstupy z vestibulárního systému a substrátové informace z proprioreceptorů (Mittelstaedt et al., 1991). Při navigaci za tmy proto mluvíme spíše o procesu integrace dráhy nebo idiothetické navigaci (Whishaw, 1998). Takový způsob navigace však vede k postupně narůstajícím chybám v odhadu vzdáleností, které pak musí být čas od času korigovány referenční informací z vnějších zdrojů (vizuální, auditivní, nebo taktilní), jinak dochází ke vzniku kumulativní chyby. Proces integrace dráhy je dnes z důvodu častého využití virtuálních navigačních testů často opomíjen.

**Allocentrické procesy** naopak představují komplexnější způsob zpracování prostorových informací, které jsou na vlastní pozici těla nezávislé. Informace jsou zde integrovány v podobě jakési souřadnicové soustavy, která charakterizuje vzájemné prostorové vztahy známých objektů v prostředí (Jeffery, 2003).

Oba popsané procesy během navigace vzájemně kooperují za tvorby jakési vnitřní reprezentace prostředí, která byla Tolmanem již v roce 1948 označena pojmem „kognitivní mapa“. Současný model pravděpodobného procesu vzniku kognitivní mapy je zobrazen na obr. 2 (upraveno podle Roche et al., 2005). Již tradiční teorie „kognitivního mapování“ (O'Keefe et al., 1978) předpokládá, že vznikající mentální mapa ukládá informace v podobě allocentrického souřadnicového systému pozic zapamatovaných objektů. Kromě této teorie se však objevují i navigační modely, které ukazují, že pamatování si cílových pozic může být ve skutečnosti založeno i na uložených lokálních pohledech (mentálních snímcích) z cílového místa (McNaughton et al., 1989). Prostorové vztahy mezi několika takovými místy jsou pak uloženy v podobě mentální reprezentace pohybů potřebných k přesunu od jednoho k druhému.



Obrázek 3: Morrisovo vodní bludiště: (A) původní verze pro hlodavce; (B) Reálná analogie úlohy hledání skrytého cíle (HGT) pro lidi v podobě aparatury nazvané Blue Velvet Arena; (C) Virtuální analogie arény.

### Metody studia prostorové kognice

Testy prostorové kognice bychom mohli rozdělit do dvou kategorií, na stolní testy („table-top tasks“) a na navigační úlohy. Tyto dva typy testů se liší především velikostí testovacího prostředí a perspektivou, ze které musí testovaná osoba úlohu řešit.

Výzkum prostorové kognice je u lidí výrazně rozmanitější než u zvířat, ačkoliv používané testové úlohy často vychází právě ze zvířecích modelů. V literatuře najdeme mnoho úloh testujících prostorovou kognici na různé úrovni náročnosti. Mezi ty nejjednodušší můžeme zařadit i paradigma mentální rotace (Shepard et al., 1988). 2D nebo 3D objektů. V této úloze je využitý proces mentální transformace (rotace) vizuálních podnětů. Vzhledem k současné prezentaci podnětu v původní i rotované pozici je tento test závislý spíše na vizuo-prostorové představivosti než na paměťových procesech.

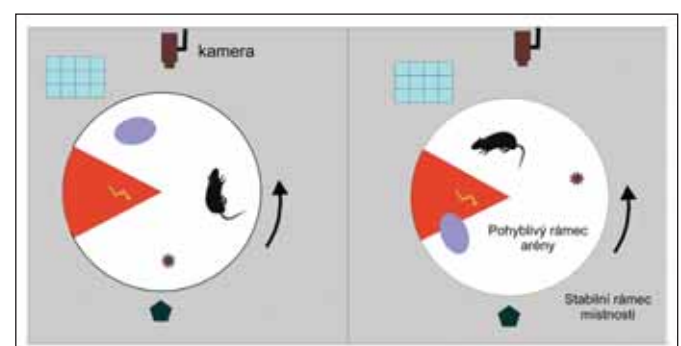
Velice často se využívají i testy vizuo-prostorové pracovní paměti (VPP). Cílem takových testů je vyšetřit schopnost jedince správně si zapamatovat pozice (nebo směry, orientace a vzdálenosti) určitých objektů v časovém sledu v ohraničeném 2D nebo 3D prostoru. Mezi typické úlohy testující VPP řadíme především prostorovou verzi testu oddáleného vybavení (sDRT, Spatial Delayed-Response Task; Piskulic et al., 2007) a jeho různorodé varianty. Pro testování VPP je tak možné použít např. i známou úlohu n-back, která při sledování série podnětů vyžaduje vybavit si např. prostorový podnět po několika (n) krocích. Naprostá většina těchto testů však využívá jenom dvojdimenzionální prostor (obrazovky počítače nebo papíru), a představují tak jednodušší formu prostorové orientace. Dalším známým prostorovým testem VPP je test prostorového rozsahu (Corsi block test), který je součástí testové sady WMS-III (Wechsler, 1997). V jeho reálné i počítačové verzi je úkolem testované osoby zapamatovat si a zopakovat pořadí několika kostek (tvořících mřížku 2D pozic), a to ve správném (předvedeném a následně převráceném) pořadí.

Pro testování prostorové kognice však byly vytvořeny i výrazně složitější úkoly vyžadující navigaci v reálném nebo virtuálním 3D prostoru (např. radiální a komplexní bludiště, navigace ve městě nebo budově a navigace bez použití zraku).

