

Streszczenie

Ciało kolankowate boczne (ang. *lateral geniculate nucleus*, LGN) jest strukturą neuronalną zlokalizowaną we wzgórzu, która otrzymuje gęste unerwienie z siatkówki oka i jest częścią podkorowego układu wzrokowego. Ze względu na anatomiczną i funkcjonalną heterogeniczność, struktura ta jest podzielona na trzy niezależne jądra: grzbietowe ciało kolankowate boczne (ang. *dorsal lateral geniculate n.*, DLG), brzuszne ciało kolankowate boczne (ang. *ventral lateral geniculate n.*, VLG) i leżący między nimi listek ciała kolankowatego bocznego (ang. *intergeniculate leaflet*, IGL). DLG jest stacją przekaźnikową drogi wzrokowej, więc bezpośrednio zaangażowane jest w procesy widzenia, w przeciwieństwie do IGL i VLG, które pełnią funkcje pozawzrokowe: IGL jako część układu okołodobowego moduluje rytmiczną pracę endogenego zegara biologicznego, VLG natomiast odpowiada za funkcje wzrokowo-ruchowe. Poniższa dysertacja składa się z czterech oryginalnych publikacji, które stanowią rezultat badań w dwóch, równoległych ścieżkach badawczych. *Ścieżka fizjologiczna* dotyczy tematu modulacji neuronów LGN przez układ oreksynowy bocznego podwzgórza. Oreksyny to neuropeptydy dostarczające informacji dotyczących stanu wzbudzenia zwierzęcia, wywierające aktywujący wpływ na wiele jąder wzgórza. Efekt działania oreksyn na neurony IGL został wcześniej szczegółowo opisany przez naszą grupę, jednak modulacja pozostałych części LGN przez oreksyny nie była dotychczas poznana. *Ścieżka patofizjologiczna* skupia się na elektrofizjologicznych zaburzeniach aktywności neuronów LGN w szczurzym modelu napadów nieświadomości, z naciskiem na IGL. Choroba ta łączona jest z nieprawidłowościami rytmu snu i czuwania, a dodatkowo opisano okołodobową rytmikę generowania napadów epileptycznych. Jednakże, brakuje informacji na temat możliwych zaburzeń pracy struktur neuronalnych zegara biologicznego w przebiegu napadów nieświadomości. Wyniki przedstawione w tej rozprawie doktorskiej stanowią obszerny opis pobudzających efektów działania oreksyn na DLG i VLG, ich torujący (facylitujący) wpływ na wzgórzowo-korowe neurony DLG oraz proponują mechanizm komórkowy leżący u podłoża depolaryzującego działania tych neuropeptydów w DLG. Dane elektrofizjologiczne zostały uzupełnione o barwienia immunohistochemiczne ukazujące wzór unerwienia LGN przez neurony oreksynowe. Ponadto, wielotorowe badania wykazały anomalie funkcjonowania IGL i VLG u szczurów epileptycznych: obniżenie amplitudy przewodnictwa wapniowego przez kanały typu-T oraz zmniejszenie fazowego synaptycznego hamowania GABAergicznego powodującego odhamowanie sieci IGL i upośledzenie jej reakcji na zmiany oświetlenia. Dodatkowo, u szczurów epileptycznych wykazano astroglejozę na obszarze IGL. Podsumowując, wyniki zaprezentowane w tej dysertacji uzupełniają wiedzę na temat oreksynergicznej modulacji fizjologicznej pracy neuronów LGN oraz jako pierwsze opisują przypuszczalne patologie w funkcjonowaniu układu okołodobowego (IGL) w modelu napadów nieświadomości.