



**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce

**Neurofarmakologie prostorové navigace a  
testy koordinace a flexibility v animálních  
modelech**

**PharmDr. Iva Prokopová**

Praha, 2014

## **Doktorské studijní programy v biomedicíně**

*Univerzita Karlova v Praze  
a Akademie věd České republiky*

**Studijní obor:** Neurovědy

**Předseda oborové rady:** Prof. MUDr. Karel Šonka,  
DrSc.

**Školící pracoviště:** Oddělení neurofyziologie paměti,  
Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

**Autor:** PharmDr. Iva Prokopová

**Školitel:** Doc. RNDr. Aleš Stuchlík, PhD.

### **Oponenti:**

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: ..... v ..... hod.

kde .....

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu  
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

# Obsah

1. Abstrakt .....	4
2. Abstract .....	5
3. Úvod.....	6
4. Cíle práce .....	7
5. Metodika .....	8
6. Výsledky .....	10
7. Diskuze .....	14
8. Závěry .....	17
9. Použitá literatura .....	18
10. Seznam prací autorky.....	20

# 1. Abstrakt

Prostorová navigace, koordinace a behaviorální flexibilita patří mezi kognitivní funkce, které bývají často narušené u mnoha neuropsychiatrických onemocnění. K jejímu studiu slouží animální modely s farmakologickou či genetickou manipulací, jež lze testovat v behaviorálních úlohách. Naším prvním cílem bylo objasnit vliv interakce mezi  $\beta$ -adrenergním a  $\alpha_1$ -adrenergním či  $D_2$ -dopaminergním systémem na kognitivní funkce potkanů. V obou případech došlo k narušení prostorové navigace a koordinace zvířat již při koaplikaci subterapeutických dávek daných antagonistů. Naše poznatky mohou mít dopad i na klinickou praxi vzhledem k rozšíření daných typů látek. Další studie byla zaměřená na určení efektu MK-801 (model schizofrenie) na behaviorální flexibilitu v bludišti Kolotoč a Morrisově vodním bludišti (MWM). Bludiště Kolotoč se zdá být senzitivnější na daný deficit, došlo k narušení výkonu potkanů již od dávek 0,08 mg/kg oproti 0,10 mg/kg v MWM. Naše nejnovější práce zkoumala vliv redukované exprese Nogo-A proteinu na prostorovou navigaci a behaviorální flexibilitu potkanů. Baterie testů v bludišti Kolotoč prokázala poškození daných parametrů, v MWM nebylo pozorováno poškození pracovní paměti. Nogo-A *knock-down* potkani mohou představovat endofenotyp podobný schizofrenii.

**Klíčová slova:** prostorová navigace, behaviorální flexibilita, adrenalin, dopamin, interakce, MK-801, Nogo-A, schizofrenie

## 2. Abstract

Spatial navigation, cognitive coordination and behavioral flexibility belong amongst cognitive functions, which play a role in many neuropsychiatric disorders. Behavioral tasks have proved to be useful paradigms to test these functions in pharmacological or genetic animal models. First aim was to determine a potential interaction between  $\beta$ -adrenergic and  $\alpha_1$ -adrenergic or  $D_2$ -dopaminergic systems. Spatial navigation and coordination were impaired in both studies during co-application of subthreshold doses of drugs. Used substances belong to group of widely prescribed drugs, thus our results could be implicated in clinical practice. Another study examined an acute effect of MK-801 (animal model of schizophrenia) on behavioral flexibility in Carousel maze and the Morris water maze (MWM). Carousel maze showed higher sensitivity with impairments from 0.08 mg.kg<sup>-1</sup> compared to 0.10 mg.kg<sup>-1</sup> in MWM. The final experiment aimed at testing the effect of reduced expression of Nogo-A protein on spatial navigation and behavioral flexibility of rats. A battery of tests in the Carousel maze revealed impairment in cognitive functions, MWM showed unaffected working memory of rats. Our results support the hypothesis linking Nogo-A *knock-down* rats with neuropsychiatric symptoms and cognitive disorders.