K nejrozšířenějším testům prostorové kognice však jistě patří různé analogie Morrisova vodního bludiště (MWM; Morris, 1981). Toto paradigma bylo původně vytvořeno pro potkany jako test učení a paměti, který využívá přirozenou snahu zvířete uniknout z vody za pomoci platformy skryté pod její hladinou (viz obr. 3A). Později se tento test stal užitečným prostředkem studia stárnutí, experimentálních lézí i sledování účinku farmakologických léčiv a toxických látek na kognici (především u potkanů). Od roku 1982 bylo publikováno více než 2500 článků využívajících tento model nebo

jeho variace. MWM se využívá ve dvou základních modifikacích, a to jako test referenční nebo pracovní paměti (Morris, 1984). V referenční verzi zůstává pozice skryté platformy na stejném místě během několikadenního tréninku, naopak u verze zaměřené na pracovní paměť se pozice platformy mění každý den (Dudchenko, 2004). Skrytou cílovou pozici je možné najít jenom odvozením její relativní polohy vůči různorodým orientačním bodům v okolí arény. Tento test si tedy vyžaduje allocentrickou navigaci (orientaci podle vzdálených převážně zrakových vodítek). Protože startovní pozice se během experimentu neustále mění, je nezbytné před pohybem k cíli provést re-orientaci vlastní pozice vůči relevantním orientačním značkám v okolí bazénu (nebo arény). Později byly vytvořeny i lidské analogie MWM testující navigaci na cíl převážně v suchých kruhových arénách, a to jak v reálné podobě, tak i v mnoha virtuálních verzích. U nás je analogie této úlohy provozovaná v aparatuře nazvané Blue Velvet Aréna, která dnes existuje ve své reálné i virtuální podobě (viz obr. 3A a 3B). V posledních letech se analogie MWM úlohy začínají uplatňovat i jako prostředek vyšetření deficitu prostorové kognice u pacientů trpících neurodegenerativními změnami (Hort et al., 2007) nebo neuropsychiatrickou poruchou, např. u schizofrenie (Hanlon et al., 2006).

Dalším velmi slibným testem je i Test aktivního allocentrického vyhýbání se místu (AAPA; Cimadevilla et al., 2000), nazývaný také kolotočové bludiště (carousel maze). Tento test je prováděn na pohyblivé aréně, kde díky rotaci vznikají dva oddělené referenční rámce (viz obr. 4). Úkolem testovaného subjektu pak je aktivně se vyhýbat



Obrázek 4: Úloha aktivního vyhýbání se místu (AAPA) na rotující aréně. Úlohou testovaného zvířete je aktivně se vyhýbat 60° vyseči (vyznačené červeně), která je stabilní v rámci místnosti (neotáčí se s arénou). Pokud tedy zvíře sedí, je rotací arény přivezeno do zakázané oblasti a potrestáno slabou elektrickou rankou. Zvíře tak musí odlišit podněty relevantní (stabilní) od irrelevantních, které se točí spolu s ním a arénkou, a použít je při vyhýbání se zakázané oblasti.

60° výšce, která je skrytá a stabilní v rámci místnosti. Pro úspěšné vyhýbání se zakázané oblasti je nutné správně rozpoznat relevantní a nerelevantní informace (Cimadevilla et al., 2001). Oddělit tedy informace vázané na stabilní referenční rámec místnosti (převážně vizuální informace) od těch informací, které jsou vázané na rotující arénu (referenční rámec arény, viz obr. 4).

Reálné analogie obou testů byly vyvinuty i pro testování lidí a jsou zprovozněny v aparatuře nazvané „Blue Velvet Aréna“ (BVA; Stepankova et al., 2003; viz obr. 2B), která má podobu uzavřeného kruhového stanu s možnou rotací podlahy. Analogie úlohy, MWM byla pojmenovaná Test hledání skrytého cíle (Hidden Goal Task, HGT; Kalova et al., 2005), analogii kolotočového bludiště nalezneme pod názvem Test disociovaných referenčních rámců (Dissociated reference frames task, DRF; Vlcek et al., 2006). Oba testy jsou dnes úspěšně používány pro testování deficitu prostorové kognice u různých onemocnění, především ale u pacientů s Alzheimerovou demencí a mírnou kognitivní poruchou (Hort et al., 2007).

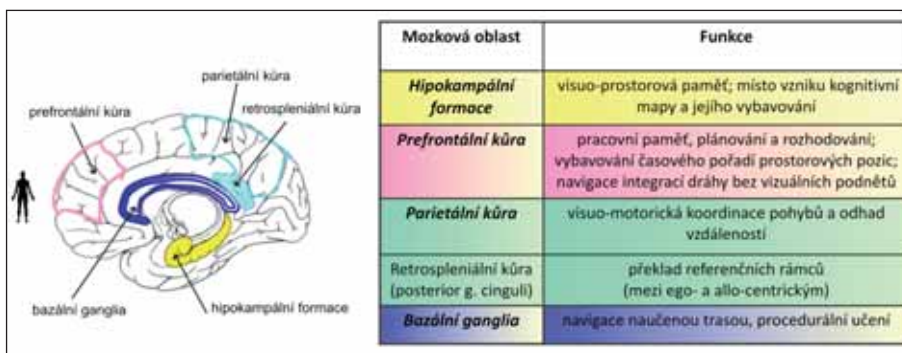
Významný metodický posun přineslo testování prostorové navigace v prostředí virtuální reality (VR), které bylo poprvé předvedeno v roce 1983 (Krueger et al., 1985). Navzdory určitým omezením, jako jsou užší zorné pole a absence skutečného pohybu, poskytuje VR mnoho výhod. Hlavní výhodou VR je především možnost podrobného záznamu chování a pohybu testované osoby spolu s využitím širokého spektra stimulů a jejich snadné manipulace. Díky automatické prezentaci podnětů dosahují počítačem řízené testy vyšší časové přesnosti, než tradiční neuropsychologické testy (tužka-papír) prezentované člověkem. Bylo také prokázáno, že kognitivní mapy vytvořené ve 3D VR jsou srovnatelné s těmi, které vznikají v reálném prostředí (Arthur et al., 1997). Pro tento účel byly srovnávány mapy zakreslené pokusnými osobami po aktivním pohybu v reálném nebo virtuálním prostředí, které obsahovalo několik běžných objektů v určitém prostorovém uspořádání. Virtuální prostor nám ve srovnání se standardními testy navíc poskytuje i jakýsi pocit „přítomnosti“, což může vést k vyšší ekologické validitě.

