

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Jednym z typów oscylacji rejestrowanych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest rytm theta, który charakteryzuje się miarowym, niemal sinusoidalnym przebiegiem. Funkcjonalnie jest on powiązany z procesami pamięciowymi, integracją sensomotoryczną, aktywnością ruchową oraz nawigacją przestrzenną. U gryzoni rytm theta można zarejestrować w przedziale częstotliwości 3-12 Hz z różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego, przy czym najczęściej badaną strukturą pozostaje formacja hipokampa (HPC). Nie działa ona jednak samodzielnie – powstawanie rytmu theta w HPC związane jest z aktywacją szeregu struktur położonych na różnych piętrach OUN, które określono jako wstępujący układ synchronizujący. Układ ten ma swój początek w jądrach pnia mózgu, skąd impulsacja toniczna przekazywana jest do obszaru tylnego podwzgórza (PHa). W skład tego obszaru wchodzi jądro nadsuteczkwate (SuM) i jądra tylnego podwzgórza (PH), które przekazują impulsację do obszaru przegrody przyśrodkowej, skąd dociera ona do struktur limbicznych, w tym formacji hipokampa.

Jednym z modeli doświadczalnych wykorzystywanych przy badaniach nad aktywnością theta jest model izolowanych preparatów *in vitro*. Pierwsze badania pozaustrojowe wykorzystujące hipokampalne skrawki mózgu przeprowadzone zostały już w 1966 roku przez Yamamoto i McIlwaina. Z kolei w 1987 roku przeprowadzono badania elektrofizjologiczne na skrawkach, w których zarejestrowano rytm zbliżony do aktywności theta obserwowanej *in vivo* – zapoczątkowało to cykl badań nad rytmem theta w warunkach pozaustrojowych. Dzięki odpowiedniemu przygotowaniu preparatów i późniejszemu ich

utrzymywaniu w warunkach zbliżonych do naturalnego środowiska, można zapewnić neurochemiczną charakterystykę skrawków jak najbardziej podobną do tej naturalnej. W warunkach *in vitro* można obserwować rytm theta typu 2 o przedziale częstotliwości 4-7 Hz i potwierdzonym charakterze cholinergicznym.

W badaniach prowadzonych przez Kowalczyka i wsp. dowiedziono, że obszar tylnego podwzgórza zdolny jest nie tylko do modulowania hipokampalnego rytmu theta (jako element wstępującego układu synchronizującego), ale również do generowania lokalnego rytmu theta samodzielnie. W związku z tym, że podłoża neurochemiczne oraz neuronalne oscylacji theta w PHa są wciąż nie w pełni poznane, głównymi celami tego opracowania było określenie tego, jaki udział w powstawaniu i/lub modulowaniu rytmu w obszarze tylnego podwzgórza mają receptory glutaminianergiczne i kortykosteroidowe oraz opisanie charakterystyki wyładowań pojedynczych neuronów tego obszaru związanych z lokalnym glutaminianergicznym rytmem theta. W zaprezentowanych w niniejszej pracy doświadczeniach rytm theta rejestrowano z preparatów PHa utrzymywanych pozaustrojowo.

W pierwszym cyklu doświadczalnym badano zdolność preparatów *in vitro* PHa do generowania lokalnego rytmu theta po pobudzeniu różnego typu receptorów glutaminianergicznych. Uzyskane wyniki pozwoliły wykazać, iż preparaty *in vitro* PHa są zdolne do generowania lokalnego rytmu theta po pobudzeniu receptorów glutaminianergicznych zarówno poprzez perfuzję roztworem kwasu kainowego, jak i roztworem NMDA. Natomiast preparaty te nie są zdolne do generowania lokalnego rytmu theta po pobudzeniu receptorów glutaminianergicznych poprzez perfuzję roztworem AMPA.

W drugim cyklu badawczym określano charakterystykę wyładowań pojedynczych neuronów obszaru tylnego podwzgórza w powiązaniu z lokalnym, glutaminianergicznym rytmem theta. Na podstawie wyników skonkludowano, iż większość neuronów wzbudzonych w PHa aktywacją glutaminianergiczną wykazuje wzorzec aktywności niezwiązany z lokalnym rytmem theta – tylko pojedyncze komórki sklasyfikowano, jako tzw. neurony theta-zależne, a dokładniej komórki theta-on. Istnieje też duża grupa neuronów rejestrowanych w obszarze tylnego podwzgórza po pobudzeniu glutaminianergicznym, która zaklasyfikowana została jako neurony chronometryczne.

