



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Studijní program: Experimentální chirurgie

RNDr. Lenka Řezáčová, PhD

Způsoby a důsledky některých neurochirurgických zákroků
v animálním modelu a v humánní klinice.
Pinealektomie a intracerebroventrikulární aplikace.

Autoreferát disertační práce

Methods and consequences of some neurosurgical interventions
in animal model and in human clinic.
Pinelectomy and intracerebroventricular application.

Školitel: Doc. MUDr. Michal Tichý, CSc.

Praha, 2022

Prvnímu školiteli této disertační práce **Prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc.** děkuji za možnost osobně se podílet na klinickém výzkumu, komunikovat s vybranými pacienty a také se zúčastnit některých chirurgických zákroků prováděných na neurochirurgii v ÚVN. Děkuji mu také za odborné i životní rady a zkušenosti.

Školitel **Doc. MUDr. Michal Tichý, CSc.** se mě laskavě ujal a přijal mě pod svá odborná křídla. Děkuji mu za vstřícnost, pomoc a cenné odborné rady a připomínky k obhajovanému tématu disertační práce.

Chci poděkovat **MUDr. Josefu Zichovi, DrSc.** a **RNDr. Ivaně Vaněčkové, DSc.**, za nezanedbatelnou dlouholetou podporu, trpělivost a pomoc a při vzniku a zpracování této disertační práce.

Děkuji kolektivu v laboratoři Endokrinologického ústavu, klinické laboratoři ÚVN a oddělení Biologických rytmů AV ČR, v.v.i. za podporu a neocenitelnou pomoc při stanovování biochemických parametrů.

Děkuji **Prof. MUDr. RNDr. Luboslavu Stárkovi, DrSc.** za vnuknutí myšlenky dalšího studia tohoto oboru.

Poděkování patří mé rodině a dlouholetému příteli **RNDr. Karlu Hanušovi, CSc.**, který mě po celou dobu studia podporoval.

Ráda bych vyjádřila hlubokou pokoru ke všem lidským i zvířecím obětem, které byly položeny na oltář vědy.

Abstrakt:

Klinické chirurgické techniky pinealektomie a intracerebroventrikulární (i.c.v.) kanylace jsou v indikovaných případech stále používány. Ve výzkumu je snaha klasické chirurgické techniky nahrazovat jinými způsoby. Tyto nejručnější nové modely však často neodrážejí komplexitu funkcí probíhajících v živém organismu jako celku. V práci je ukázáno, že tyto chirurgické techniky by měly být i nadále součástí biomedicínského výzkumu, neboť stále přinášejí potřebné nové informace. V experimentu může sloužit technika pinealektomie jako model resekce či deplece (odstranění přirozené sekrece hormonu), zatímco i.c.v. aplikace účinné látky do mozkových komor naopak jako model adice či substituce.

Experimentální část práce je rozdělena do 4 okruhů: A) pinealektomie – animální modely, B) pinealektomie – v experimentu, C) pinealektomie – v klinické praxi a D) intracerebroventrikulární aplikace – v experimentu. V práci je podrobně popsána chirurgická technika a diskutovány možné důsledky provedené pinealektomie u 6 druhů zvířat (a jejich porovnání) a u člověka. Součástí je i provedený experiment s pinealektomií u potkana a klinická studie u pacientů s pineální cystou a následnou pinealektomií. Práce dále obsahuje podrobný popis techniky i.c.v. aplikace, kanylace cév a telemetrického měření funkčních parametrů krevního oběhu u potkana. Přílohou práce jsou 4 impaktované publikace obsahující zvolenou tematiku.

Klíčová slova:

pinealektomie, intracerebroventrikulární (i.c.v.) aplikace, kanylace, chirurgie, melatonin, potkan, myš, morče, králík, prase, pes

Význam animálního modelu pinealektomie

Pineální žláza a její hlavní hormon melatonin neovládá pouze spánek resp. periodické děje, ale má důležitý vztah k řadě dalších významných biologických pochodů v organismu. Je evidentní, že její odstranění musí podstatně ovlivnit homeostázu. Dosud však neexistuje soubor fyziologických a biochemických hodnot a způsob jejich systematického sledování u pinealektomovaných pacientů, který by detekoval a umožnil předcházet komplikacím, které po pinealektomii vznikají a rozvíjejí se. Proto je třeba hlouběji prostudovat fyziologické, biochemické i behaviorální změny na animálním modelu pro prevenci ev. včasné zásah proti možným nežádoucím, často závažným a trvalým následkům pinealektomie v humánní medicíně.

Význam animálního modelu i.c.v. aplikace

Intracerebroventrikulární (i.c.v.) prostor je pro svoje morfologické i fyziologické vlastnosti velmi často používán ve fyziologickém i behaviorálním výzkumu i v preklinickém testování potenciálních terapeutik, neboť umožňuje nejsnadnější průnik látek přímo do tkání CNS. U nejčastěji využívaného animálního modelu – potkana, je i.c.v. prostor relativně snadno dosažitelný i bez většího poškození okolní mozkové tkáně, bezprostředně k němu přiléhá řada důležitých mozkových center (např. hipokampus). Jeho topologické rozložení je u potkana velmi blízké člověku, srovnatelné jsou i fyziologické charakteristiky. Proto má i.c.v. aplikace v experimentálních technikách velký význam.

Experimentální část:

V této části jsem se zaměřila zejména na ty okruhy, u kterých jsem sama prováděla chirurgické zákroky.