Vzhledem k nepřítomnosti informací, generovaných vlastním pohybem osoby ve virtuálním prostředí, jsou u VR experimentů často zanedbávané procesy integrace dráhy. Je však nutné poznamenat, že tyto procesy využívají mimo vnitřních somato-senzorických informací i část zrakových informací v podobě optického toku. Jde o vizuální změny vznikající při pohybu pozorovatele prostředím, které se projevují zjevným pohybem prvků vizuální scény a napovídají tak, kterým směrem se osoba pohybuje. Proto účast idiotheticke složky na navigaci ve VR nemůžeme plně opomíjet.

Metodika VR je také významným prostředkem objasňování činnosti jednotlivých oblastí mozku zapojených v procesu navigace pomocí zobrazovacích metod (fMRI, PET, EEG). VR nám navíc umožňuje vytvořit srovnatelné testy pro zvířata i lidi.

### Neuronální základy prostorové kognice

Funkce kognitivního systému prostorové navigace je zajišťována sítí mozkových oblastí zahrnujících především mediální temporální lalok (MTL), prefrontální a parietální kůru, mozeček, části bazálních ganglií a také retrosplenální kůru (Maguire et al., 1998a). Vzhledem k tomu, že výsledná kognitivní mapa vzniká spolupůsobením několika navigačních procesů, které se vzájemně doplňují, není



Obrázek 5: Oblasti mozku zapojené během zpracování prostorových informací a orientace v prostředí (obrázek vlevo) a jejich specifické funkce (tabulka).

experimentálně jednoduché je od sebe plně oddělit. Během navigačních úloh tak často nalezneme aktivované neuronální oblasti sdílené všemi prostorovými procesy. Do jisté míry však můžeme kontrolovat, které informace budou k navigaci použity, a tím ovlivnit výslednou aktivitu mozku.

Pokud budou k navigaci použity jenom zrakové podněty, nalezneme zřejmě aktivitu zrakové kůry v okcipitálním laloku. Pokud však využijeme i sluchových nebo čichových podnětů, objeví se i aktivita senzorických a asociačních oblastí, která je s těmito smysly spojena. Vzhledem k tomu, že u člověka se při testování navigace využívá především vizuálních podnětů, nemůžeme opomenout ani oblasti odpovědné za rozpoznávání objektů a prostorových scén. Pro rozpoznávání objektů byla identifikována oblast laterálního okcipitálního komplexu (LOC) a fusiformní kůry a pro pozorování prostorových scén posteriórní část parahipokampálního závitu (Hasson et al., 2003).

Pokud se subjekt během navigace pohybuje (aktivně či pasivně), a tedy využívá procesu integrace dráhy, nalezneme i aktivitu parietální somato-senzorické oblasti (Aguirre et al., 1998). Parietální kůra se ale účastní i běžného odhadu vzdáleností pomocí zrakových informací. Důležitá je i funkce retrosplenální kůry (mediálně uložená parietální kůra cingulárního gyru, viz obr. 5), která spolupracuje se strukturou hipokampu. Předpokládá se, že oblast retrosplenální kůry je odpovědná za překlad informací mezi referenčními rámci, a podílí se tak na přesunu pozornosti z egocentrického na allocentrický rámec a naopak (Iaria et al., 2007).

Za významnou strukturu účastnicí se tvorby allocentrické kognitivní mapy však považujeme oblast mediálního spánkového laloku (dále jen MTL), a to především struktury hipokampální formace (HF, dále jen hipokampus, viz obr. 5). Aktivita hipokampu byla již prokázána v mnoha navigačních úlohách (viz Roche et al., 2005). O'Keefe a Nadel publikovali v roce (1978) knihu, ve které popsali, že u savců může být výsledná allocentrická kognitivní mapa kódována právě ve struktuře hipokampu. Tato teorie je založená mimo jiné i na pozorování tzv. místových buněk („place cells“), excitačních pyramidálních neuronů v oblastech Cornu Ammonis (CA1-CA3) hipokampu potkana, které vykazují prostorově selektivní aktivitu.

