

## Autoreferat

**1. Imię i nazwisko:** Jolanta Orzeł-Gryglewska

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

12.02.1981 - Dyplom ukończenia studiów wyższych magisterskich na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku na kierunku „Biologia” w zakresie biologii ogólnej – praca pt. *„Transformacja czasu pobudzenia w efekcie desynchronizacji EEG wywołanym kompleksowymi bodźcami świetlnymi”*

Promotor - doc. dr med. Juliusz Tokarski

25.09.1998 - Dyplom doktora nauk biologicznych w zakresie biologii, nadany uchwałą Rady Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku – praca pt. *„Zmiany elektroencefalograficzne po uszkodzeniach bocznego podwzgórza u szczura”*.

Promotor - dr hab. Weronika Trojnar, prof. UG

**3. Informacje o dotychczasowym przebiegu pracy zawodowej**

1.02.1981 - 30.09.1982 – Specjalista biolog. Zakład Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Gdański w Gdańsku

1.10.1982 - 15.10.1998 – Asystent. Katedra Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi (od 1985 - Wydział Biologii, Geografii i Oceanologii), Uniwersytet Gdański w Gdańsku (w okresie od 6.11.1984 do 17.02.1990 oraz od 9.05.1991 do 11.09.1991 urlop macierzyński i wychowawczy)

16.10.1998 - 30.09.2010 – Adiunkt. Katedra Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii, Geografii i Oceanologii, Uniwersytet Gdański w Gdańsku (w okresie od 23.08.1999 do 27.12.1999 - urlop macierzyński)

1.10.2010 - obecnie – Starszy specjalista. Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański w Gdańsku, ul. Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk.

**4. Osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16, ust 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):****A) Tytuł osiągnięcia naukowego:**

Cykl publikacji na temat: Rola brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia w systemie indukcji hipokampalnego rytmu theta

**B) Prace oryginalne stanowiące podstawę osiągnięcia:**

- [1]. Orzeł-Gryglewska\* J., Jurkowlaniec E., Trojnar W. Microinjection of procaine and electrolytic lesion in the ventral tegmental area suppressed hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats. *Brain Res. Bull.*, 2006, 68, 295-309. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.08.026  
IF - 1,684; pkt MNiSW - 20
- [2]. Orzeł-Gryglewska\* J., Kuśmierczak M., Jurkowlaniec E. Involvement of GABAergic transmission in the midbrain ventral tegmental area in the regulation of hippocampal theta rhythm. *Brain Res. Bull.*, 2010, 83, 310-320. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.09.006  
IF - 2,498; pkt MNiSW - 20
- [3]. Orzeł-Gryglewska\* J., Kuśmierczak M., Majkutewicz I., Jurkowlaniec E. Induction of hippocampal theta rhythm by electrical stimulation of the ventral tegmental area and its loss after septum inactivation. *Brain Res.*, 2012, 1436, 51-67. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.003  
IF - 2,879; pkt MNiSW - 25
- [4]. Orzeł-Gryglewska\* J., Kuśmierczak M., Matulewicz P., Jurkowlaniec E. Dopaminergic transmission in the midbrain ventral tegmental area in the induction of hippocampal theta rhythm. *Brain Res.*, 2013, 1510, 63-77. doi: 10.1016/j.brainres.2013.03.021  
IF - 2,828; pkt MNiSW - 25
- [5]. Orzeł-Gryglewska\* J., Matulewicz P., Jurkowlaniec E. Theta activity in local field potential of the ventral tegmental area in sleeping and waking rats. *Behav. Brain Res.*, 2014, 265, 84-92. doi: 10.1016/j.bbr.2014.02.023  
IF - 3,391; pkt MNiSW - 30
- [6]. Matulewicz P., Orzeł-Gryglewska\* J., Kuśmierczak M., Jurkowlaniec E., NMDA-glutamatergic activation of the ventral tegmental area induced hippocampal theta rhythm in anesthetized rat. *Brain Res. Bull.*, 2014, 107, 43-53. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.06.001  
IF - 2,974; pkt MNiSW - 20

\* - autor korespondujący

**Sumaryczny Impact Factor wymienionych publikacji - 16,254.**

Wartości IF podano zgodnie z rokiem opublikowania

**Sumaryczna liczba punktów MNiSW wymienionych publikacji - 140.**

Punktację MNiSW podano zgodnie z aktualną listą czasopism punktowanych (z 2014 roku).

Opis indywidualnego wkładu habilitantki w powstanie każdej z wieloautorskich publikacji znajduje się w załączniku nr 3 (Wykaz opublikowanych prac naukowych). Oświadczenia wszystkich współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych prac, znajdują się w załączniku nr 5.

### **C) omówienie celu naukowego oraz wyników zawartych w pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

#### **Wprowadzenie**

Hipokampalny rytm theta jest regularnym, prawie sinusoidalnym sygnałem elektrycznym mózgu rejestrowanym w niektórych stanach behawioralnych. Szczególnie stabilny rytm theta, którego amplituda sięga 1 mV, uzyskuje się z elektrod głębinowych w zapisach pochodzących od gryzoni lub kotów. Częstotliwość tego sygnału waha się w przedziale 3-12 Hz (Vanderwolf i wsp., 1975), w zależności od poziomu czujności i gatunku zwierzęcia. W zapisie elektroencefalograficznym człowieka falami theta określa się zmiany elektryczne o częstotliwości 4-7,5 Hz, stąd dla sygnału o szerszym zakresie częstotliwości pochodzącego od zwierząt zaproponowano nazwę: rytmiczna, wolna aktywność (rhythmic slow activity, RSA), która jednak dotąd w sposób znaczący nie zastąpiła stosowanego powszechnie określenia „rytm theta”. Wystąpienie rytmu theta w sygnale z hipokampa jest związane z określonym podłożem neurotransmiterowym (Bland, 1986; Gemma i wsp., 1999) oraz szczególnym rodzajem behawioru zwierzęcia. Odpowiednio do tego wyróżnione zostały dwa typy rytmu theta: typ I, występujący podczas eksploracyjnej aktywności ruchowej (prawdopodobnie serotonergiczny) oraz typ II (cholinergiczny) pojawiający się w okresach znieruchomienia ze wzmożoną uwagą oraz podczas epizodów snu paradoksalnego (REM) (Kramis i wsp., 1975). U szczurów w płytkiej narkozie uretanowej rytm theta występuje okresowo spontanicznie, a przy głębszym poziomie narkozy można go indukować stymulacją sensoryczną, taką jak ucisk nasady ogona lub pocieranie futra na grzbiecie zwierzęcia. Uważa się, że rytm theta pełni kluczową rolę w formowaniu śladu pamięciowego podczas zjawiska długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (Lynch, 2004), stwierdzono także jego związek z mechanizmami nauki orientacji i pamięci przestrzennej u zwierząt i ludzi (Cornwell i wsp., 2008, 2012; Kaplan i wsp., 2012; Lega i wsp., 2012; Sammer i wsp., 2007; Watrous i wsp., 2011; White i wsp., 2012). Związek rytmu theta z powyższymi procesami poznawczymi w czuwaniu, a także jego występowanie podczas stanu nieświadomości jakie ma miejsce podczas snu REM czyni ten rytm jednym z najbardziej interesujących przejawów elektrycznej czynności mózgu.