Oddíl je rozdělen do 4 jednotlivých, postupně probíraných okruhů:

- A Pinealektomie - animální model**
- B Pinealektomie – v experimentu**
- C Pinealektomie – v klinické praxi**
- D Intracerebroventrikulární (i.c.v.) aplikace – v experimentu**

Cíle, hypotézy závěry:

Celkový cíl:

Obhájit trvalý význam a používání chirurgických technik i v současném biomedicínském výzkumu, nejen v klinické praxi.

Celková hypotéza:

Chirurgické zákroky stále přinášejí nové a potřebné informace a zjištění v biomedicínském výzkumu, kterých by nebylo možno dosáhnout bez použití chirurgie.

Celkový závěr:

Podařilo se prokázat, že i v současné době má chirurgická technika své místo nejen v klinické praxi ale i ve výzkumu.

A Pinealektomie - animální model

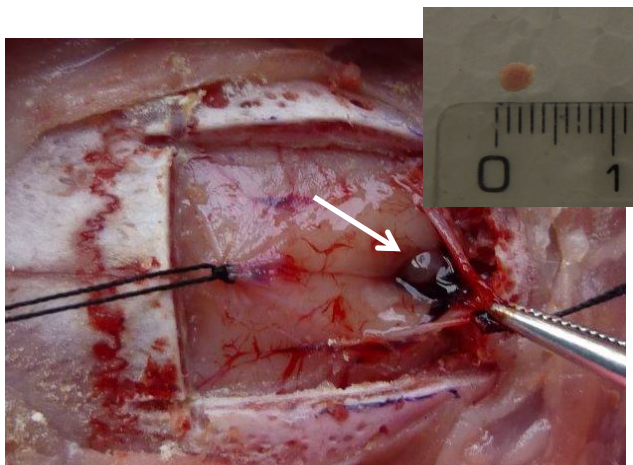
Metodika:

Při studiu této problematiky jsem nejprve testovala chirurgickou obtížnost pinealektomie u různých potenciálních animálních modelů. Provedla jsem pinealektomii jednotným supracerebelárním-infratentoriálním (SCIT) přístupem na kadaverech. Modelovými druhy byli: **myš, potkan, morče, králík, ovce, prase a pes**. Pinealektomii jsem provedla na několika zvířatech od každého druhu. Hodnotila jsem také celkovou vhodnost a použitelnost výše zmíněných animálních modelů pro účely této studie v našich podmínkách.

Následně jsem celkově zhodnotila náročnost chirurgického výkonu, fyziologickou podobnost modelu s cílovým organismem (člověkem) a možnost užití testovaného modelu k výzkumu. Stručný popis výhod a nevýhod jednotlivých modelů je shrnut v tabulce a v diskusi.

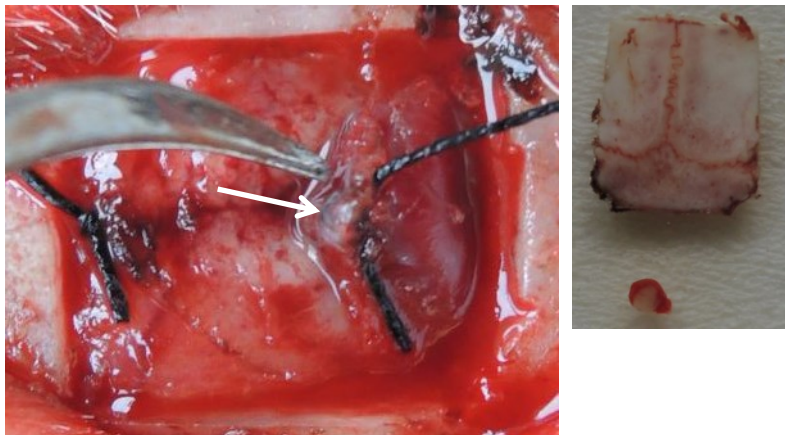
Obrázek 1a, b

Králík - pohled na gl. pinealis (označena bílou šipkou); odstraněná gl. pinealis.

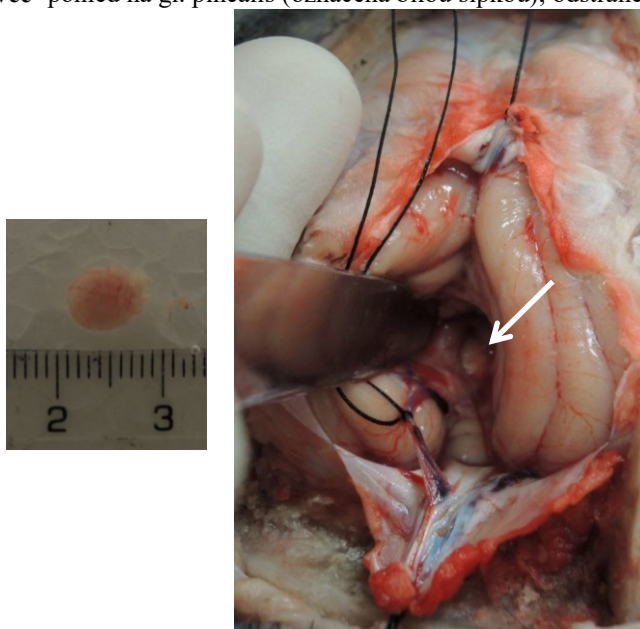


Obrázek 2a, b

Potkan - pohled na gl. pinealis (označena bílou šipkou); kostěné trepanační víčko a gl. pinealis velikosti skleněné špendlíkové hlavičky.