Bylo potvrzeno, že bilaterální léze struktur MTL, konkrétně hipokampu, u potkana značně narušuje prostorové schopnosti. Jde však především o deficit v allocentrické navigaci, např. při hledání skryté platformy v MWM (Morris et al., 1982). Testování potkanů v kolotočovém bludišti prokázalo narušení kognice již po jednostranné lézi hipokampu (Cimadevilla et al., 2001). Na druhé straně, základní prostorové procedurální schopnosti jsou i po lézi hipokampu zachovány. Nebyla např. narušena egocentrická navigace ke skryté platformě při vypouštění ze stejné startovní pozice (Eichenbaum

et al., 1990). Na hipokampu závislá je ale také idiothetická navigace, čili integrace dráhy za nepřítomnosti zrakové informace (Whishaw, 1998). Nesporná úloha HF v prostorové kognici byla potvrzena i vyšetřením pacientů s hipokampální lézí. Již unilaterální (pravostranná) léze HF vedla k závažnému narušení vizuo-prostorové paměti jak při 2D lokalizaci objektů, tak i v navigaci na skrytý cíl v lidské analogii MWM (Bohbot et al., 1998).

Tato zjištění potvrzují i zobrazovací studie u zdravých lidí, které prokázaly aktivitu MTL v různých prostorových úlohách (např. Gron et al., 2000; Maguire et al., 1998b). Několik studií však později ukázalo, že při řešení určitých prostorových úloh nemusí být oblast MTL aktivní. Tato aktivace se objevuje převážně u studií vyžadujících allocentrickou navigaci a flexibilitu, např. při hledání trasy novým prostředím. Naopak v úlohách sledování již dobře naučené trasy nebývá aktivita hipokampu a přilehlé MTL nalezena. V takovém případě se aktivuje spíše neuronální síť zahrnující *corpus nuclei caudati* (bazální ganglia, viz obr. 5), insulární kůru a rozsáhlé oblasti parietální kůry (Hartley et al., 2003). Tyto oblasti jsou pravděpodobně odpovědné za udržování, vybavování a vykonávání určitého sledu činností (pohybů), vedoucích k cíli pomocí jakési „reprezentace naučenou trasou“ (action-based navigation, Hartley et al., 2003). Takový typ navigace naučenou trasou tedy můžeme chápat jako automatizovaný proces podobný procedurálnímu učení, které je na aktivitě MTL nezávislé. Důkazem tohoto tvrzení byl výkon pacienta H. M. trpícího oboustrannou hipokampální lézí, která vedla k nevratnému narušení jeho deklarativní paměti, navzdory zachovalé schopnosti procedurálního učení (Milner, 1972). Pacient H. M. tak byl nadále schopen zlepšovat se, tedy učit se různými postupům a činnostem (byl např. schopen zlepšování v testu, kde měl pomocí zrcadla překreslovat obraz hvězdy na papír). Pokud by ale během navigace naučenou trasou došlo k zablokování známé trasy překážkou, opět by se objevila aktivita hipokampu a prefrontální kůry, potřebná pro plánování nové trasy již známým prostředím (Maguire et al., 1998a).

Významnou úlohu v prostorové kognici hraje i prefrontální kůra (viz obr. 5), která je zapojena jak v prostorové pracovní paměti (Goldman-Rakic, 1996), tak v exekutivních funkcích, jako jsou plánování a flexibilita chování, rozhodování a strategické volby. U potkanů byla ve spojitosti s prostorovou kognicí sledována především mediální prefrontální kůra (mPFC; Uylings et al., 2003), která je do prostorových procesů zapojena i díky husté komunikaci s HF. Výkon zvířat s lézí prefrontální kůry však není v úloze MWM narušen, výjimkou představuje jen situace odebrání orientačních bodů (Jo et al., 2007). Naopak, léze mPFC úplně naruší idiothetickou navigaci (de Bruin et al., 2001) a také vede k oslabení výkonu v úlohách, které vyžadují zapamatování časového pořadí prostorových lokací (Kesner et al., 1987). Předpokládá se, že mPFC participuje v prostorové kognici při plánování navigace na cíl. Výsledky těchto studií dále naznačují, že mPFC a hipokampus pracují paralelně, a léze mPFC tak nemusí nutně vést k deficitu prostorové kognice v úlohách, které nejsou silně závislé na vizuo-prostorové složce pracovní paměti, protože hipokampus dále pracuje. Vzhledem k tomu, že právě prefrontální kůra hraje důležitou úlohu v neuropatologii schizofrenie, je velice užitečné využití prostorových úloh (se zaměřením na pracovní paměť) i při testování kognitivního deficitu u tohoto onemocnění.

### Prostorová kognice a její testování u schizofrenie

Důležitou a klinicky vysoce relevantní součástí klinického obrazu schizofrenie je dnes stále více zmiňován kognitivní deficit. Ten byl