Struktury pnia mózgu uczestniczące w indukcji i regulacji rytmu theta tworzą „układ synchronizacji rytmu theta” (Bland i Oddie, 1998; Vertes, 1981, 1982; Vertes i Kocsis, 1997; Vertes i wsp., 2004). Powszechnie uznaje się, że rozpoczyna się on w jądrach siatkowatych pnia mózgu, takich jak jądro przednie mostu (Nunez i wsp., 1991; Vertes, 1981; Vertes i wsp., 1993) i jądro konarowo-mostowe nakrywki (Kinney i wsp., 1998; Nowacka i wsp., 2002; Vertes i wsp., 1993). Ośrodki te aktywują pewne okolice podwzgórza: przyśrodkowe i boczne ciała suteczkowate (Alonso i Llinas, 1992; Kocsis i Vertes, 1994; Llinas i Alonso, 1992), jądro nadsuteczkowate (Kirk i McNaughton, 1993; Kirk i wsp., 1996; Pan i McNaughton,

2002) oraz okolicę tylnego podwzgórza (Bland i Oddie, 1998; Kirk, 1998; Kirk i wsp., 1996). Dalszy tor pobudzenia biegnie do przegrody przyśrodkowej przodomózgowia, która stanowi węzłowy punkt w przebiegu tych projekcji do hipokampa.

Do systemu struktur regulujących rytm theta zaliczyć można również okolice grzbietowo-przyśrodkowego podwzgórza (Woodnorth i wsp., 2003), jądra szwu (Nitz i McNaughton, 1999; Vanderwolf i Baker, 1986), pęczek tyłozgięty (Valjakka i wsp., 1998), jądro Guddena (Bassant i Poindessous-Jazat, 2001; Kocsis i wsp., 2001), jądro niepewne (Nunez i wsp., 2006) oraz uzdeczkę (Aizawa i wsp., 2013). Szereg przesłanek wskazywał, że w regulacji rytmu theta może także uczestniczyć brzuszne pole nakrywkowe śródmózgowia (ventral tegmental area, VTA). VTA oraz jego wstępujące projekcje mezolimbiczne mają bezpośredni związek z mechanizmami emocyjnymi i motywacyjnymi jak również z aktywacją motoryczną, które mogą być nakierowane na zdobycie nagrody. Ponadto VTA posiada połączenia z przegrodą i hipokampem (Oades i Halliday, 1987) oraz bierze udział w reakcjach, podczas których pojawia się aktywność theta (np. eksploracja otoczenia) i które łatwo wywołać poprzez stymulację elektryczną VTA (Trojnar i Klejbor, 1999). Stwierdzono także, że chemiczne (6-OHDA) lezje neuronów dopaminergicznych (DA) w VTA powodują zmiany parametrów rytmu theta w śnie i czuwaniu u swobodnie poruszających się szczurów (Jurkowlanec i wsp., 2003; Sei i wsp., 1999).

#### **Celem podjętych przeze mnie badań było:**

- wykazanie udziału VTA w systemie indukcji rytmu theta;
- określenie dróg biorących udział w aktywacji hipokampa z poziomu VTA;
- określenie znaczenia głównych układów neurotransmiterowych VTA w kontekście regulacji rytmu theta.

W badaniach posługiwałam się standardowym eksperymentalnym modelem rytmu theta indukowanego sensorycznie (poprzez ucisk nasady ogona) u szczura pozostającego w narkozie uretanowej. W takich warunkach mamy do czynienia tylko z cholinergicznym typem II rytmu theta (charakterystycznym dla snu REM i znieruchomienia z podwyższoną czujnością), a ze względu na zastosowanie narkozy najwyższa moc tego rytmu występuje w zakresie 3-6 Hz.

W pierwszym etapie badań (praca nr 1) podjęłam próbę udowodnienia udziału VTA w powstawaniu rytmu theta indukowanego uciskiem ogona. W tym celu, po uzyskaniu u uspionego zwierzęcia stabilnego efektu pojawiania się rytmu theta (1-minutowe stymulacje w odstępach 10-minutowych), wykonałam lokalne mikroiniekcje prokainy blokując przekaznictwo nerwowe w obszarze VTA. Wskutek tej blokady wywołanie rytmu theta stało się niemożliwe w okresie działania prokainy (ok. 20 minut). W drugiej serii badań uszkadzałam VTA za pomocą lezji elektrolitycznych. W pierwszej godzinie po lezji VTA po stronie ipsilateralnej sygnał był znacznie zdesynchronizowany i charakteryzował się niską mocą, zwłaszcza w pasmie 3-6 Hz. Stymulacja sensoryczna indukowała theta jedynie w hipokampie kontralateralnym do uszkodzenia, moc sygnału w pasmie 3-6 Hz była jednak istotnie zmniejszona. W 5. dniu po lezji możliwość indukcji rytmu theta poprawiła się nieco, jednak analiza jego mocy wykazała, że pochodzi ona od wielu częstotliwości całego pasma theta i żadna z tych częstotliwości znacząco nie dominuje w zapisie. Otrzymane wyniki

wskazują, że VTA jest istotną strukturą w systemie synchronizacji rytmu theta, a jej czasowe wyłączenie (iniekcje prokainy) lub uszkodzenie uniemożliwia lub utrudnia indukcję rytmu theta w hipokampie.