**Key words:** spatial navigation, behavioral flexibility, adrenalin, dopamine, interaction, MK-801, Nogo-A, schizophrenia

### 3. Úvod

Prostorová navigace potkanů je modelem chování pro studium vyšších kognitivních funkcí (bdělost, pozornost, učení, paměť aj.). Jedná se o zvířecí model (Eichenbaum, 2001) či odlišnou dílčí složku lidské deklarativní paměti (Morris, 2013). Při navigaci v dynamickém prostředí se mimo jiné uplatňují kognitivní koordinace, tedy zpracování více informačních toků a posouzení jejich relevance pro řešení úlohy (Kubik and Fenton, 2005; Wesierska et al., 2005), a behaviorální flexibilita, neboli schopnost přizpůsobit se měnícím se podmínkám prostředí (Burghardt et al., 2012).

Tyto procesy jsou závislé na mnoha systémech neuroprěnašečů a jejich narušení může ústit v různá neuropsychiatrická onemocnění (Myhrer, 2003). Mezi nejdůležitější modulátory kognice náleží systém biogenních aminů (noradrenalin, dopamin) a glutamátergní systém (von Bohlen und Halbach and Dermietzel, 2006). K bližšímu studiu kognitivních funkcí lze použít animální modely s využitím manipulace se systémy neuroprěnašečů podílejících se na rozvoji konkrétní poruchy. Přibývají však také modely cílené na specifické proteiny mozku, ve snaze objasnit jejich úlohu v etiologii daného onemocnění, například Nogo-A protein a jeho vliv na neuropsychiatrická onemocnění (Schmandke and Schwab, 2014).

## **4. Cíle práce**

### **4.1 Otestovat vliv případné interakce neuropřenašечových systémů na prostorovou navigaci a koordinaci potkanů**

a) Aplikace  $\beta$ -blokátorů ovlivňuje behaviorální funkce včetně učení a paměti. U  $\alpha_1$  antagonistů tak silný efekt pozorovaný nebývá. Je možné, že kombinací  $\alpha_1$  i  $\beta$  antagonismu dojde k poškození kognitivních funkcí již při dávkách, které samy o sobě žádný pozorovatelný deficit nevykazují?

b) Je známo, že existuje interakce mezi  $D_2$  receptory a  $\alpha_1$  adrenoceptory způsobující poruchy prostorové navigace a koordinace testovaných zvířat (Stuchlik et al., 2008), lze podobnou interakci pozorovat také mezi  $D_2$  a  $\beta$  receptory?

### **4.2 Stanovit akutní efekt MK-801 na kognitivní flexibilitu ve dvou behaviorálních úlohách, srovnání**

MK-801 slouží jako farmakologický animální model schizofrenie. Jedním z jejích příznaků je také narušená behaviorální flexibilita a lokomoční změny. Pokusili jsme se stanovit dávkovou závislost těchto účinků ve dvou zavedených úlohách.

### **4.3 Určit vliv mutace genu Nogo-A na behaviorální flexibilitu, možný genetický model schizofrenie**

Tato mutace je spjatá s fenotypem schizofrenie. Projeví se poškozením prostorové navigace a behaviorální flexibilitu v baterii testů v bludišti Kolotoč či Morrisově vodním bludišti?

## 5. Metodika

### 5.1 Bludiště Kolotoč

Bludiště Kolotoč (úloha aktivního se vyhýbání místu) je tvořeno vyvýšenou kruhovou arénou, která rotuje po směru hodinových ručiček. V souřadnicovém systému místnosti je definovaný zakázaný sektor (60 stupňů), při jehož narušení je potkan potrestán mírným elektrickým šokem. Sektor je však pro zvíře neviditelný, pro správné řešení úlohy je nutné rozlišit mezi orientačními body v aréně a místnosti a vybrat relevantní souřadnicový systém pro navigaci (prostorová orientace a kognitivní koordinace). Učení typicky probíhá během 20-minutových sezení po dobu 4 dnů.

Během testování lze také využít *úlohu přeučení (reversal)*, během níž dojde ke změně pozice zakázaného sektoru o 180°. Slouží k testování behaviorální flexibility. V poslední studii byla použita speciální baterie testů s postupně narůstajícími kognitivními nároky na testovaného jedince (pasivní vyhýbání na stabilní aréně, pasivní vyhýbání ve tmě, aktivní vyhýbání ve vodě, aktivní vyhýbání, aktivní vyhýbání – *reversal*).