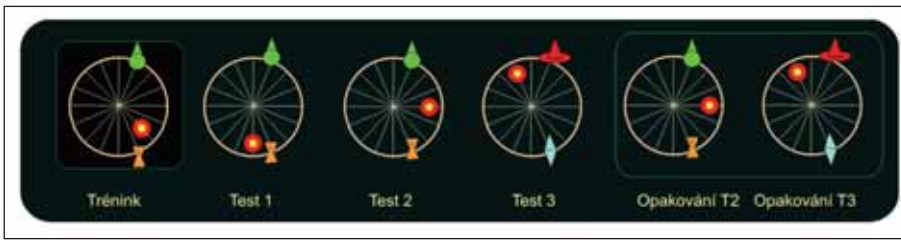
již dobře vymezen iniciativou MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia; Kern et al., 2004). MATRICS uvádí sedm kognitivních oblastí, jejichž deficit je pro schizofrenii specifický: pozornost, rychlost zpracování informací, pracovní paměť, verbální a vizuo-prostorové učení, logické myšlení, řešení problémů a sociální kognice. Zdá se však, že pro schizofrenii je typická především porucha organizace a zpracování informací na úrovni centrálně exekutivní složky pracovní paměti. (Longevialle-Henin et al., 2005). To je důvodem, proč se negativní symptomy projevují na úrovni zpracování jak verbální, tak i vizuo-prostorové informace, s následnými chybami v zapamatování. Narušené zpracování vizuo-prostorové informace tak vede ke vzniku mentální reprezentace prostoru, tedy kognitivní mapy, která obsahuje chyby a nepřesnosti. Vybavování informací z kognitivní mapy pak může narušit prostorovou orientaci na různé úrovni. Důkazy narušené prostorové kognice byly popsány u schizofrenního onemocnění, a také u animálního modelu schizofrenie (viz níže).

Při testování poruch popisovaných kognitivních domén byly použity různorodé metody, zaměřené často jen na některou z nich. Taková frakcionace ale vede k obrovské variabilitě výsledků, které jsou tak často nejednoznačné a rozporuplné. Využití mnoha tradičních testů metodou tužka-papír navíc snižuje ekologickou validitu, tedy využitelnost výsledků v reálném životě. Bylo by tedy užitečné sledovat kognitivní funkce u schizofrenie testem, který by vyšetřil více modalit současně v co nejvíce přirozených podmínkách. Takový komplexní přístup představují právě testy prostorové kognice, které mohou být využité jak v animálních modelech schizofrenie, tak i v klinickém výzkumu. Tyto úlohy testují soubor kognitivních schopností, které využíváme během své orientace v prostředí.

### Animální model schizofrenie a prostorová kognice

Prostorové úlohy se ukázaly být velmi užitečným prostředkem pro testování kognitivního deficitu u farmakologického modelu schizofrenie. Nejčastějším modelovým zvířetem je hlodavec. Objevují se však i studie u opic, např. u makaků. Do jisté míry je u opic možné využívat i typicky lidské testy, např. již popsanou úlohu oddáleného vybavení (Cahusac et al., 1989). V takovém případě je poměrně jednoduché srovnat jejich výsledky s výkonností lidí. Nicméně farmakologické studie u opic jsou eticky problematické, velice nákladné finančně a náročné na prostor. Proto je nejčastějším modelovým zvířetem potkan. V případě hlodavců však není možné využít prostorové úlohy používané u lidí. Bylo sice prokázáno, že potkan je schopný reagovat i na prostorové podněty na monitoru počítače (Nekovarova et al., 2006), ale takové úlohy jsou pro farmakologické studie u hlodavců nevhodné, protože jsou velice zdoluhavé (vyžadují trénink mnohem delší než 1 týden). Je proto nutné využít již známých prostorových úloh vytvořených speciálně pro tato zvířata (např. MWM a kolotočové bludiště) a vytvořit naopak jejich lidské analogie.

Deficit prostorové kognice byl v modelech schizofrenie prokázán u opic i u potkanů. Dnes nejznámějším modelem schizofrenie je aplikace antagonistů NMDA receptorů (ketamin, MK-801 nebo fencyklidin), která vyvolává psychóze podobné symptomy nejen u lidí, ale i u opic a potkanů (Bubenikova-Valesová et al., 2008). Ketamin podávaný zdravým dobrovolníkům prokazatelně vede k indukci schizofrenii podobných symptomů, k pozměněnému vnímání a kognitivnímu deficitu (Krystal et al., 1994). Podání ketaminu u potkanů také prokazatelně zhoršilo kognitivní funkce, v důsledku čeho byl narušen výkon v obou verzích MWM, jak v testu referenční, tak i pracovní paměti (Sircar et al., 1998; Vales et al., 2006). Deficit prostorové kognice u zvířecích modelech byl prokázán i v úloze s rotující

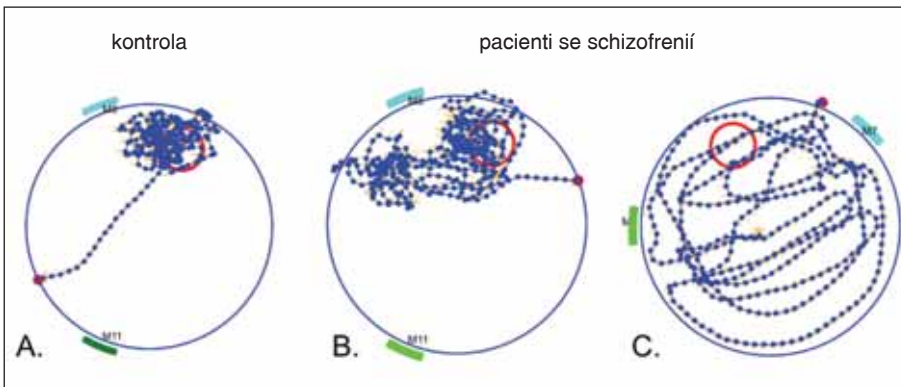


Obrázek 6: Ukázka virtuální verze úlohy hledání skrytého cíle pomocí 2 orientačních značek s postupně se měnící pozicí cíle. Každý kruh představuje náhled na arénu v jedné fázi testu s několika pokusy. V prvních 3 fázích se testovaná osoba pohybuje v aréně se stejnou konfigurací značek, mezi fázemi se ale přesouvá pozice cíle (červené kolečko), což vyžaduje potlačení jedné zapamatované pozice druhou. Ve 4. fázi (Test 3) se testuje schopnost jedince si zapamatovat zcela novou konfiguraci. Dvě fáze opakování pak ověří, jak dobře si osoba zapamatovala pozici cíle po časové prodlevě v již naučených konfiguracích.