VTA zawiera projekcyjne, mezolimbiczne i mezkortykalne neurony DA (ok. 70%), które należą do grupy komórek A10 według klasyfikacji Dahlstroma i Fuxe (1964). Druga, znaczna grupa komórek VTA to neurony GABA-ergiczne (ok. 25%), których część wysyła projekcje do jądra półleżącego i kory przedczołowej. Przeważającą część tej populacji stanowią jednak interneurony, działające jako wewnętrzny toniczny mechanizm hamujący aktywność komórek DA (Oades i Halliday, 1987). Innym źródłem GABA w VTA są projekcje z jądra półleżącego i brzuszego prądkowia, kończące się przede wszystkim na neuronach dopaminowych (Bayer i Pickel, 1991). Neurony DA poprzez swoją zdolność do somatodendrytycznego wydzielania DA (Adell i Artigas, 2004; Kalivas, 1993) oraz posiadane receptory D2 mają również możliwość autohamowania, dzięki któremu mogą ograniczać swoją nadmierną aktywność.

W drugim etapie badań (praca nr 2 i 4) sprawdzałam działanie wewnętrznych mikrokręgów neuronalnych VTA w zjawisku indukcji theta. Neurony dopaminowe w VTA są hamowane przez wpływy zstępujące i toniczną aktywność interneuronów GABA-ergicznych. Podjęłam próbę zniesienia tego hamowania przez mikroiniekcje antagonistów receptorów GABA do VTA. Podanie bikukuliny (blokera receptorów GABA<sub>A</sub>) skutkowało natychmiastowym pojawieniem się synchronicznego, wysokoamplitudowego rytmu theta, którego epizod trwał nieprzerwanie ok. 30-40 minut. W efekcie iniekcji faklofenu (blokera receptorów GABA<sub>B</sub>) po ok. 18-minutowej latencji pojawiały się ciągi epizodów theta występujące naprzemiennie z krótkimi epizodami mniej synchronicznego sygnału hipokampalnego. Stan ten trwał ok. 30 minut. Natomiast lokalna mikroiniekcja muscimolu (agonisty receptorów GABA) skutkowała stopniowym zmniejszaniem mocy maksymalnej w pasmie theta podczas stymulacji sensorycznej, tak iż po godzinie od iniekcji podczas ucisku ogona rejestrowano większą moc fal delta niż theta. Otrzymane wyniki wskazują na udział wewnętrznego układu GABA-ergicznego VTA, a zwłaszcza receptorów GABA<sub>A</sub>-ergicznych w regulacji rytmu theta.

Nadmierna aktywność neuronów dopaminergicznych zwiększa nie tylko uwalnianie dopaminy na zakończeniach aksonów, ale również wydzielanie somatodendrytyczne dopaminy. To z kolei prowadzi do aktywacji autoreceptorów D2 na komórkach dopaminowych i w ten sposób ogranicza pobudzenie tych neuronów. W kolejnej serii doświadczeń zastosowałam lokalne iniekcje cis-flupentiksolu (blokera receptorów D2). Okazało się, że przy odpowiednio dobranej dawce flupentiksolu po 7 minutowej latencji pojawiały się ciągi epizodów rytmu theta występujące naprzemiennie z krótkimi epizodami mniej synchronicznego sygnału hipokampalnego. Stan ten trwał ok. 50 minut. Lokalne iniekcje amfetaminy, która zwiększa uwalnianie dopaminy w okolicach docelowych projekcji VTA (Sulzer i wsp., 2005) skutkowały podobnym efektem: po 10 minutach od iniekcji pojawiały się epizody rytmu theta przerywane krótkimi epizodami mniej synchronicznego sygnału hipokampalnego. Stan ten trwał ok. 35 minut. Poszczególne epizody theta były średnio ponad połowę krótsze od epizodów theta indukowanych mikroiniekcją flupentiksolu, ale w porównaniu z efektem flupentiksolu zdecydowanie krótsze były też epizody

desynchronizacji sygnału EEG. Podsumowując wyniki uzyskane w 2. etapie badań można wnioskować, że nasilenie transmisji dopaminergicznej w VTA, wynikające czy to z bezpośredniego działania na neurony dopaminergiczne, czy wywołane ograniczeniem hamującego wpływu transmisji GABA-ergicznej, skutkuje indukcją rytmu theta w hipokampie.

W następnym etapie badań (praca nr 3) skupiłam się na próbie określenia dróg biorących udział w aktywacji hipokampalnego rytmu theta z poziomu VTA. Impulsy nerwowe powstające w VTA mogą być przekazywane do hipokampa dwiema drogami: bezpośrednio (grzbietowo, poprzez sklepienie i obręcz lub brzusznie, przez korę śródwęchową), oraz za pośrednictwem połączeń w przyśrodkowej i bocznej przegrodzie przodomózgowia (Gasbarri i wsp., 1997; Oades i Halliday, 1987; Scatton i wsp., 1980; Verney i wsp., 1985). W celu uzyskania rytmu theta zastosowałam aktywację elektryczną, wprowadzając elektrodę stymulującą do VTA. Do przegrody przodomózgowia podałam prokainę, blokującą przewodnictwo nerwowe. Założyłam, że jeśli szlak indukcji rytmu theta prowadzi bezpośrednio z VTA do hipokampa, to blokada przegrody nie wpłynie na pojawienie się theta indukowanego stymulacją VTA. W efekcie doprzegrodowej iniekcji prokainy wywołanie rytmu theta z poziomu VTA stało się niemożliwe w okresie działania tego środka (ok. 20 minut), co wskazuje na konieczne pośrednictwo przegrody w indukcji hipokampalnego theta z poziomu VTA.