Hodnotí se *počet vstupů do zakázané oblasti* (schopnost řešení úlohy), *čas do prvního vstupu* (dlouhodobá paměť), *nejdelší čas mezi dvěma vstupy* (pracovní paměť), *čas strávený v zakázaném sektoru* a procedurální aspekty *celková nachozená dráha* (lokomoce), *index učení* (efektivita útekové reakce).



## 5.2 Morrisovo vodní bludiště (MWM)

MWM tvoří kruhová nádrž naplněná vodou zabarvenou tak, aby byla neprůhledná. V nádrži se nachází těsně pod vodní hladinou neviditelný ostrůvek (10cm), který slouží jako cíl pro potkana, jež je vpuštěn do vodního bludiště a snaží se z něj uniknout. Pozice ostrůvku je definovaná vzhledem k navigačním bodům v místnosti.

Hodnotíme *dráhu k nalezení ostrůvku* (pracovní či referenční paměť), *dráhu k nalezení ostrůvku* při kontrolním testu s viditelným ostrůvkem (procedurální vlivy), *preferenci cílového kvadrantu* (paměť).

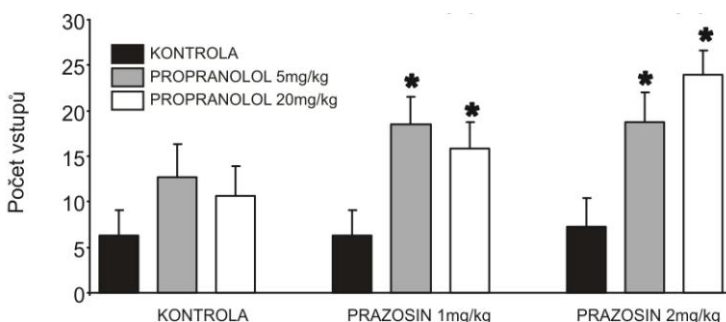
Ve třetí studii byla využita verze pro dlouhodobou paměť skládající se z 8 plaveb po 15minutách po dobu 5 dnů. Pozice ostrůvku byla neměnná v rámci jednoho dne, měnila se však místa startu. Také tato úloha byla doplněna o *reversal* testující kognitivní flexibilitu.

Ve čtvrté studii jsme využili verzi *delayed-matching-to-place*, která testuje pracovní paměť po jedné epizodě učení. Ostrůvek má každý den jiné umístění a hodnotí se *dráha k nalezení ostrůvku* během druhé plavby (intervaly mezi plavbou 1 a 2 mohou být 15 sekund, 20 minut nebo 120 minut).

## 6. Výsledky

### 6.1 Synergismus mezi $\alpha_1$ - a $\beta$ -adrenergním systémem

Během systémové koaplikace podprahových dávek prazosinu ( $\alpha_1$ -blokátor) a propranololu ( $\beta$ -blokátor) před testem došlo ke zvýšení v počtu vstupů do zakázané oblasti (Obr.1), zkrácení času do prvního vstupu a nejdelšího času mezi 2 vstupy již při kombinaci nejnižších koncentrací látek. Ke snížení motorické aktivity došlo pouze při aplikaci nejvyšších dávek antagonistů.

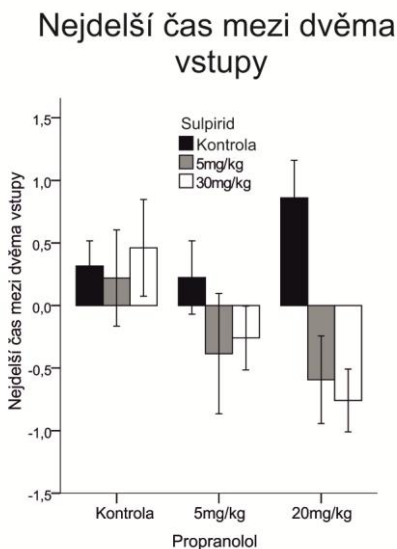


Obr.1 Počet vstupů do zakázané oblasti při koaplikaci prazosinu a propranololu. Převzato z Petrasek et al., 2010.