V jiné studii byla testována i schopnost pacientů přepínat mezi egocentrickým a allocentrickým referenčním rámcem při hodnocení prostorových vztahů na zámeckém náměstí (Landgraf et al., 2010). Studie ukázala, že pacienti se schizofrenií mají schopnost vidět prostor v egocentrickém rámci zachovanou, ale ve srovnání s kontrolami jsou jejich allocentrické odpovědi nepřesné a přepínání mezi ego- a allo-centrickým referenčním rámcem je výrazně zpomalené. To naznačuje, že úloha kolotočového bludiště, která vyžaduje právě takové přepínání referenčních rámců, může být velmi užitečná při testování kognitivního deficitu u schizofrenie.

U schizofrenie byl již testován i klasický model virtuální verze MWM, a to ve standardní referenční úloze hledání skrytého cíle i v navigaci na viditelný cíl (Hanlon et al., 2006). Tato studie prokázala významný behaviorální deficit u schizofrenie, projevující se delším časem a delší trajektorií v úloze hledání skrytého cíle. V případě označení cíle blízkou značkou však byl výkon pacientů srovnatelný s kontrolami.

Ve spolupráci Fyziologického ústavu AVČR a Psychiatrického centra Praha byla u pacientů se schizofrenií testována i virtuální verze HGT (analogie MWM), se zaměřením na pracovní paměť díky měnící se pozici cíle (viz obr. 6). Předběžné výsledky naznačují, že pacienti s onemocněním schizofrenního okruhu jsou ve srovnání s kontrolami signifikantně pomalejší v hledání skrytého cíle (především v prvních částech úlohy) a jejich trajektorie vedoucí k cíli je signifikantně delší, tedy není přímá. Použití „probe“ pokusu (bez zpětné vazby o vstupu do cíle) navíc prokázalo nejistotu v zapamatované pozici cíle, což vede k signifikantně nižšímu času strávenému ve správném kvadrantu arény, tedy v oblasti cíle (viz obr. 7).



Obrázek 7: Ukázka navigace na skrytý cíl (jeho pozice je označena červeným kolečkem) v „probe“ pokusu HGT s neaktivním cílem. (A) Pohyb kontrolního subjektu. (B-C) Ukázka pohybu dvou pacientů se schizofrenií, jejichž pohyb ukazuje nejistotu v naučené pozici cíle a jeho vztahu vůči nejbližší orientační značce. Tato nejistota vede k hledání cíle na obou stranách značky (B) nebo náhodnému hledání na celé ploše arény (C).

arénou (AAPA; Stuchlik et al., 2004). Vzhledem k tomu, že tento test kolotočové arény využívá změny referenčních rámců, může být užitečným prostředkem i pro vyšetření pracovní paměti u schizofrenie. Aby bylo možné srovnat tyto výsledky pozměněného chování zvířecího modelu s kognitivním deficitem u schizofrenie, je ale nutné otestovat srovnatelným testem i pacienty schizofrenního okruhu.

Je zajímavé, že navzdory uvedeným nálezům popisujícím deficit prostorové kognice u schizofrenie, pacienti trpící tímto onemocněním nepopisují těžkosti s prostorovou orientací v reálném životě. Možným vysvětlením tohoto jevu je předpoklad, že pokud je schopnost egocentrické navigace v prostoru zachována, kompenzuje nedostatky či nepřesnosti narušených allocentrických procesů. Vznikající kognitivní mapa je tak pravděpodobně více egocentrická a vede spíše k navigaci zapamatovanou trasou. Tato jednoduchá strategie tak umožní orientaci na každém již navštíveném místě. Naopak navigace v novém prostředí nebo s použitím překážky může být narušena. Příkladem neznámého prostředí tak může být i experimentální prostředí. Určitý vliv můžeme připsat i časovým omezením stanoveným v průběhu klinického testování, které je v reálných situacích neomezuje. Jak již bylo řečeno, u schizofrenie dochází i k celkovému zpomalení mentálních procesů. Časový limit tak působí nejen jako motivační, ale i stresový faktor.

### Prostorová kognice u pacientů se schizofrenií

Pacienti se schizofrenií vykazují narušený výkon na všech úrovních prostorové kognice. Jsou pomalejší a méně přesní již na nejzákladnější úrovni, a to v mentální rotaci písmen a objektů (de Vignemont et al., 2006). Delší reakční čas může být vysvětlen celkovým zpomalením mentálních procesů u schizofrenie a také narušenou funkcí vizuo-prostorového náčrtníku a centrálně exekutivní složky pracovní paměti zapojené při imaginaci motorických pohybů (Baddeley, 1992).