Struktury aktywowane podczas pojawienia się rytmu theta w hipokampie wskutek stymulacji VTA próbowałam również określić za pomocą metod immunohistochemicznych. Analiza ekspresji białka Fos w skrawkach mózgowych stymulowanych szczurów wykazała pewien wzrost aktywności c-fos w typowych strukturach związanych z indukcją rytmu theta (podwzgórze, przyśrodkowa i boczna przegroda, pęczek przekątny Broca, zakręt zębaty i warstwy CA1-CA3 hipokampa). Nie były to jednak zmiany istotne statystycznie, być może z powodu ogólnie obniżonej aktywacji ośrodkowej związanej z narkozą. Jest też możliwe, że aktywność Fos nie jest związana z samą zmianą sygnału elektrycznego, ponieważ w grupie kontrolnej po stymulacji warstwy niepewnej nastąpił ok. 200% wzrost aktywności Fos w hipokampie, a pomimo tego rozkład mocy w sygnale z hipokampa nie uległ żadnej zmianie. Otrzymane wyniki (opisane w pracy 3) wskazują na to, że VTA uczestniczy w indukcji rytmu theta poprzez projekcje włączające się do głównego szlaku wstępującego systemu regulacji theta z przegrodą jako węzłowym punktem pomiędzy pniem mózgu a hipokampem.

Opisane w poprzednich pracach eksperymenty wykonywane były na modelu zwierząt w narkozie – następne badania (praca nr 5) przeprowadziłam na swobodnie poruszających się szczurach, u których rytm theta występuje zarówno w trakcie aktywnego czuwania, jak i w śnie REM. Celem tych doświadczeń było dokonanie oceny widma mocy połowego potencjału VTA podczas występowania rytmu theta w hipokampie oraz znalezienie czasowych korelacji pomiędzy maksymalną mocą elektrycznych sygnałów z VTA i z hipokampa. Z okresów ruchów dowolnych w czuwaniu i epizodów snu paradoksalnego, które związane są z występowaniem rytmu theta, pobrałam próbki sygnałów z VTA i hipokampa, a następnie poddałam je analizie widma mocy. Okazało się, że dominująca moc obu sygnałów znajdowała się w pasmie theta, częstotliwość odpowiadająca mocy maksymalnej sygnału była znacznie skorelowana między tymi ośrodkami, a także zachodziła korelacja wzajemna ich sygnałów w pasmie theta. Sygnał z VTA o 10 ms wyprzedzał sygnał hipokampalny.

Szczególnie wysoka korelacja występowała w pasmie 6-9 Hz, była ona również wyższa dla rytmu theta pochodzącego ze snu REM, niż dla theta pochodzącego z okresów eksploracji otoczenia. Otrzymane wyniki wskazują na ścisłą zależność sygnałów elektrycznych w pasmie theta z obu struktur (VTA i hipokampa) podczas eksploracji i snu paradoksalnego i są kolejnym potwierdzeniem przynależności VTA do systemu struktur regulujących rytm theta.

W podjętych przeze mnie badaniach konieczna była również ocena efektów wpływów glutaminergicznych w VTA w kontekście zmian sygnału hipokampalnego. Do VTA dochodzą projekcje ze struktur mózgu związanych z regulacją rytmu theta (uzdeczka, jądro przednie mostu, jądro konarowo-mostowe, jądro boczno-grzbietowe nakrywki, jądra szwu), w znacznej części wykorzystujące mediację glutaminergiczną (Geisler i wsp., 2007; Geisler i Wise, 2008; Kalivas, 1993). Neurony glutaminergiczne mogą być więc źródłem aktywacji przekazywanej poprzez VTA do hipokampa. W ostatnim etapie badań (praca nr 6) podjęłam próbę określenia roli receptorów glutaminergicznych w VTA dla indukcji rytmu theta. Lokalne iniekcje kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA, specyficznego agonisty receptora glutaminergicznego) do VTA, wykonane u szczurów w narkozie uretanowej, indukowały długotrwałe (ok. 30 minut) epizody rytmu theta pojawiające się po 12 minutach latencji. Blokada receptora NMDA w VTA poprzez mikroiniekcję antagonisty (MK-801) skutkowałą niemożnością wywołania theta za pomocą stymulacji sensorycznej w okresie 30 minut po iniekcji, a przez następne 20 minut stymulacja taka indukowała rytm theta dopiero po kilkunastosekundowej latencji. Otrzymane wyniki wskazują, że glutaminergiczne ośrodki pnia mózgu zaangażowane w indukcję theta mogą realizować ten wpływ także przez połączenia z VTA, które z kolei pobudza dopaminergicznie neurony przegrody przodomózgowia, a w efekcie tej aktywacji zostaje wyzwolony hipokampalny rytm theta.

**Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników można sformułować następujące wnioski:**

- VTA należy do systemu struktur regulujących hipokampalny rytm theta
- VTA moduluje rytm theta przez dopaminergiczne projekcje do przegrody przodomózgowia, a nie poprzez bezpośrednie połączenia z hipokampem;
- VTA, podobnie jak jądro nadsuteczkwate lub okolice tylnego podwzgórza, może być przejściowym ogniwem pomiędzy siatkowatymi jądrami mostu a przegrodą przodomózgowia we wstępującej drodze aktywacji hipokampalnego rytmu theta;
- w VTA może zachodzić łączenie zachowań motywacyjnych zwierzęcia z indukcją hipokampalnego rytmu theta, który związany jest z ośrodkowymi mechanizmami poznawczymi i pamięciowymi.

Przedstawione rezultaty badań pozwoliły na wyjaśnienie funkcjonowania ośrodkowych kręgów neuronalnych brzuszego pola nakrywkowego związanych z transmitterową „grą” w obrębie tej struktury (wzajemnym oddziaływaniem systemów pobudzających i hamujących z dopaminergicznymi neuronami VTA) w modulowaniu czynności elektrycznej hipokampa oraz poszerzają wiedzę o wstępującym systemie aktywacji hipokampalnego rytmu theta.