W trzecim cyklu badawczym, celem była charakterystyka wpływu aktywacji receptorów kortykosteroidowych na glutaminianergiczny rytm theta rejestrowany w PHa. Wykazano, że pobudzenie receptorów kortykosteroidowych podczas generowania epizodów rytmu theta wywołanych przez aktywację receptorów glutaminianergicznym w preparatach PHa powoduje wzmocnienie oscylacji – zarówno amplitudy, jak i mocy dominującego pasma częstotliwości rejestrowanego lokalnie rytmu theta.

Wyniki zaprezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej dowodzą, iż receptory glutaminianergiczne typu kainowego oraz typu NMDA, w przeciwieństwie do receptorów typu AMPA, biorą udział w generowaniu lokalnego rytmu theta w PHa. Z kolei aktywacja receptorów mineralokortykosteroidowych moduluje tak wywołany rytm, prowadząc do zwiększenia jego podstawowych parametrów.

## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

One of the types of oscillations recorded in the central nervous system (CNS) is the theta rhythm, which is characterized by a regular, almost sinusoidal course. Functionally, it is related to memory processes, sensorimotor integration, motor activity, and spatial navigation. In rodents, theta rhythm can be recorded in the frequency range of 3-12 Hz from various areas of the CNS, with the hippocampal formation (HPC) remaining the most frequently studied structure. However, the HPC does not work independently - the generation of the theta rhythm in the HPC is associated with the activation of a number of structures located on different levels of the CNS, which have been defined as the ascending synchronizing pathway. This system originates in the brainstem nuclei, from which tonic impulses are transmitted to the posterior hypothalamic area (PHa). This region includes the supramammillary nucleus (SuM) and the posterior hypothalamic nuclei (PH), which transmit impulses to the medial septal area, from where it reaches limbic structures, including the hippocampal formation.

One of the experimental models used in research on theta activity is the model of isolated *in vitro* preparations. The first extracorporeal studies using hippocampal brain sections were carried out in 1966 by Yamamoto and McIlwain. Subsequently, in 1987, electrophysiological studies were carried out on brain sections in which a rhythm similar to the theta activity observed *in vivo* was recorded - this initiated a series of studies on the theta rhythm in *in vitro* conditions. By appropriately preparing the brain sections and maintaining them in conditions similar to those of the natural environment, it is possible to ensure that the neurochemical characteristics of the sections are as close as possible to the natural ones. Using the

*in vitro* method, a type 2 theta rhythm, with a frequency range of 4-7 Hz and a confirmed cholinergic character, can be observed.

Research conducted by Kowalczyk et al. demonstrated that the PHa is capable not only of modulating the hippocampal theta rhythm (as part of the ascending synchronizing pathway), but also of generating the local theta rhythm on its own. Since the neurochemical and neuronal basis of theta oscillations in the PHa are still not fully understood, the main goals of this study were to determine the role of glutamatergic and corticosteroid receptors in the formation and/or modulation of the rhythm in the posterior hypothalamic area and to describe the characteristics of single neurons' discharges in this area related to the local glutamatergic theta rhythm. In the experiments presented in this paper, the theta rhythm was recorded from the PHa preparations maintained extracorporeally.

In the first experimental cycle, the ability of *in vitro* PHa preparations to generate local theta rhythm after stimulation of various types of glutamatergic receptors was tested. The obtained results allowed us to demonstrate that *in vitro* PHa preparations can generate a local theta rhythm after stimulation of glutamatergic receptors both by perfusion with kainic acid solution and NMDA solution. However, the sections are not able to generate a local theta rhythm after stimulation of glutamatergic receptors by perfusion with AMPA solution.

In the second research cycle, the discharge characteristics of single neurons in the posterior hypothalamus were determined in connection with the local glutamatergic theta rhythm. Based on the results, it was concluded that most neurons stimulated in the PHa by glutamatergic activation show an activity pattern unrelated to the local theta rhythm - only single cells were classified as the so-called

theta-dependent neurons, or more precisely theta-on cells. There is also a large group of neurons recorded in the posterior hypothalamus after glutamatergic stimulation, which are classified as timing neurons.

In the third research cycle, the aim was to characterize the effect of activation of corticosteroid receptors on the glutamatergic theta rhythm recorded in the PHa. It has been shown that stimulation of corticosteroid receptors during the generation of theta rhythm episodes caused by the activation of glutamatergic receptors in the PHa preparations results in amplification of oscillations - both the amplitude and the power of the dominant frequency of the locally recorded theta rhythm.

The results presented in this doctoral dissertation prove that kainate-type and NMDA-type glutamatergic receptors, unlike AMPA-type receptors, are involved in the generation of the local theta rhythm in the PHa. In turn, activation of mineralocorticoid receptors modulates the rhythm induced by such a stimulation, leading to an increase in its basic parameters.