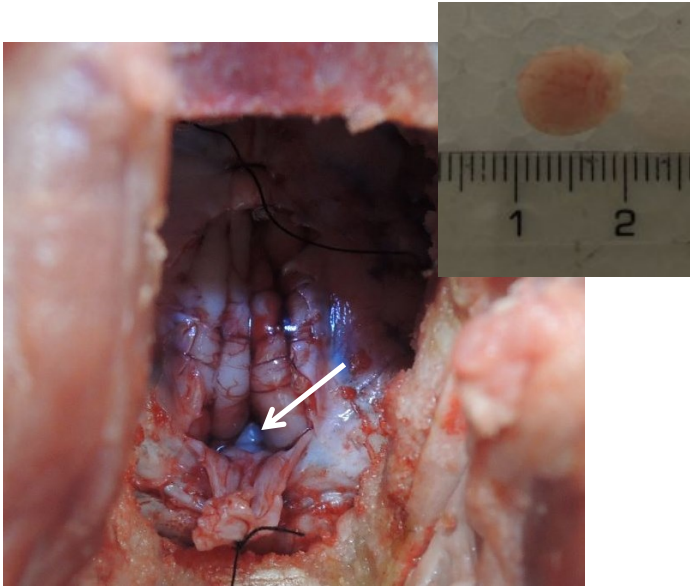
**Obrázek 3a, b**

Ovce - pohled na gl. pinealis (označena bílou šipkou); odstraněná gl. pinealis.

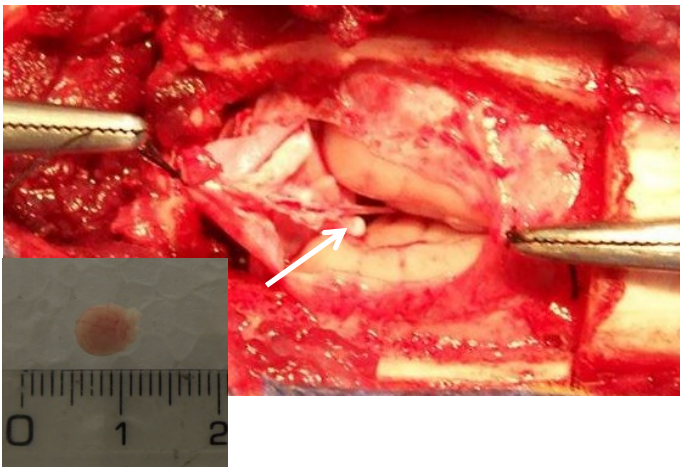


Obrázek 4a, b

Prase - pohled na gl. pinealis (označena bílou šipkou); odstraněná gl. pinealis.

**Obrázek 5a, b**

Pes - pohled na gl. pinealis (označena bílou šipkou); odstraněná gl. pinealis.



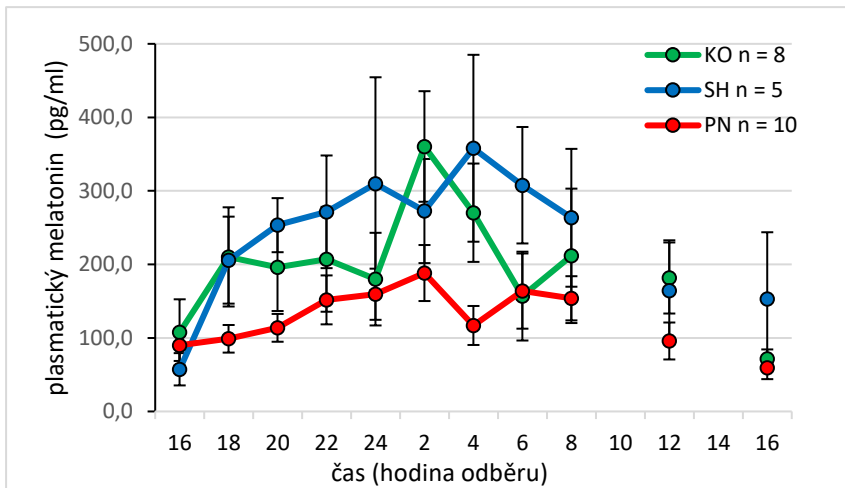
B Pinealektomie – v experimentu

Metodika:

Použili jsme laboratorní potkany kmene Wistar, zvířata byla rozdělena do tří skupin: **PN** – pinealektomie (n = 10); **SH** – sham operace (sham operated - podvaz sagitálního splavu) (n = 5); **KO** – kontroly (n = 8). Chovné podmínky: voda a dieta Altromin standard ad libitum (pouze při testech OGTT 8 hod hladovění před testem), světelný režim 12/12, teplota v chovech 23°C. Potkani během 40 týdnů trvajícího experimentu podstoupili operaci (skupiny PN a SH), a pravidelné vážení 1x týdně. Dále byli potkani vystaveni několika testům: 2x orální glukózový toleranční test OGTT (29 týdnů mezi testy) 24 hodinové profilové odběry krve ke stanovení plasmatických hladin melatoninu a kortikosteronu.

Graf 1

Denní profil plasmatického melatoninu u jednotlivých skupin.