**Piśmiennictwo:**

- Adell A, Artigas F. 2004. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 28, 415-431.
- Aizawa H, Yanagihara S, Kobayashi M, Niisato K, Takekawa T, Harukuni R, McHugh TJ, Fukai T, Isomura Y, Okamoto H. 2013. The synchronous activity of lateral habenular neurons is essential for regulating hippocampal theta oscillation. *J. Neurosci.*, 33, 8909-8921.
- Alonso A, Llinas RR. 1992. Electrophysiology of the mammillary complex in vitro. II. Medial mammillary neurons. *J. Neurophysiol.*, 68, 1321-1331.
- Bassant MH, Poindessous-Jazat F. 2001. Ventral tegmental nucleus of Gudden: a pontine hippocampal theta generator? *Hippocampus*, 11, 809-813.
- Bayer VE, Pickel VM. 1991. GABA-labeled terminals form proportionally more synapses within dopaminergic neurons containing low densities of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in rat ventral tegmental area. *Brain Res.*, 559, 44-55.
- Bland BH. 1986. The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog. Neurobiol.*, 26, 1-54.
- Bland BH, Oddie SD. 1998. Anatomical, electrophysiological and pharmacological studies of ascending brainstem hippocampal synchronizing pathways. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 22, 259-273.
- Cornwell BR, Arkin N, Overstreet C, Carver FW, Grillon C. 2012. Distinct contributions of human hippocampal theta to spatial cognition and anxiety. *Hippocampus*, 22, 1848-1859.
- Cornwell BR, Johnson LL, Holroyd T, Carver FW, Grillon C. 2008. Human hippocampal and parahippocampal theta during goal-directed spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. *J. Neurosci.*, 28, 5983-90.
- Dahlstrom A, Fuxe K. 1964. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 62, suppl. 232, 1-55.
- Gasbarri A, Sulli A, Packard MG. 1997. The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 21, 1-22.
- Geisler S, Derst C, Veh RW, Zahm DS. 2007. Glutamatergic afferents of the ventral tegmental area in the rat. *J. Neurosci.*, 27, 5730-5743.
- Geisler S, Wise RA. 2008. Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Rev. Neurosci.* 19, 227-244.
- Gemma C, Imeri L, Mancina M. 1999. Hippocampal type 1 (movement-related) theta rhythm positively correlates with serotonergic activity. *Arch. Ital. Biol.* 137, 151-160.
- Jurkowlanec E, Tokarski J, Trojnar W. 2003. Effect of unilateral ibotenate lesions of the ventral tegmental area on cortical and hippocampal EEG in freely behaving rats. *Acta Neurobiol. Exp.*, 63, 369-375.
- Kalivas PW. 1993. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res. Rev.*, 18, 75-113.
- Kaplan R, Doeller CF, Barnes GR, Litvak V, Düzel E, Bandettini PA, Burgess N. 2012. Movement-related theta rhythm in humans: coordinating self-directed hippocampal learning. *PLoS Biol.* 10(2):e1001267.
- Kinney GG, Vogel GW, Feng P. 1998. Brainstem carbachol injections in the urethane-anesthetized rat produce hippocampal theta rhythm and cortical desynchronization: A comparison of pedunclopontine tegmental versus nucleus pontis oralis injection. *Brain Res.*, 809, 307-313.
- Kirk IJ, McNaughton N. 1993. Mapping the differential effects of procaine on frequency and amplitude of reticularly elicited hippocampal rhythmical slow activity. *Hippocampus*, 3, 517-526.
- Kirk IJ. 1998. Frequency modulation of hippocampal theta by the supramammillary nucleus, and other hypothalamo-hippocampal interactions: mechanisms and functional implications. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 22, 291-302.
- Kirk IJ, Oddie SD, Konopacki J, Bland BH. 1996. Evidence for differential control of posterior hypothalamic, supramammillary, and medial mammillary theta-related cellular discharge by ascending and descending pathways. *J. Neurosci.*, 16, 5547-5554.
- Kocsis B, Di Prisco GV, Vertes RP. 2001. Theta synchronization in the limbic system: the role of Gudden's tegmental nuclei. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 381-388.
- Kocsis B, Vertes RP. 1994. Characterization of neurons in the supramammillary nucleus and mammillary body that discharge rhythmically with the hippocampal theta rhythm in the rat. *J. Neurosci.*, 14, 7040-7052.
- Kramis RC, Vanderwolf CH, Bland BH. 1975. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: Relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane and pentobarbital. *Exp. Neurol.*, 49, 58-85.
- Lega BC, Jacobs J, Kahana M. 2012. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, 22, 748-761.
- Llinas RR, Alonso A. 1992. Electrophysiology of the mammillary complex in vitro. I. Tuberomammillary and lateral medial mammillary neurons. *J. Neurophysiol.*, 68, 1307-1320.
- Lynch MA. 2004. Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev.*, 84, 87-136.
- Nitz DA, McNaughton BL. 1999. Hippocampal EEG and unit activity responses to modulation of serotonergic median raphe neurons in the freely behaving rat. *Learn. Mem.*, 6, 153-167.
- Nowacka A, Jurkowlanec E, Trojnar W. 2002. Microinjection of procaine into the pedunclopontine tegmental nucleus suppresses hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats. *Brain Res. Bull.*, 58, 377-384.
- Nunez A, Cervera-Ferri A, Olucha-Bordonau F, Ruiz-Torner A, Teruel V. 2006. Nucleus incertus contribution to hippocampal theta rhythm generation. *Eur. J. Neurosci.*, 23, 2731-2738.
- Nunez A, de Andreas I, Garcia-Aust E. 1991. Relationships of nucleus reticularis pontis oralis neuronal discharge with sensory and carbachol evoked hippocampal theta rhythm. *Exp. Brain Res.*, 87, 303-308.
- Oades RD, Halliday GM. 1987. Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res.*, 434, 117-165.
- Pan WX, McNaughton N. 2002. The role of the medial supramammillary nucleus in the control of hippocampal theta activity and behaviour in rats. *Eur. J. Neurosci.*, 16, 1797-1809.