### 6.2 Interakce mezi $\beta$ -adrenergním a $D_2$ -dopaminergním systémem

Během systémové koaplikace podprahových dávek propranololu a sulpiridu ( $D_2$ -antagonista) před testem došlo k synergii při zhoršení v nejdelším čase mezi dvěma vstupy (Obr.2) po podání 20mg/kg propranololu s 5 i 30mg/kg sulpiridu. Byl také

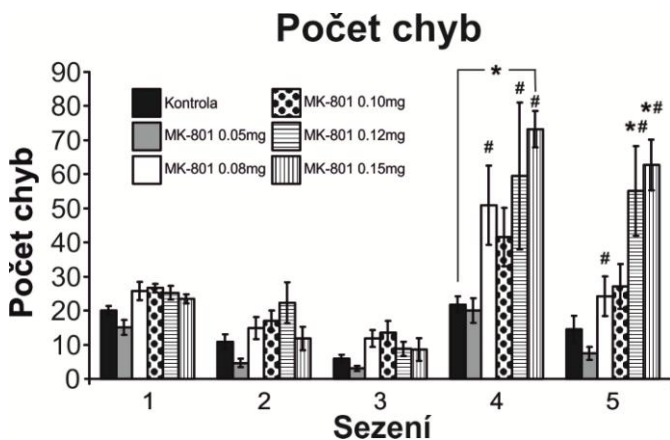
pozorován trend ke zhoršení v *počtu vstupů*. K mírnému poklesu lokomoce došlo při koaplikaci obou látek.



*Obr.2 Nejdelší čas mezi dvěma vstupy při koaplikaci propranololu a sulpiridu. Převzato z Prokopova et al., 2012.*

### 6.3 Stanovení efektu MK-801 na kognitivní flexibilitu

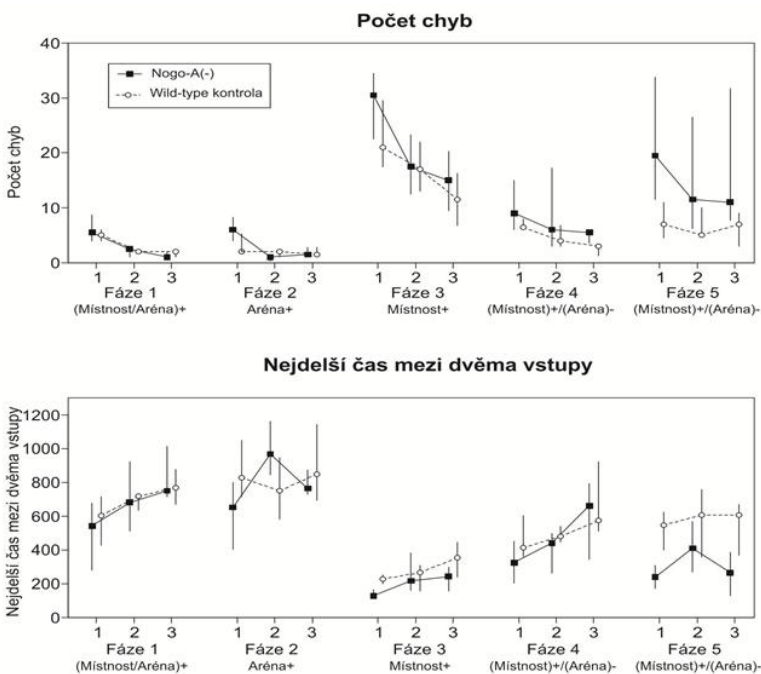
Po systémové aplikaci MK-801, nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů, došlo ke zhoršení výkonu potkanů v MWM v dávkách 0,10-0,15 mg/kg - narušení v *úloze přeučení*, snížená *preferenze cílového kvadrantu*. V bludišti Kolotoč došlo po systémové aplikaci MK-801 ke zhoršení v *počtu vstupů* (Obr. 3) a *čase stráveném v zakázaném sektoru* od dávky 0,08 mg/kg. K poškození v *nejdelším čase mezi dvěma vstupy* došlo od 0,12 mg/kg, všechny dávky zvyšovaly lokomoci (kromě 0,05 mg/kg).



Obr.3 Vliv MK-801 na počet vstupů (počet chyb) během úlohy přeučení v bludišti Kolotoč.

#### 6.4 Vliv mutace genu Nogo-A na behaviorální flexibilitu

Během testu pracovní paměti v MWM nebyl prokázán žádný signifikantní deficit u Nogo-A *knock-down* potkanů. Ve speciální baterii testů v bludišti Kolotoč bylo patrné signifikantní zhoršení v počtu vstupů a maximálním čase mezi dvěma vstupy během pozdní fáze baterie testů (nejvíce u úlohy přeučení) společně se vzrůstajícími nároky na kognitivní flexibilitu (Obr. 4).