Jednou z nejlépe sledovaných kognitivních domén u schizofrenního onemocnění je právě pracovní paměť (PP). Pokud se zaměříme výlučně na vizuo-prostorovou komponentu PP, stále najdeme nespočet prací, které prokázaly deficit VPP u onemocnění schizofrenního okruhu (Piskulic et al., 2007). Tyto studie využívají jednoduché podněty s prostorovou komponentou. Jejich ekologická validita, tedy využitelnost výsledků v reálném životě, je ale nízká. V posledních letech se ale objevují i studie vyšetřující deficit prostorové paměti u schizofrenie za použití rozsáhlých virtuálních prostředí. Jedna z takových studií (Weniger et al., 2008) prokázala deficit ve složitější allocentrické navigaci, s využitím orientačních značek, navzdory zachovalé egocentrické navigaci zapamatovanou trasou.

Je zajímavé, že navzdory uvedeným nálezům popisujícím deficit prostorové kognice u schizofrenie, pacienti trpící tímto onemocněním nepopisují těžkosti s prostorovou orientací v reálném životě. Možným vysvětlením tohoto jevu je předpoklad, že pokud je schopnost egocentrické navigace v prostoru zachována, kompenzuje nedostatky či nepřesnosti narušených allocentrických procesů. Vznikající kognitivní mapa je tak pravděpodobně více egocentrická a vede spíše k navigaci zapamatovanou trasou. Tato jednoduchá strategie tak umožní orientaci na každém již navštíveném místě. Naopak navigace v novém prostředí nebo s použitím překážky může být narušena. Příkladem neznámého prostředí tak může být i experimentální prostředí. Určitý vliv můžeme připsat i časovým omezením stanoveným v průběhu klinického testování, které je v reálných situacích neomezuje. Jak již bylo řečeno, u schizofrenie dochází i k celkovému zpomalení mentálních procesů. Časový limit tak působí nejen jako motivační, ale i stresový faktor.

### Závěr

Výsledky mnoha animálních i klinických studií prokázaly, že kognitivní deficit u schizofrenie se projevuje narušením výkonu

v různorodých prostorových úlohách. V současnosti nepoužívanější prostorovou úlohou je nepochybně Morrisovo vodní bludiště. Různorodé analogie této úlohy hledání skrytého cíle jsou již řadu let využívány při testování kognitivního deficitu hlodavců a lidí. Navzdory tomu, že tato úloha patří k běžným metodám výzkumu u animálního modelu schizofrenie podobného chování, bylo jeho využití v klinickém výzkumu zatím omezené. Velice slibnou úlohou se ukazuje být i tzv. kolotočové bludiště, které využívá segregace měnicích se orientačních rámců na rotující aréně. Tato úloha tak vyžaduje mnohem složitější výběr navigačních strategií a relevantních podnětů, než je tomu při hledání skrytého cíle v MWM.

Dlouhodobý výzkum využívající obou těchto metod (Morrisova vodního bludiště i kolotočového bludiště) naznačuje, že jsou vhodným prostředkem pro vyšetření kognitivních funkcí jak u animálního modelu schizofrenie, tak i u pacientů trpících tímto onemocněním. Velice slibným se proto jeví využití analogií těchto úloh pro klinické testování u lidí. K tomu je však potřeba vytvořit verze obou testů ve virtuálním prostředí, které by byly srovnatelné s výsledky z reálných testů u animálního modelu schizofrenie. Díky vzájemné spolupráci odborníků z neurofyziologických a výpočetních oborů dnes proto vznikají virtuální analogie těchto dvou prostorových úloh i u nás. Předběžné výsledky virtuální verze MWM (HGT-Test hledání skrytého cíle) jsou slibné a potvrzují narušení prostorové kognice u pacientů schizofrenního okruhu. Vzhledem k tomu, že navigace v pohyblivém prostředí (DRF-Test oddělených referenčních

rámců) představuje náročnější test prostorové kognice, předpokládáme, že jeho použití prokáže i mírnější kognitivní deficit u pacientů s nenarušeným výkonem v úloze HGT.

Vzhledem k tomu, že obě úlohy testují prostorovou kognici ve 3D prostředí, je jejich ekologická validita vyšší v porovnání s tradičními metodami využívajícími tužku a papír. Domníváme se, že testování prostorové kognice během navigace v třírozměrném prostředí nám poskytne komplexní pohled na kognitivní deficit spojený s tímto onemocněním.

Objasnění toho, jakým způsobem se kognitivní mapa schizofrenních pacientů liší, nám může prozradit mnoho nejen o jejich kognitivním deficitu, ale i pozitivních příznacích. Bludy a halucinace totiž mohou do jisté míry představovat určitou dobu chybných mentálních reprezentací, vznikajících během orientace ve vnitřním psychickém prostředí nemocného.

*Podpořeno granty MŠMT ČR 1M0517, GA CR 309/09/0286, GA ČR 309/09/1053, MŠMT LC554, AV0Z50110509 a MŠM0021620838 a MZOPCP2005.*

*Mgr. Iveta Fajnerová*

*Fyziologický ústav Akademie věd České republiky*

*Vídeňská 1083*

*142 20 Praha 4*

*e-mail: fajnerova@biomed.cas.cz*

## LITERATURA

Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. Neural components of topographical representation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:839-46.

Arthur EJ, Hancock PA, Chrysler ST. The perception of spatial layout in real and virtual worlds. *Ergonomics* 1997;40:69-77.

Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255:556-559.

Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 1998;36:1217-1238.

Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Vrajova M, Hoschl C. Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1014-1023.

Cahusac PM, Miyashita Y, Rolls ET. Responses of hippocampal formation neurons in the monkey related to delayed spatial response and object-place memory tasks. *Behav Brain Res* 1989;33:229-240.