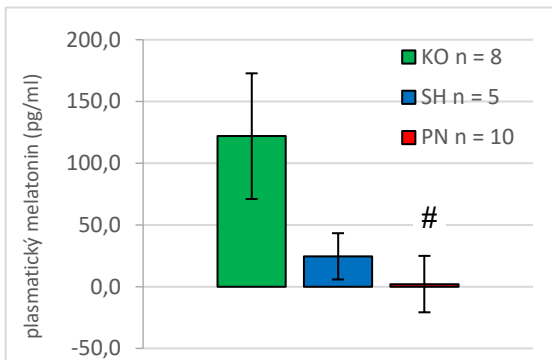


Experimentální skupiny: PN (pinealektomie, n = 10), SH (sham operace, n = 5), KO (kontroly, n = 8). Hladiny melatoninu byly stanoveny v čase ve dvouhodinovém denním profilu. (Krev nebyla odebrána v 10 a 14 hodin, aby byla snížena zátěž pro zvířata.)

Rozdíly mezi skupinami ukazují následující grafy. Snažili jsme se analyzovat rozdíly mezi denní a noční produkcí melatoninu.

Graf 2

Noční vzestup melatoninu v jednotlivých skupinách.

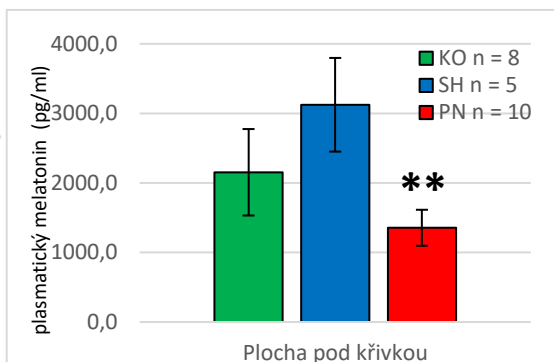


Experimentální skupiny: PN (pinealektomie, n = 10), SH (sham operace, n = 5), KO (kontroly, n = 8). (Od součtu hodnot naměřených ve 2 a 4 hodiny odečten součet hodnot 22 a 24 hodin, to celé děleno dvěma).

Skupina s pinealektomií PN postrádá noční vrchol melatoninu a nedosáhla hodnot skupiny KO kontrolní T-test: ($P < 0,05$).

Graf 3

Průměrná plocha pod křivkou melatoninového profilu u jednotlivých skupin.



Experimentální skupiny: PN (pinealektomie, n=10), SH (sham operace, n=5), KO (kontroly, n=8).

Z výsledků vyplývá, že sham operace neovlivnila průměrnou koncentraci melatoninu. Operované skupiny PN (pinealektomie) a skupina SH (sham operace) se vzájemně vysoce významně liší: T – test SH vs PN ($P < 0,001$). Naproti tomu u pinealektomovaných zvířat došlo k výraznému snížení této hodnoty.

C Pinealektomie – v klinické praxi

Metodika:

Na Neurochirurgické klinice v ÚVN bylo do této studie postupně vybráno 7 pacientů s diagnózou pineální cysta. Pacienti, kteří měli výrazné obtíže a byli následně indikováni k resekci, tvořili skupinu operovaných, ostatní asymptomatictí pacienti byli použiti jako skupina kontrolní. Při hospitalizaci byl proveden 24 hodinový profil pro stanovení biochemických parametrů (melatonin, kortizol, glukóza). U operovaných pacientů byly tyto profilové odběry zopakovány před propuštěním do domácí péče. Více viz Májovský M. et al. 2017.

Tabulka 1

Velikost pineální cysty a melatoninová produkce.

Pohlaví	Věk	Velikost žlázy s cystou v mm ³	Operace ANO / NE	Melatonin suma pg/ml plazmy / 24 hod před operací	Melatonin suma pg/ml plazmy / 24 hod po operaci	Melatonin maximum pg/ml plazmy před operací	Melatonin maximum pg/ml plazmy po operaci
F	21	1565	NE	1164	-	154	-
F	22	925	ANO	3429	267	365	36
F	23	4475	ANO	1641	69	228	25
M	33	1041	ANO	1549	208	147	25
M	36	351	NE	581	-	60	-
F	40	717	NE	526	-	81	-
F	59	418	ANO	526	80	70	19

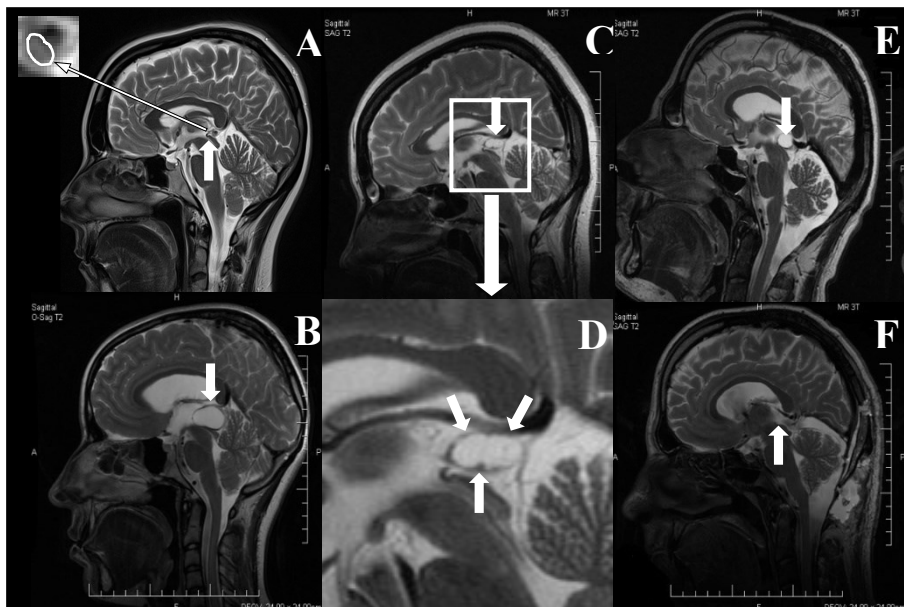
Velikost žlázy s cystou byla po proměření tří rozměrů na snímcích z MR vypočtena podle vzorce obecného elipsoidu ($\frac{4}{3} \pi abc$), kde a b c jsou poloosy rozměrů. Celková melatoninová produkce byla vypočtena jako suma získaných hodnot během 24 hodinového profilu s intervalem 2 hod. Seřazeno dle věku pacientů.