- Sammer G, Blecker C, Gebhardt H, Bischoff M, Stark R, Morgen K, Vaitl D. 2007. Relationship between regional hemodynamic activity and simultaneously recorded EEG-theta associated with mental arithmetic-induced workload. *Hum. Brain Mapp.*, 28, 793–803.
- Scatton B, Simon H, Le Moal M, Bischoff S. 1980. Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci Lett.* 18, 125-131.
- Sei H, Ikemoto K, Arai R, Morita Y. 1999. Injection of 6-hydroxydopamine into the ventral tegmental area suppresses the increase in arterial pressure during REM sleep in the rat. *Sleep Res.* Online 2:1-6.
- Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. 2005. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog. Neurobiol.*, 75, 406-433.
- Trojniar W, Klejbor I. 1999. Facilitatory effect of unilateral lesion of the ventral tegmental area on locomotor response to stimulation of the contralateral ventral tegmental area: involvement of GABAergic transmission. *Brain Res.*, 842, 419-430.
- Valjakka A, Vartiainen J, Tuomisto L, Tuomisto JT, Olkkonen H, Airaksinen MM. 1998. The fasciculus retroflexus controls the integrity of REM sleep by supporting the generation of hippocampal theta rhythm and rapid eye movements in rats. *Brain Res. Bull.*, 47, 171-184.
- Vanderwolf CH. 1975. Neocortical and hippocampal activation in relation to behavior: effects of atropine, eserine, phenothiazines, and amphetamine. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 88, 300-323.
- Vanderwolf CH, Baker G. 1986. Evidence that serotonin mediates non-cholinergic low-voltage fast activity, non-cholinergic hippocampal rhythmical slow activity and cognitive abilities. *Brain Res.*, 374, 342-356.
- Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB. 1985. Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience*, 14, 1039-1052.
- Vertes RP. 1981. An analysis of ascending brainstem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. *J. Neurophysiol.*, 46, 1140-1159.
- Vertes RP. 1982. Brainstem generation of the hippocampal EEG. *Prog. Neurobiol.*, 19, 159-186.
- Vertes RP, Colom LV, Fortin WJ, Bland BH. 1993. Brain stem sites for carbachol elicitation of the hippocampal theta rhythm in the rat. *Exp. Brain Res.*, 96, 419-429.
- Vertes RP, Hoover WB, Viana Di Prisco G. 2004. Theta rhythm of the hippocampus: subcortical control and functional significance. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.*, 3, 173-200.
- Vertes RP, Kocsis B. 1997. Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81, 893-926.
- Watrous AJ, Fried I, Ekstrom AD. 2011. Behavioral correlates of human hippocampal delta and theta oscillations during navigation. *J. Neurophysiol.*, 105, 1747-1755.
- White DJ, Congedo M, Ciorciari J, Silberstein RB. 2012. Brain oscillatory activity during spatial navigation: theta and gamma activity link medial temporal and parietal regions. *J. Cogn. Neurosci.*, 24, 686-697.
- Woodnorth MA, Kyd RJ, Logan BJ, Long MA, McNaughton N. 2003. Multiple hypothalamic sites control the frequency of hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, 13, 361-374.

#### **D) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

Działalność badawczą rozpoczęłam jako studentka IV roku Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Tematyka mojej pracy, pisanej pod kierunkiem doc. dr med. Juliusza Tokarskiego w Zakładzie Fizjologii Zwierząt, dotyczyła dynamiki reakcji badanej na poziomie ośrodkowym. Brałam udział w uruchamianiu nowej metodyki w pracowni EEG. W ramach zaplanowanych zadań wykonałam doświadczenia i analizę zależności pomiędzy czasem ekspozycji kompleksowego bodźca wzrokowego (barwnego abstrakcyjnego obrazu) i czasem trwania ośrodkowej reakcji wzbudzenia, wyrażonej blokadą rytmu alfa w zapisie elektroencefalograficznym człowieka. Otrzymane wyniki zostały przedstawione na zjeździe Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego w 1981 r.

Po ukończeniu studiów (1981 r) zostałam zatrudniona w Zakładzie Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Początkowo kontynuowałam badania dotyczące efektów bezwładnościowych wzbudzenia ośrodkowego. W 1984 roku nawiązałam współpracę z dr Weroniką Trojniar i dr Edytą Jurkowlanec z Zakładu Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej w Gdańsku i w jej ramach uczestniczyłam w doświadczeniach dotyczących zmian zachowania oraz zapisu EEG po uszkodzeniach bocznego podwzgórza (LH) u szczurów. Jednym z istotnych objawów zespołu po lezjach LH u szczurów jest

zmniejszenie ilości snu (hiposomnia), które może trwać dłużej niż inne zaburzenia behawioralne (na przykład afagia i adipsja). Ta hiposomnia związana jest z akinezą, czyli zmniejszeniem ogólnej ruchliwości i lokomocji zwierząt doświadczalnych. W następnych latach brałam udział w pracach nad analizą podłoża neuroanatomicznego i transmitterowego hiposomnii występującej po elektrolitycznych lezjach LH, a także towarzyszących jej zmian w pobudzeniu motorycznym. Stwierdziliśmy, że pomimo ograniczenia ogólnej lokomocji, szczury wykazują wzrost liczby drobnych ruchów posturalnych i perioralnych. Brałam udział w pracach zespołu opracowującego nową metodę aktograficzną, pozwalającą na rejestrację tak zmienionej aktywności ruchowej. Jednocześnie uczestniczyłam w doświadczeniach, które miały wykazać, czy niedobór snu, stwierdzony w jasnym okresie doby w zespole LH, może być kompensowany zwiększeniem ilości snu w porze ciemnej. Całodobowe rejestracje EEG wykazały, że nie dochodzi do takiego wyrównania, a stopień natężenia hiposomnii jest podobny w rejestracjach jedno- i dwunastogodzinnych pory jasnej. Grupa kontrolna, poddana uszkodzeniom sąsiadującej z podwzgórzem warstwie niepewnej, nie wykazała ograniczeń ilości snu. Wyniki powyższych badań zostały w latach 1990-1994 przedstawione na kongresach towarzystw naukowych.