*Obr. 4 Vliv knock-down genu Nogo-A na behaviorální flexibilitu – počet vstupů do zakázaného sektoru (počet chyb) a nejdelší čas mezi dvěma vstupy. Převzato z Petrasek et al., 2014.*

## 7. Diskuze

### 6.1 Synergismus mezi $\alpha_1$ - a $\beta$ -adrenergním systémem

Přestože se vlivem noradrenergního systému na kognitivní funkce zabývá mnoho výzkumných skupin, nemáme zatím příliš údajů o případné interakci jednotlivých neuropřenašečových systémů. Přitom jednotlivé systémy nepůsobí v mozku izolovaně. Současná aplikace  $\alpha_1$ - a  $\beta$ -antagonistů narušila prostorovou navigaci a kognitivní koordinaci zvířat v bludišti Kolotoč a to již v nejnižších podprahových dávkách. Jedním z možných vysvětlení je pravděpodobně oslabená noradrenergní stimulace v hipokampu, struktuře nezbytné pro plnění dané úlohy (Kubik et al., 2006). Noradrenergní systém má významný podíl na utváření paměti v hipokampu a její dlouhodobé potenciaci, velký vliv je přičítán hlavně  $\beta$  receptorům (Straube a Frey, 2003), jejichž funkce je v tomto případě podporována souběžnou aktivací  $\alpha$  receptorů (Ferry et al., 1999). Další strukturou, pravděpodobně zapojenou do učení při silné averzivní motivaci testovaných zvířat a zároveň závislou na adrenergní inervaci, je amygdala (Vafaei et al., 2007). Vzhledem k nenarušené motorické aktivitě zvířat se dá předpokládat čistě kognitivní deficit.

### 6.2 Interakce mezi $\beta$ -adrenergním a $D_2$ -dopaminergním systémem

V další, analogické studii se podařilo prokázat akutní efekt na lokomotorickou aktivitu a prostorové učení a paměť po podání

propranololu a sulpiridu před testy. Obě látky navíc vykazovaly synergismus v ovlivnění prostorové paměti při koaplikaci. Jako příčina deficitu se dá opět předpokládat hipokampem či amygdalou ovlivněná kognitivní porucha na úrovni synapse a receptorů. Vliv mohly mít také nespecifické efekty sulpiridu či propranololu na chování zvířat, jejich kardiovaskulární systém či vnímání šoků. Zdají se však být nepravděpodobné, neboť v našich předešlých studiích (Stuchlik et al., 2007; Stuchlik et al., 2009) i potkani po podání nejvyšších dávek propranololu a sulpiridu vykazovali normální lokomotorickou aktivitu (i přes např. hypotenzní působení betablokátoru).

### **6.3 Stanovení efektu MK-801 na kognitivní flexibilitu**

Výsledky této studie prokázaly po podání MK-801 narušení behaviorální flexibility, nikoliv však procesu učení či schopnosti osvojit si úlohu. Nedostatečná behaviorální flexibilita je považována za kognitivní symptom schizofrenie (Stefani and Moghaddam, 2005). Zvýšená lokomotorická aktivita byla pozorovaná již při podání nižších dávek, kdy ke kognitivnímu deficitu nedocházelo, zdá se tedy, že neměla hlavní vliv na výkon potkanů. Ukázalo se také, že dávky MK-801 způsobující poškození výkonu potkanů v reverzních úlohách jsou nižší než dávky ovlivňující samotné osvojení úlohy v bludišti Kolotoč (Vales et al., 2006). MK-801 zde zřejmě vykazuje preferenční senzitivitu k reverzní konfiguraci. *Úloha přeučení* v MWM se naopak zdá být méně senzitivní v porovnání s bludištěm Kolotoč, ovšem taktéž dobře využitelná.