Připouštěná souhrnná chyba u vypočteného objemu pineální cysty (chyba zobrazení, měření a výpočtu) 0,2 – 2,4 % objemu. Možná chyba při stanovení hladiny melatoninu v jednotlivých časových bodech +/- 0,3 – 3,1 pg/ml (dle specifikace použitého analyzačního kitu). Statistika vzhledem k malému počtu hodnot a jejich nehomogenosti nebyla provedena.

Obrázek 6

Sagitální řezy lidským mozkem, mediánní linie, zobrazení MR 3T.

A – Zdravá gl. pinealis; B – velká, jasně ohraničená pineální cysta; C – středně velká pineální cysta s dvěma oddíly; D – detail dvouoddílové cysty; E – středně velká pineální cysta před operací; F – stejný pacient po pinealektomii – zcela odstraněná gl. pinealis.



Závěr:

Pinealectomie způsobila očekávané značné snížení produkce melatoninu. Reziduální nízké hodnoty po pinealectomii jsou pravděpodobně následkem extrapineální produkce. Denní glukózový profil se před a po operaci u jednotlivých pacientů nelišil. Kortizol byl po operaci zvýšený.

D I.c.v. aplikace látek (i.c.v.) – v experimentu

Metodiky:

Jako způsob aplikace látek do CNS používáme i.c.v. kanylaci.

K měření fyziologických odpovědí oběhového systému používáme nepřímé a přímě měření kardiovaskulárních parametrů. Nepřímé tonometrické měření provádíme pletysmograficky na ocase. Přesnější je přímé měření, které vyžaduje chirurgický zákrok - kanylaci (arteria carotis) nebo implantaci telemetrické sondy (do břišní aorty). Provádíme též ověření polohy a funkčnosti i.c.v. kanyly: V případě akutního experimentu jsou na konci měření podány i.c.v. jednorázově 2 µl 3M roztoku NaCl, což způsobí značné zvýšení krevního tlaku i srdeční frekvence. Polohu i.c.v. kanyly je možno ověřit též histologicky na kryomikrotomovém řezu tkáň mozku v oblasti zavedené kanyly. Polohu implantované i.c.v. kanyly je možno lokalizovat vstříknutím malého množství inkoustové barvy skrz zavedenou i.c.v. kanylu (na následně provedeném nativním příčném řezu mozku kadáveru jsou probarveny komory nikoli však okolní intaktní tkáň). V neposlední řadě je vlastní kontrolou polohy i.c.v. kanyly změna reakcí oběhového systému po aplikaci testované látky. Určitou kontrolou polohy a funkce cévních kanyl či telemetrické sondy je také vlastní záznam oběhových reakcí.

Podrobnější popis jednotlivých postupů viz příložené publikace: Řezáčová et al. 2019; Řezáčová et al. 2021.

Užité chirurgické techniky:

a) Intracerebroventrikulární aplikace

b) Měření krevního tlaku a dalších parametrů oběhového systému

ba) Nepřímé - Tonometrie

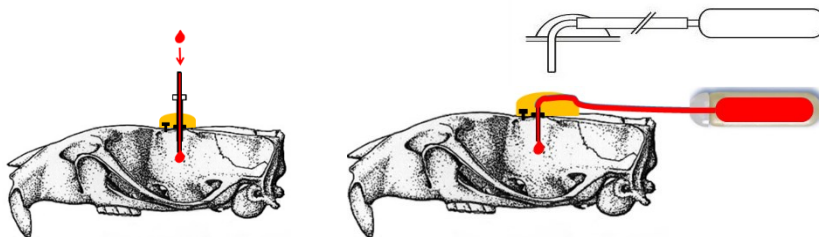
bb) Přímé

bba) Kanylace cév

bbb) Telemetrie

Obrázek 7a, b

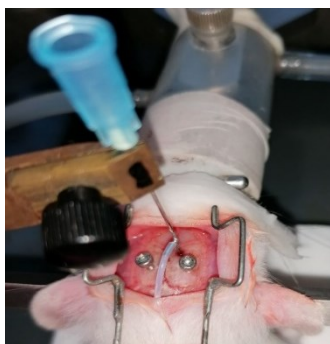
Schematické znázornění variant i.c.v. kanyly - vlevo kanyla akutní (volná, jednoduchá); vpravo i.c.v. kanyla chronická spojená s osmotickou minipumpou (nahore ve schématu), oba typy kanyl jsou k lebce ukotveni šroubkovou retencí a fixovány v samopolymerující pryskyřici Duracrol (žlutě), aplikovaná látka červeně.



obrázek lebky ex.: DOI:10.1016/0165-0270(85)90026-3Corpus ID: 36734348, upraveno Bregma, lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight George Paxinos, Charles Watson, +1 author Ann Topple Published 1985, Medicine, Biology, Journal of Neuroscience Methods