Cimadevilla JM, Kaminsky Y, Fenton A, Bures J. Passive and active place avoidance as a tool of spatial memory research in rats. *J Neurosci Methods* 2000;102:155-64.

Cimadevilla JM, Wesierska M, Fenton AA, Bures 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;98:3531-6.

de Bruin JP, Moita MP, de Brabander HM, Joosten RN. Place and response learning of rats in a Morris water maze: differential effects of fimbria fornix and medial prefrontal cortex lesions. *Neurobiol Learn Mem* 2001;75:164-178.

de Vignemont F, Zalla T, Posada A, Louvegnaz A, Koenig O, Georgieff N, Franck N. Mental rotation in schizophrenia. *Conscious Cogn* 2006;15:295-309.

Dudchenko PA. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:699-709.

Eichenbaum H, Stewart C, Morris RG. Hippocampal representation in place learning. *J Neurosci* 1990;10:3531-42.

Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1445-1453.

Gron G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci* 2000;3:404-408.

Hanlon FM, Weisend MP, Hamilton DA, Jones AP, Thoma RJ, Huang M, Martin K, Yeo RA, Miller GA, Canive JM. Impairment on the hippocampal-dependent virtual Morris water task in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;87:67-80.

Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron* 2003;37:877-888.

Hasson U, Harel M, Levy I, Malach R. Large-scale mirror-symmetry organization of human occipito-temporal object areas. *Neuron* 2003;37:1027-1041.

Hort J, Laczó J, Vyhnaček M, Bojar M, Bures J, Vlček K. Spatial navigation deficit in amnesic Mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:4042-4047.

Iaria G, Chen JK, Guariglia C, Pito A, Petrides M. Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. *Eur J Neurosci* 2007.

Jeffery KJ. *The neurobiology of spatial behaviour*. 2003.

Jo YS, Park EH, Kim IH, Park SK, Kim H, Kim HT, Choi JS. The medial prefrontal cortex is involved in spatial memory retrieval under partial-cue conditions. *J Neurosci* 2007;27:13567-13578.

Kalova E, Vlček K, Jarolimova E, Bures J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 2005;159:175-186.

Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Deng BH. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:11-19.

Kesner RP, Holbrook T. Dissociation of item and order spatial memory in rats following medial prefrontal cortex lesions. *Neuropsychologia* 1987;25:653-664.

Krueger MW, Gionfriddo T, Hinrichsen K. VIDEOPLACE—an artificial reality. *ACM SIGCHI Bulletin* 1985;16.

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;51:199-214.

Landgraf S, Krebs MO, Olie JP, Committeri G, van der ME, Berthoz A, Amado I. Real world referencing and schizophrenia: are we experiencing the same reality? *Neuropsychologia* 2010;48:2922-2930.

- Longevialle-Henin R, Bourdel MC, Willard D, Loo H, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO, Amado I. [Visuospatial context processing in untreated schizophrenic patients and relation to disorganization syndrome]. *Encephale* 2005;31:323-329.
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 1998a;280:921-924.
- Maguire EA, Frith CD, Burgess N, Donnett JG, O'Keefe J. Knowing where things are parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *J Cogn Neurosci* 1998b;10:61-76.
- McAfoose J, Baune BT. Exploring visual-spatial working memory: a critical review of concepts and models. *Neuropsychol Rev* 2009;19:130-142.
- McNaughton B, Leonard B, Chen L. Cortical-hippocampal interactions and cognitive mapping: a hypothesis based on reintegration of the parietal and inferotemporal pathways for visual processing. *Psychobiol* 1989;17:236-246.
- Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972;19:421-46.
- Mittelstaedt ML, Glasauer S. Idiopathic Navigation in Gerbils and Humans. *Zoologische Jahrbucher-Abteilung Fur Allgemeine Zoologie Und Physiologie Der Tiere* 1991;95:427-435.
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984;11:47-60.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681-683.
- Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv* 1981;12:239-261.
- Nekovarova T, Klement D. Operant behavior of the rat can be controlled by the configuration of objects in an animated scene displayed on a computer screen. *Physiol Res* 2006;55:105-113.
- O'Keefe J, Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. 1978.
- Piskulic D, Olver JS, Norman TR, Maruff P. Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res* 2007;150:111-121.
- Roche RA, Mangaoang MA, Commins S, O'Mara SM. Hippocampal contributions to neurocognitive mapping in humans: a new model. *Hippocampus* 2005;15:622-641.
- Shepard S, Metzler D. Mental rotation: effects of dimensionality of objects and type of task. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1988;14:3-11.
- Sircar R, Rudy JW. Repeated neonatal phencyclidine treatment impairs performance of a spatial task in juvenile rats. *Ann N Y Acad Sci* 1998;844:303-309.
- Stepankova K, Pastalkova E, Kalova E, Kalina M, Bures J. A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans. *Behav Brain Res* 2003;147:95-105.
- Stuchlik A, Rezacova L, Vales 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;366:162-6.
- Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 2003;146:3-17.
- Vales K, Bubenikova-Valesova V, Klement D, Stuchlik 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;55:383-388.
- Vlcek K, Laco J, Vajnerova O, Ort M, Kalina M, Blahna K. Spatial navigation and episodic-memory tests in screening of dementia. *Psychiatrie* 2006;10:35-38.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Third Edition manual. 1997;III.
- Weniger G, Irl E. Allocentric memory impaired and egocentric memory intact as assessed by virtual reality in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;101:201-209.
- Whishaw IQ. Place learning in hippocampal rats and the path integration hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22:209-20.