

Od lat 60 XX wieku można zaobserwować wzrost nadużywania substancji psychoaktywnych, które przyjmowane są w celu wywołania określonych skutków psychicznych podobnych do tych, obserwowanych w stanach psychotycznych. Jedną z grup substancji powszechnie używanych do tego celu jest grupa leków dysocjacyjnych, blokujących receptor NMDA w mózgu.

Od 2006 roku wiadomo, że zablokowanie receptora NMDA w mózgu gryzoni prowadzi do nasilenia oscylacji o wysokich częstotliwościach (HFO ang. High Frequency Oscillations 130-180Hz). W 2018 roku pokazaliśmy, że w opuszce węchowej gryzoni znajduje się miejsce generacji HFO, z którego mogą rozprzestrzeniać się na inne części mózgu, np. do obszarów korowych czy związanych z układem limbicznym. Uważamy, że oscylacje te mogą być związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem mózgu, które pojawia się podczas występowania stanów psychotycznych.

Zablokowanie receptora NMDA prowadzi do zaburzenia poziomu glutaminianu w mózgu, a w konsekwencji ulega zmianie także poziom dopaminy. Opuszka węchowa jest źródłem największej liczby neuronów dopaminowych w przodomózgowiu gryzoni. Znajdują się w niej również receptory dopaminowe. W badaniach zaplanowanych w tym projekcie sprawdzimy czy dopamina odgrywa istotną rolę w generacji HFO w opuszce węchowej. W tym celu zastosujemy doopuszkowe infuzje substancji stymulujących i blokujących receptory dopaminowe.

Do opuszki węchowej dochodzą projekcje z różnych części mózgu, w tym także z innych struktur zaliczanych do węchomózgowia. Jedną z takich struktur jest guzek węchowy, który wysyła projekcje dopaminowe za pośrednictwem których może wpływać na aktywność oscylacyjną opuszki węchowej. W naszym projekcie spróbujemy znaleźć odpowiedź na pytanie czy stymulacja i blokowanie receptorów dopaminowych w guzku węchowym będzie miało wpływ na HFO rejestrowane w opuszce węchowej.

Z poprzednich badań wiemy, że leki przeciwpsychotyczne, które blokują receptor dopaminowy D2 prowadziły do zmiany częstości HFO, zmniejszając ich szybkość w regionach mózgu związanych z układem nagrody. W ramach naszego projektu chcemy sprawdzić czy te same leki przeciwpsychotyczne będą miały podobne działanie w opuszce węchowej. Co więcej, sprawdzimy również, jaki wpływ na HFO będą miały leki przeciwpsychotyczne o przeciwnym mechanizmie działania wobec receptora D2, częściowo go stymulujące.

Zaplanowane badania są więc badaniami podstawowymi, które pozwolą poszerzyć wiedzę w obszarach neurofizjologii i psychofarmakologii i mogą mieć ważne implikacje dla badań przedklinicznych w kontekście testów leków przeciwpsychotycznych. Wszystkie eksperymenty zostaną wykonane na szczurach.