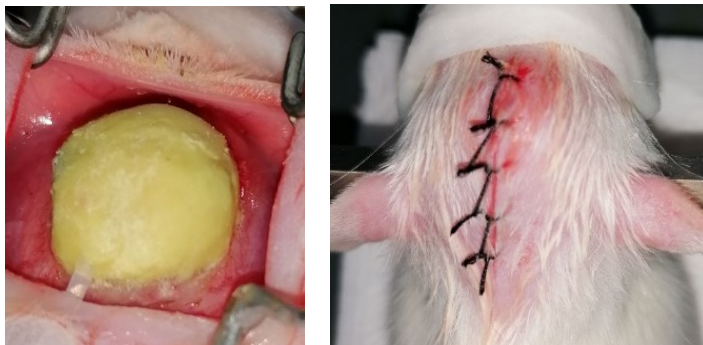
Obrázek 8a, b

Jehlový fixační trn upevněný v ramenu stereotaktického aparátu a i.c.v. kanyla nasazená do i.c.v. návrtu v lebce; i.c.v. kanyla zavedená do správné konečné hloubky.

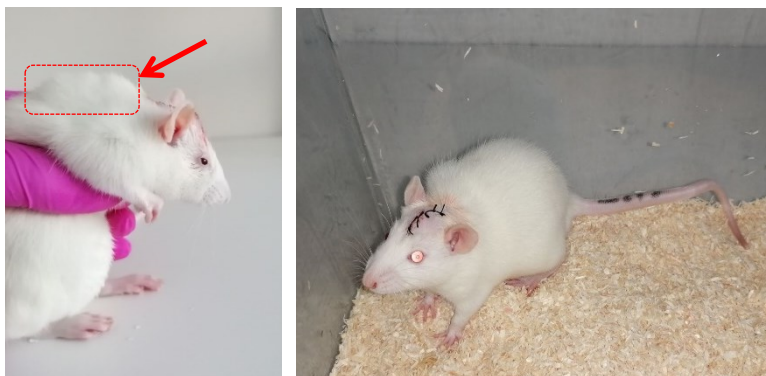


Obrázek 9a, b

Fixace i.c.v. kanyly a retenčních šroubků ve správné pozici samopolymerující pryskyřicí Duracrol a vytvoření pryskyřičné korunky; zašití operační rány v jedné kožní vrstvě jednotlivými stehy.

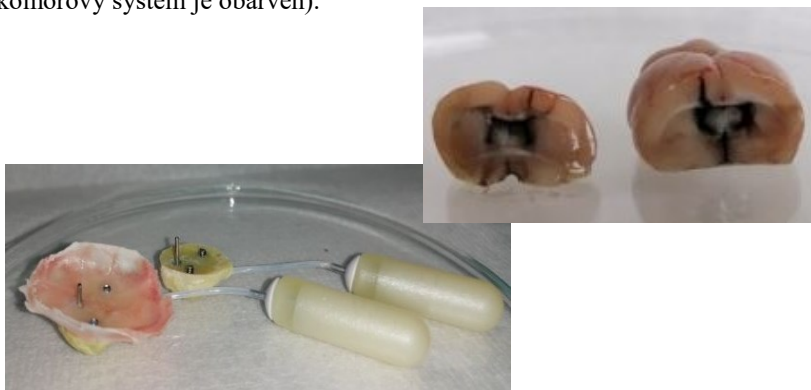
**Obrázek 10a, b**

Operované zvíře 5 minut po uvolnění ze stereotaktického aparátu (na hřbetu v podkoží jasně patrná implantovaná osmotická minipumpa označena červenou šipkou a rámečkem); totéž zvíře po 4 hodinách od operace.



Obrázek 11a, b

Post mortem vyjmutý implantát (dole i s kusem kalvy, ke kterému je připevněn fixačními šroubky). Šroubky procházejí kostí, ale nevyčnívají do dutiny lební.; Post mortem kontrola umístění a průchodnosti i.c.v. kanyly (místo vstupu kanyly naznačeno bílou šipkou). Vypreparovaný mozek je napříč v místě průchodu i.c.v. kanyly rozříznut žiletkou (pokud je kanyla dobře umístěna a je průchodná, komorový systém je obarven).



Obrázek 12a, b

Duracrolová čepička fixující polohu vodicí kanyly, vysunutí implantačního držáku z vodicí kanyly; vodicí kanyla uzavřená dočasným drátěným mandrenem.



b) Měření krevního tlaku a dalších parametrů oběhového systému

ba) Nepřímé – Tonometrie

Obrázek 13a, b

Přístroj HATTERAS užívaný v naší laboratoři; foto při tonometrickém měření tlaku krve.



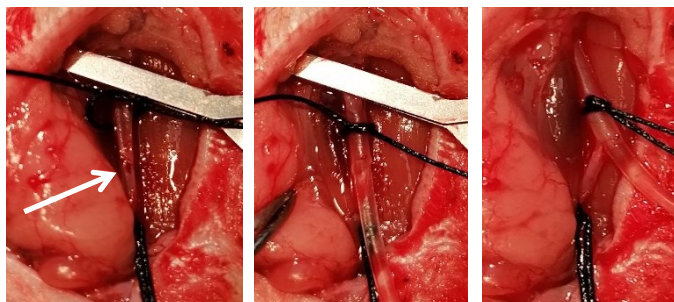
bb) Přímé

bba) Kanylace cév

Na našem oddělení při níže popsaném postupu se nejčastěji k měření parametrů oběhového systému v akutním pokusu používá kanyla umístěná do a.carotis jednostranně. K aplikaci látek kanylujeme nejčastěji v. jugularis externa.

