

**„Wpływ farmakologicznej aktywacji i inaktywacji brzuszego pola nakrywki
śródmózgowia na wzorzec zapisu hipokampalnego EEG u swobodnie
poruszających się szczurów”
mgr Łukasz Braszka**

Hipokampalny rytm theta to regularne, wolnofalowe oscylacje elektrycznej aktywności hipokampa o częstotliwości 3-12 Hz u szczura. Wyróżnia się dwa rodzaje rytmu theta: typ I rejestrowany jest podczas lokomocji połączonej zazwyczaj z eksploracją, typ II występuje w śnie REM, a także podczas uczenia się, doświadczenia nowości i reakcji zniechęcenia będącej behawioralną odpowiedzią na zagrożenie ze strony środowiska, a w sytuacji doświadczalnej w oczekiwaniu na bodziec awersyjny. Jedną ze struktur sieci neuronalnej modulującej ten rytm jest brzuszne pole nakrywki śródmózgowia (VTA). Jako źródło dopaminy pełni ono również istotną rolę w układzie limbicznym. Czynność VTA moduluje i sama jest modulowana głównie przez działanie trzech systemów neurotransmiterowych: dopaminergicznego, GABA-ergicznego i glutaminergicznego. W badaniach prowadzonych w niniejszej pracy został wykorzystany model szczura czuwającego do porównania dopaminergicznych i GABA-ergicznym mechanizmów regulacji rytmu theta z poziomu VTA, opisanych na modelu szczura uretanizowanego.

Doświadczenia były przeprowadzone na samcach szczurów szczepu Wistar (n = 45), podzielonych na 7 grup doświadczalnych. Zwierzętom zaimplantowano prowadnice do kaniul iniekcyjnych do VTA oraz elektrody rejestracyjne do hipokampa. Doświadczenia obejmowały aktywację oraz inaktywację całej struktury za pomocą mikroiniekcji (amfetamina, prokaina), a także receptorów GABA_A i GABA_B, (muscimol, bikukulina i saklofen, baklofen) przy jednoczesnej rejestracji EEG i behawioru zwierząt. Dzięki zastosowaniu układu warunkowania awersyjnego u zwierząt czuwających, możliwe było zarejestrowanie rytmu theta typu II (zniechęcenie przed bodźcem awersyjnym) oraz typu I (lokomocja - ucieczka), pokrywających pełen zakres częstotliwościowy tego pasma. Analizie poddane zostały procentowe zmiany mocy sygnału EEG oraz latencja ucieczki zwierzęcia po otwarciu drzwiczek boks w warunkach początkowych i po mikroiniekcjach do VTA.

Wykazałem, że inaktywacja VTA prokainą prowadziła do zmniejszenia mocy maksymalnej w rejestrowanym z hipokampa sygnale w zakresie pasm 3-6 Hz oraz 9-12 Hz podczas zniechęcenia po sygnale dźwiękowym. Latencja reakcji ucieczki uległa wyraźnemu wydłużeniu w pierwszych 20 minutach po infuzji. Podanie amfetaminy skutkujące pośrednią aktywacją neuronów dopaminergicznych nie spowodowało istotnych zmian w mocy sygnału w stosunku do prób z podaniem wody w żadnym z rejestrowanych pasm. Podobnie latencja reakcji ucieczki nie odbiegała od pomiarów kontrolnych. Aktywacja receptorów GABA_A muscimolem skutkowałą zmniejszeniem maksymalnej mocy sygnału w zakresie hipokampalnego rytmu theta typu II (3-6 Hz) i tendencją do jej obniżenia w pozostałych pasmach częstotliwościowych. Latencja reakcji ucieczki była wydłużona i efekt utrzymywał się aż do końca sesji doświadczalnej. Inaktywacja receptorów GABA_A bikukulina powodowała początkowo nieznaczne obniżenie mocy sygnału w pasmie delta (0-3 Hz), co korelowało z równie niewielkim, ale istotnym wydłużeniem czasu reakcji ucieczki. Infuzje faklofenu aktywujące receptory GABA_B powodowały, podobnie jak aktywacja receptorów GABA_A, spadek maksymalnej mocy sygnału w zakresie częstotliwości odpowiadającym rytmowi theta typu II (3-6 Hz) oraz gwałtowny wzrost latencji ucieczki, obserwowany podczas całej sesji doświadczalnej. Infuzje saklofenu, inhibitora receptorów GABA_B, powodowały, podobnie jak baklofen, obniżenie maksymalnej mocy sygnału w pasmie 0-3 Hz. Przeciwnie do efektów inhibicji receptorów GABA_A, nie zaobserwowałem istotnych różnic w czasie latencji reakcji ucieczki w stosunku do prób kontrolnych.

Wyniki wskazują na to, że obniżenie aktywności neuronów dopaminergicznych VTA obniża moc hipokampalnego rytmu theta, w szczególności jego dolne pasmo 3-6 Hz. Wspomniane efekty były najsilniejsze dla zahamowania czynności całej struktury, gdzie istotny spadek mocy można było zaobserwować również w pasmie 9-12 Hz, następnie aktywacji jonotropowych receptorów GABA_A i na końcu metabotropowych GABA_B. W kontekście poprzednich doświadczeń na szczurach uretanizowanych uzyskane wyniki są zgodne w zakresie niższego pasma częstotliwości theta.

Podczas obniżonej aktywności neuronów DA obserwowałem także wydłużenie czasu reakcji ucieczki w odpowiedzi na bodziec awersyjny, co jest prawdopodobnie związane z obniżeniem wydajności w zakresie funkcji pamięciowej VTA. Zbieżność wyników całościowej blokady przewodnictwa oraz wybiórczej aktywacji komponenty GABA-ergicznej pozwala przypuszczać, że pełni ona znaczącą, regulacyjną rolę w procesie regulacji rytmu theta drogą dopaminergiczną.