#### **6.4 Vliv mutace genu Nogo-A na behaviorální flexibilitu**

V testu pracovní paměti v MWM nedošlo k žádnému poškození u Nogo-A *knock-down* potkanů. V baterii testů v bludišti Kolotoč, která je zaměřena na schopnost kontinuální prostorové navigace během neustále se měnících podmínek (kognitivní koordinace i flexibilita), se však jejich výkon signifikantně zhoršil. Případné nepříznivé procedurální vlivy na výkon potkanů se zdají být nepravděpodobné, neboť motorická koordinace zvířat byla neporušena, navíc byla silně posílena jejich motivace (sbírání pelet). Defekty mohou být způsobené poruchou v oblasti hipokampu, struktuře s prominentní expresí Nogo-A. Je možné, že optimální signalizace v hipokampu je závislá na nezměněné hladině Nogo-A, jejíž nepřírozené zvýšení či snížení narušuje hipokampální paměťové procesy včetně dlouhodobé potenciace. Defekty náleží do širšího komplexu endofenotypů schizofrenie popsaných již dříve u Nogo-A deficientních zvířat (Tews et al., 2013).



## 8. Závěry

### 6.1 Synergismus mezi $\alpha_1$ - a $\beta$ -adrenergním systémem

Systémová koaplikace podprahových dávek  $\alpha_1$  a  $\beta$  antagonistů adrenoceptorů narušuje prostorovou navigaci potkanů v bludišti Kolotoč. Tento náález by mohl mít význam i pro klinickou praxi, vzhledem k častému užívání obou typů látek u mnoha polymorbidních pacientů.

### 6.2 Interakce mezi $\beta$ -adrenergním a $D_2$ - dopaminergním systémem

Současná aplikace podprahových dávek antagonisty  $D_2$  receptorů a  $\beta$ -blokátoru narušuje prostorovou navigaci potkanů v bludišti Kolotoč. Také sulpirid a lipofilní betablokátory patří mezi široce užívaná léčiva, proto mohou mít výsledky klinickou implikaci.

### 6.3 Stanovení efektu MK-801 na kognitivní flexibilitu

MK-801 narušuje kognitivní flexibilitu potkanů v dávce 0,10 mg/kg v MWM a 0,08 mg/kg v bludišti Kolotoč (senzitivnější úloha). Obě úlohy lze využít například pro testování nových molekul s antipsychotickým či prokognitivním účinkem.

### 6.4 Vliv mutace genu Nogo-A na behaviorální flexibilitu

Deficience Nogo-A proteinu narušuje kognitivní flexibilitu v bludišti Kolotoč, ne však prostorovou paměť v MWM. Nogo-A *knock-down* potkani navíc mohou představovat model kognitivních příznaků schizofrenie.

## 9. Použitá literatura

1. von Bohlen und Halbach O and Dermietzel, R. Neurotransmitters and Neuromodulators. In: Handbook of Receptors and Biological Effects, 2nd Ed, 2006 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, s. 123-132
2. Burghardt NS, Park EH, Hen R, Fenton AA. Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus*, 2012, 22, s. 1795-1808
3. Eichenbaum H. The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res*, 2001, 127, s. 199-207
4. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of alpha1-adrenoceptors in thebasolateral amygdala in modulation of memory storage. *Eur J Pharmacol*, 1999, 372, s. 9-16
5. Kubik S and Fenton AA. Behavioral evidence that segregation and representation are dissociable hippocampal functions. *J Neurosci*, 2005, 25, s. 9205-9212
6. Kubik S, Stuchlik A, Fenton AA. Evidence for hippocampal role in place avoidance other than merely memory storage. *Physiol Res*, 2006, 55 (4), s. 445-4526.
7. Morris R. *Neurobiology of Learning and Memory*. PFAFF DW (ed), *Neuroscience in the 21st Century*, 2013, Springer, New York
8. Myhrer T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 2003, 41, s. 268–287
9. Schmandke A and Schwab ME. Nogo-A: Multiple Roles in CNS Development, Maintenance, and Disease. *Neuroscientist*, 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]
10. Stefani MR and Moghaddam B. Transient N-methyl-D-aspartate receptor blockade in early development causes lasting cognitive deficits relevant to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2005, 57, s. 433–436