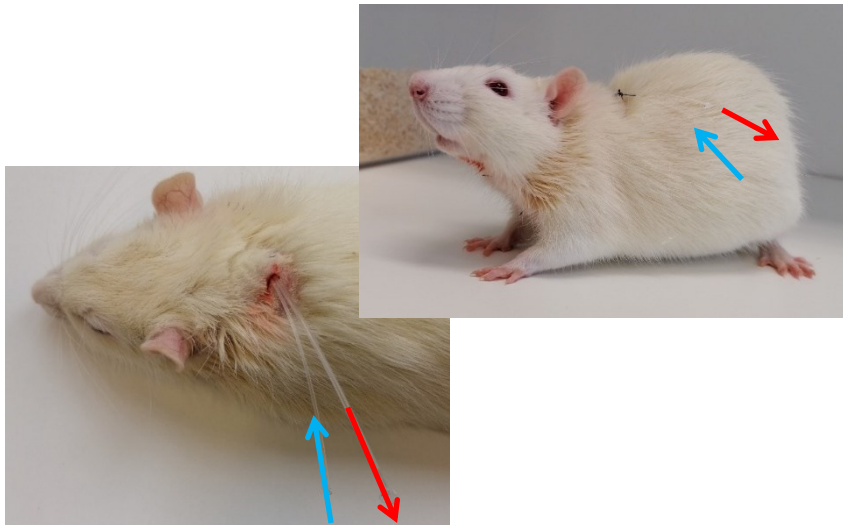
Obrázek 14a, b, c

Postup implantace karotické měřicí kanyly za pomoci cévní svorky – nastřížený otvor a.carotis (bílá šipka); zavedená kanyla; zafixovaná kanyla.

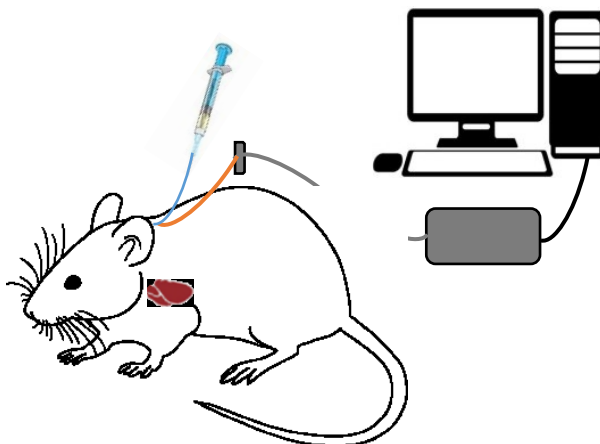


Obrázek 15a, b

Potkan s implantovanými kanylami k přímému měření krevního tlaku (arteriální karotická měřicí kanyla - označena červenou šipkou a venózní jugulární aplikační kanyla - označena modrou šipkou).

**Obrázek 16**

Vlevo schema přímého kontinuálního měření a záznamu změn krevního tlaku a pulzu u kanylovaného zvířete (modře venózní kanyla, červeně arteriální kanyla, šedě označeno detekční čidlo a převodník signálu připojený k počítači).



Obrázek 17

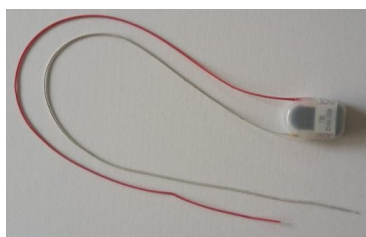
Snímek z laboratoře při kontinuálním současném měření 4 zvířat.

**bbb) Telemetrie**

Na našem oddělení při níže popsaném postupu se nejčastěji k měření parametrů oběhového systému v chronickém pokusu používá telemetrická sonda zavedená do břišní aorty nad ileofemorální bifurkaci.

Obrázek 18a, b

různé modely telemetrických sond používaných na našem oddělení sloužící k přímému měření krevního tlaku a pulzu; a/nebo kontinuálního snímání ekg.

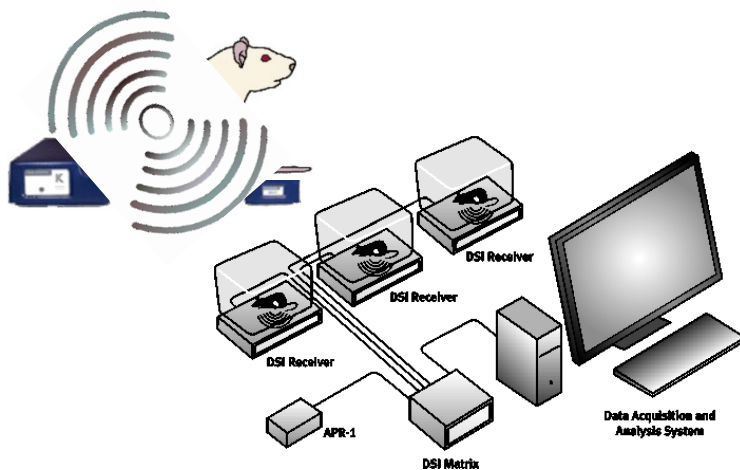


Obrázek 19

Schematicky znázorněna zavedená telemetrická sonda sloužící k detekci krevního tlaku a pulzu.

**Obrázek 20a, b**

Schematické znázornění systému přenosu signálu z telemetrické sondy do detekční podložky; schema zapojení celého systému (převzato z instruktážního materiálu Millar telemetry, upraveno).