Hiposomnia występuje po lezjach zlokalizowanych na różnych poziomach osi przednio-tylnej LH, niezależnie od wielkości uszkodzenia. Boczne podwzgórze stanowi część pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (MFB), ważnego szlaku nerwowego łączącego struktury przodo- i międzymózgowia. Zawiera również neurony, które mogą mieć znaczenie dla regulacji czuwania i snu. Istotnym zagadnieniem było rozstrzygnięcie, czy hiposomnia jest następstwem uszkodzenia ciał neuronów, czy włókien przebiegających przez tę strukturę. W tym celu przeprowadziłam u szczurów cytotoksyczne lezje LH, po których nie stwierdziłam zmian ilości snu i czuwania, co świadczy, że hiposomnia wynika raczej z uszkodzenia włókien MFB. Aktywność ruchowa zwierząt wiązana jest z mezolimbicznym i nigrostriatalnym układem dopaminergicznym, a drogi wstępujące tych systemów biegną w MFB. Ograniczenie ich aktywności dootrzewnowym podaniem haloperidolu (antagonisty głównie receptorów D2) nie zmniejsza hiposomnii po uszkodzeniach LH. To sugeruje, że układ dopaminergiczny nie należy do systemów mediatorowych biorących udział w ograniczeniach snu pojawiających się po lezji LH. Natomiast w kolejnych moich doświadczeniach wykazałam, że w powstawaniu hiposomnii istotny jest udział systemu GABA-ergicznego. Iniekcje muscimolu (agonisty receptorów GABA<sub>A</sub>) do LH indukują hiposomnię o podobnym natężeniu jak elektrolityczne uszkodzenia tej struktury. Efekt ten jest blokowany bikukulina (antagonistą receptorów GABA<sub>A</sub>). Część wyników badań nad elektroencefalograficznymi efektami uszkodzeń LH została przeze mnie kompleksowo opracowana i stała się podstawą mojej pracy doktorskiej *Zmiany elektroencefalograficzne po uszkodzeniach bocznego podwzgórza u szczura*, napisanej pod kierunkiem dr hab. Weroniki Trojnar, prof. UG. Obrona pracy odbyła się we wrześniu 1998 na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Praca została w 2000 r nagrodzona nagrodą im. prof. Juliusza Narębskiego przyznawaną przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i opublikowana w 2 częściach, jako artykuły w *Acta Neurobiologia Experimentalis* oraz w oficjalnym czasopiśmie PTBnS „Sen”.

Po zdobyciu stopnia doktora od 15 października 1998 zostałam zatrudniona w Katedrze Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Gdańskiego i kontynuowałam pracę naukową pod kierunkiem prof. dr. hab. Weroniki Trojnar. Jeden z kierunków badań, w których uczestniczyłam, dotyczył plastyczności ośrodkowych procesów aktywacyjnych w warunkach stymulacji i uszkodzeń układu mezolimbicznego. W pierwszym cyklu doświadczeń badałam wpływ wielokrotnej (14-dniowej) stymulacji elektrycznej VTA indukującej reakcję pobierania pokarmu lub reakcję lokomotoryczną u szczurów na widmo mocy lokalnych potencjałów polowych rejestrowanych z tej okolicy mózgu. Zasadniczym efektem wielokrotnej stymulacji elektrycznej VTA były zmiany aktywności polowej tej struktury polegające na zwiększonej tendencji do desynchronizacji podczas czuwania, spłyceniu snu wolnofalowego i zaburzeniach charakterystyki snu paradoksalnego. Zmiany te utrzymywały się do 2. dnia po zakończeniu procedury stymulacji. Stosując powyższą metodę wywoływania reakcji pobierania jedzenia lub lokomocji poprzez elektryczną stymulację VTA uczestniczyłam także w badaniach nad funkcjonalnym związkiem pomiędzy VTA a jądrem konarowo-mostowym (PPN), które wysyła projekcje do VTA. Po mikroiniekcji prokainy do PPN istotnie wzrósł próg pobudzenia dla obu typów reakcji wywoływanych stymulacją VTA; lokalna iniekcja blokera receptorów GABA<sub>A</sub> dawała podobny, choć słabiej wyrażony efekt. Otrzymane wyniki wskazują, że PPN i VTA należą do tych samych ośrodkowych kręgów neuronalnych włączonych w regulację aktywacji psychomotorycznej, a VTA jest pobudzane przez struktury PPN.

Brałam również udział w badaniach dotyczących związków układu dopaminergicznego z osobniczymi różnicami w natężeniu eksploracyjnych reakcji lokomotorycznych wykonywanych przez zwierzęta w nowym otoczeniu. Reakcje te związane są z poziomem uwalnianej dopaminy i pobudzeniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, stwierdzono również, że wysoko aktywne osobniki mają zwiększoną podatność na rozwój uzależnień. W przeprowadzonych przez nas badaniach oceniana była liczba i morfologia dopaminergicznych komórek podwzgórza u szczurów wykazujących wysoką i niską aktywność ruchową. Po oznaczeniu i klasyfikacji aktywności lokomotorycznej zwierząt metodami immunohistochemicznymi identyfikowane były podwzgórzowe neurony dopaminergiczne zawierające hydroksylazę tyrozynową (TH+). Okazało się, że wysoka aktywność eksploracyjna związana jest z istotnie wyższą liczbą komórek podwzgórza wykazujących ekspresję TH, a komórki te mają większe wymiary (pole powierzchni, osie, średnica). Wydaje się, że takie cechy histologiczne mogą być podłożem zwiększonej podatności na stres oraz rozwoju uzależnień farmakologicznych.

Drugi z realizowanych kierunków prowadzonych przez nas badań obejmował analizę szeroko pojętego podłoża morfologicznego i parametrów hipokampalnego rytmu theta wywoływanego stymulacją sensoryczną u szczurów w narkozie uretanowej. Interesowała nas zwłaszcza analiza funkcjonalnych połączeń pomiędzy strukturami pnia mózgu biorącymi udział w indukcji rytmu theta. Jak już wspomniałam, wielopoziomowy system regulacyjny rytmu theta rozpoczyna się w jądrach siatkowatych pnia mózgu, które aktywują pewne okolice podwzgórza. Dalszy tor pobudzenia biegnie do przegrody przyśrodkowej przodomózgowia, będącej węzłowym punktem wstępujących połączeń z hipokampem. Spośród początkowych ogniw tego systemu najważniejsze są dwa siatkowe jądra: jądro

przednie mostu (RPO) i jądro konarowo-mostowe nakrywki (PPN). Znaczenie czynnościowe obu struktur i powiązania funkcjonalne między nimi badaliśmy w cyklu doświadczeń, których główne wyniki były następujące:


- stymulacja RPO i PPN poprzez lokalne iniekcje karbacholu prowadzi do indukcji theta w hipokampie, natomiast stymulacja elektryczna tych jąder jest efektywna tylko w odniesieniu do RPO. W naszych eksperymentach, przeprowadzonych na szczurach uretanowych, RPO było pobudzane chemicznie i elektrycznie, a jednocześnie wykonano inaktywację prokainową PPN w półkuli kontralateralnej. Inaktywacja PPN nie hamowała theta indukowanego karbacholem podanym do RPO, ale całkowicie blokowała rytm theta indukowany stymulacją elektryczną RPO. Wyniki wskazują na ważną rolę PPN w generacji rytmu theta z poziomu pnia mózgu, w zależności od metody indukcji rytmu theta, czyli cholinergicznego lub elektrycznego pobudzania RPO;
- Badania wpływu iniekcji prokainy do różnych części RPO na aktywność elektryczną hipokampa u uretanizowanych szczurów wykazały, że prokaina podana do części tylnej RPO blokuje możliwość sensorycznej indukcji rytmu theta. Mikroiniekcja prokainy do przedniej części RPO albo nie miała hamującego wpływu na stymulowany sensorycznie theta, albo wywoływała długotrwałe epizody rytmu theta bez potrzeby stymulacji sensorycznej. Wyniki te sugerują różnorodność funkcjonalną przedniej i tylnej części RPO w mechanizmach leżących u podstaw indukcji hipokampalnego rytmu theta;
- Aktywność PPN może być modulowana przez układ serotonergiczny, zwłaszcza przez wpływy z jąder szwu, które mogą działać na neurony PPN przez różne klasy receptorów serotonergicznym. Okazało się, że mikroiniekcje agonistów serotoniny (8-OH-DPAT i 5-CT) do PPN po krótkiej latencji indukowały długotrwałe epizody rytmu theta u znieczulonych uretanem szczurów. Uzyskane wyniki sugerują, że lokalne hamowanie serotonergiczne przypuszczalnie cholinergicznym neuronów w PPN działa jako wyzwalacz aktywności hipokampalnego theta.

Obok głównego nurtu badań nad podłożem morfologicznym rytmu theta uczestniczyłam w badaniach nad dynamiką częstotliwościowo-amplitudową hipokampalnego sygnału EEG w warunkach indukcji rytmu theta. Analiza zachodzących w czasie zmian częstotliwości i mocy tego rytmu wykazała, że parametry te ulegały szybkiemu wzrostowi na początku stymulacji, a następnie stopniowo obniżały się podczas jej trwania. Zmiany częstotliwości rytmu theta wyprzedzały w czasie zmiany mocy (amplitudy). Wydaje się, że opisywana dynamika sygnału jest właściwa dla rytmu theta, ponieważ nie występuje w innych składowych hipokampalnego EEG po chemicznej blokadzie rytmu theta. Inny realizowany przez nas temat dotyczył udziału połączeń szczelinowych w powstawaniu synchronicznej aktywności elektrycznej hipokampa. Połączenia szczelinowe (synapsy elektryczne) zapewniają szybką komunikację między komórkami. Wcześniejsze doniesienia o udziale synaps elektrycznych w powstawaniu rytmu theta oparte były na badaniach *in vitro* izolowanych skrawków hipokampa. Nasz zespół przeprowadził takie badania na uśpionych uretanem szczurach i wykazał, że dootrzewnowe podanie karbenoksolonu (bloker synaps elektrycznych) wywołało powolną, ale całkowitą supresję indukowanego sensorycznie hipokampalnego rytmu theta. Efekt ten charakteryzował się stopniową redukcją mocy w pasmie theta oraz wzrostem mocy sygnału w pasmie delta w czasie kolejnych stymulacji

sensorycznych. Wyniki te wskazują na istotne znaczenie połączeń szczelinowych w powstawaniu synchronicznej aktywności neuronów hipokampa.

W związku z przynależnością do zespołu Pracowni Badań Snu i realizowanymi przedmiotami dydaktycznymi w kręgu moich zainteresowań znalazły się również zagadnienia związane z następstwami deprywacji snu oraz udziałem dopaminy w regulacji cyklu sen-czuwanie. W efekcie analizy piśmiennictwa dotyczącego tej tematyki napisałam dwie prace pogładowe. W pierwszej pracy (2010) przedstawiłam wyniki wieloletnich badań wykazujące, że ograniczenie snu prowadzi do poważnych ograniczeń funkcjonowania. Przejawiają się one w pogorszeniu widzenia i spostrzegania, osłabieniu koncentracji, zwolnieniu reakcji, zwiększeniu liczby popełnianych błędów i zmniejszeniu precyzji wykonywanych czynności, schematycznym myśleniu, podejmowaniu niewłaściwych decyzji, zaburzeniach emocjonalnych, a także pogorszeniu pamięci. Zmęczenie występujące po 20-25 godzinach bezsenności powoduje upośledzenie wykonywania zadań porównywalne z efektem etanolowej intoksykacji sięgającej wartości 0,10% koncentracji alkoholu we krwi. W mojej drugiej pracy (2014) przedstawiłam fakty przemawiające za udziałem układu mezostriałnego i mezo-kortykolimbicznego w regulacji snu i czuwania. Omówiłam wpływ dopaminy, jej agonistów i transportera dopaminowego na stan czuwania i snu, zaburzenia snu towarzyszące dysfunkcjom układu dopaminergicznego oraz rolę dopaminy w śnie REM i indukcji marzeń sennych.

Obecnie w naszym zespole badamy udział VTA w regulacji elektrycznej aktywności hipokampa u szczurów warunkowanych bodźcami awersyjnymi. Taki model doświadczalny pozwala na uzyskanie rytmu theta przy wysokim poziomie pobudzenia ośrodkowego w stanie czuwania, zarówno w warunkach immobilizacji ruchowej („freezing”) jak i podczas dowolnej aktywności lokomotorycznej (reakcja unikania). Tym sposobem jest więc możliwa analiza rytmu theta obu typów: cholinergicznego i niecholinergicznego. W kolejnych badaniach zamierzam sprawdzić, jakie znaczenie dla indukcji rytmu theta mają projekcje z jądra konarowo-mostowego do VTA.



Jolanta Orzeł-Gryglewska

Gdańsk, 2.02.2015