11. Straube T and Frey JU. Involvement of beta-adrenergic receptors in protein synthesis dependent late long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of freelymoving rats: the critical role of the LTP induction strength. *Neuroscience*, 2003, 119, s. 473–479
12. Stuchlik A, Rehakova L, Rambousek L, Svoboda J, Vales K. Manipulation of D2 receptors with quinpirole and sulpiride affects locomotor activity before spatial behavior of rats in an active place avoidance task. *Neurosci Res*, 2007, 58, s. 233–239
13. Stuchlik A, Petrasek T, Vales K. Dopamine D2 receptors and alpha1-adrenoceptors synergistically modulate locomotion and behavior of rats in a place avoidance task. *Behav Brain Res*, 2008, 189, s. 139-144
14. Stuchlik A, Petrasek T, Vales K. A dose-response study of the effects of pretest administration of beta-adrenergic receptor antagonist propranolol on the learning of active place avoidance, a spatial cognition task, in rats. *Behav Brain Res*, 2009, 200, s.144–149
15. Tews B, Schönig K, Arzt ME, Clementi S, Rioult-Pedotti MS, Zemmar A, Berger S, Schneider M, Weinmann O, Kasper H, Schwab ME, Bartsch D. Synthetic miRNAMediated downregulation of Nogo-A in transgenic rats reveals its role as regulator of plasticity, learning and memory. *PNAS*, 2013, 110, s. 6583-6588
16. Vafaei AA, Jezek K, Bures J, Fenton AA, Rashidy-Pour A. Post-training reversible inactivation of the rat's basolateral amygdala interferes with hippocampus-dependent place avoidance memory in a time-dependent manner. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 88, s. 87-93
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(4), s. 383-388
18. Wesierska M, Dockery C, Fenton AA. Beyond memory, navigation, and inhibition: behavioral evidence for hippocampus-dependent cognitive coordination in the rat. *J Neurosci*, 2005, 25, s. 2413-2419

## 10. Seznam prací autorky

### I. Publikace, které jsou podkladem disertace

#### a) s impact faktorem

Petrasek T, Doulames V, **Prokopova I**, Vales K, Stuchlik A. Combined administration of alpha1-adrenoceptor antagonist prazosin and beta blocker propranolol impairs spatial avoidance learning on a dry arena. *Behav Brain Res*, 2010, 208(2), s. 402-407, IF=3,393

**Prokopova I**, Bahník S, Doulames V, Vales K, Petrasek T, Svoboda J, Stuchlik A. Synergistic effects of dopamine D2-like receptor antagonist sulpiride and  $\beta$ -blocker propranolol on learning in the carousel maze, a dry-land spatial navigation task. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 102(1), s. 151-156, IF=2,532

Lobelova V, Entlerova M, Svojanovska B, Hatalova H, **Prokopova I**, Petrasek T, Vales K, Kubik S, Fajnerova I, Stuchlik A. Two learning tasks provide evidence for disrupted behavioural flexibility in an animal model of schizophrenia like behaviour induced by acute MK 801: a dose-response study. *Behav Brain Res*, 2013, 246, s. 55-62, IF=3,327

Petrasek T, **Prokopova I**, Bahník S, Schonig K, Berger S, Vales K, Tews B, Schwab ME, Bartsch D, Stuchlik A. Nogo-A downregulation impairs place avoidance in the Carousel maze but not spatial memory in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 107, s. 42-49, IF=3,327

### II. Publikace bez přímého vztahu k disertaci

#### a) s impact faktorem

Rulcova A, **Prokopova I**, Krausova L, Bitman M, Vrzal R, Dvorak Z, Blahos J, Pavek P. Stereoselective interactions of warfarin enantiomers with the pregnane X nuclear receptor in gene regulation of major drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(12), s. 2708-2717, IF=5,439

Stuchlik A, Petrsek T, **Prokopova I**, Holubova K, Hatalova H, Vales K, Kubik S, Dockery C, Wesierska M. Place avoidance tasks as tools in the behavioral neuroscience of learning and memory. *Physiol Res*, 2013, 62 (Suppl 1), S1-S19, IF=1,531

Petrsek T, **Prokopova I**, Sladek M, Weissova K, Vojtechova I, Bahnik S, Zemanova A, Schönig K, Berger S, Tews B, Bartsch D, Schwab ME, Sumova A, Stuchlik A. Nogo-A-deficient Transgenic Rats Show Deficits in Higher Cognitive Functions, Decreased Anxiety, and Altered Circadian Activity Patterns. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8 (90), s. 1-15, IF=4,758

**b) bez impact faktoru**

**Prokopová I.** Noradrenaline and behavior. *Cesk Fysiol*, 2010, 59(2), s. 51-58