Souhrnná diskuse

Historický vývoj poznání funkce jednotlivých biologických soustav byl v minulosti více méně odkázán na výskyt vrozených vad, které způsobí nefunkčnost systému. Vnější projevy takového defektu napovídají pravý význam systému ve funkčním stavu. S postupem poznání bylo možno takové vady uměle vytvářet a tak prověřovat, zda představy o funkci a významu systému jsou pravdivé. S dalším stupněm poznání bylo možno simulovat nejen vady ve smyslu ztráty funkce, ale nově i ve smyslu posílení funkce či alternativních možností její aktivace. Chirurgický přístup se podílí na obou směrech výzkumu, jak ve smyslu navození ztráty funkce, tak i ve smyslu jejího zesílení.

Dnes je možno vytvořit model prakticky jakékoli poruchy konkrétního genu, ale komplexita některých patologických a patofyziologických stavů stále s výhodou využívá i chirurgického modelu, který poskytuje komplexní důsledky. Navíc u většiny onemocnění a vad není ani v současné době známý genetický kontext a ve většině případů ani není porucha způsobena jednotlivými geny, nýbrž jejich společným působením. Navíc ani dnes ještě neumíme genetické poruchy léčit „opravou“ genomu.

Souhrnný závěr

Operační pinealektomie je klinicky velmi významný a stále nenahraditelný zákrok, který slouží k odstranění tumorových změn nebo jen zmírňuje příznaky u diagnózy pineální cysty a ulevuje tak pacientům v běžném životě. Jako experimentální technika je tento zákrok sice často využíván, ale dle mého osobního názoru je jeho správné provedení velmi problematické. Při tomto zvoleném způsobu pinealektomie s přerušením centrálního durálního splavu dochází zřejmě často k přidruženým změnám, které značně komplikují interpretaci získaných výsledků, jak se ukázalo zejména u skupiny sham operovaných zvířat.

Metoda intracerebroventrikulární aplikace jak v provedení akutní aplikace, tak i v podobě dlouhodobé infuze testované nebo terapeutické látky do mozkových komor je i v dnešní době velmi dobře využitelný model zvláště v biomedicínském výzkumu, omezeně také v klinice.

V experimentu je použitelná například ke studování vlivu centrálně aplikovaných látek na změny a řízení krevního tlaku. To je zvláště výhodné v kombinaci s technikami přímého měření oběhových parametrů (kanylace cév, telemetrie). Punkce mozkových komor se naopak v experimentu využívá k získání vzorku (mozkomíšního moku nebo jeho mikrodialyzátů), tak v klinice zejména ke snížení nitrolebního tlaku (např. při obstrukčním nebo traumatickém hydrocefalu).

Celá tato práce dokládá, že využití různých chirurgických postupů je stálou a dosud nenahraditelnou součástí biomedicínského výzkumu a výsledky získané v experimentech mohou dále sloužit k rozvoji poznání a pochopení provázanosti fyziologických dějů a přispívají i k hledání a rozvoji nových potenciálních terapeutik.

Příložené publikace

Řezáčová L, Vaněčková I, Hojná S, Vavřínová A, Valovič P, Rauchová H, Behuliak M, Zicha (2021) Both central sympathoexcitation and peripheral angiotensin II-dependent vasoconstriction contribute to hypertension development in immature heterozygous Ren-2 transgenic rats.

Hypertens Res. 2021 Oct 8.

doi: 10.1038/s41440-021-00775-2.

IF 3,872 (Q2)

Řezáčová L, Hojná S, Kopkan L, Rauchová H, Kadlecová M, Zicha J, Vaněčková I. (2019) Role of angiotensin II in chronic blood pressure control of heterozygous Ren-2 transgenic rats: Peripheral vasoconstriction versus central sympathoexcitation.

Biomed Pharmacother. 2019 Aug;116:108996.

doi: 10.1016/j.biopha.2019.108996.

IF 6,53 (Q1)

Martin Májovský, **Lenka Řezáčová**, Alena Sumová, Lenka Pospíšilová, David Netuka, Ondřej Bradáč, Vladimír Beneš (2017) Melatonin and cortisol secretion profile in patients with pineal cyst before and after pineal cyst resection.

Journal of Clinical Neuroscience 39 (2017) 155–163

doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.022.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2017.01.022>

IF 1,961 (Q4)

Vaněčková, I., **Řezáčová, L.**, Kuneš, J., & Zicha, J. (2016). Moderate additive effects of endothelin receptor A blockade in Ren-2 transgenic rats subjected to various types of RAS blockade. Life sciences, 159, 127-134.

IF 5,037 (Q1)

Nepřiložené publikace vztahující se k tématu

Lenka Rezacova, Jan Svoboda, Ales Stuchlik, Karel Vales (2011) Differential effects of stable elevated levels of corticotropin-releasing hormone and systemic corticosterone on various types of rat learning.

Neuroendocrinol Lett 2011; 32(1):64–76

IF 0,765 (Q4)

Stuchlik, A., **Rezacova, L.**, Vales, K., Bubenikova, V., & Kubik, S. (2004). 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, 366(2), 162-166.

IF 3,046 (Q3)

Doposud nepublikované práce

Lenka Rezacova, Vladimir Benes.

Physiology and pathophysiology of the pineal gland and melatonin: implications for pineal cyst surgery.

Rezacova L.

Physiology and pathophysiology of the pineal gland and melatonin in an animal model.