

mgr Jacek Wróbel

“Mechanisms and modulation of NMDAR-dependent high-frequency oscillations in the rat olfactory bulb”

Streszczenie:

Antagoniści receptora NMDA, w szczególności ketamina, są obiektem wzmożonego zainteresowania w badaniach klinicznych ze względu na swoje zastosowania, zwłaszcza w leczeniu depresji, chociaż ich dokładne mechanizmy działania nadal nie są wyjaśnione. Związki te, wykorzystywane są w badaniach przedklinicznych w celu modelowania stanów podobnych do stanów psychotycznych. Znany jest również ich wpływ na rytmy mózgowe, zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi. Cechą charakterystyczną tych związków jest nasilenie mocy oscylacji wysokoczęstotliwościowych (HFO), które można zarejestrować u różnych gatunków zwierząt i w wielu obszarach mózgu. Ostatnie badania pozwoliły na zidentyfikowanie opuszki węchowej jako głównego źródła HFO nasilonych przez antagonistów receptora NMDA. Niniejsza dysertacja bazując na tych odkryciach, eksploruje rolę opuszki węchowej w generacji tych oscylacji, ze szczególnym uwzględnieniem jej połączeń wejściowych i wyjściowych.

Rozpocząłem swoje badania od obserwacji, że moc HFO ulega zanikowi w opuszcze węchowej po zablokowaniu przepływu powietrza przez nozdrza szczura w stanie sedacji ketaminowo-ksylazynowej. Bazując na tej obserwacji, sprawdziłem czy prezentacja zapachów i nasilenie przepływu powietrza przez nozdrza wpływa na moc badanych oscylacji. Uzyskane rezultaty pokazały, że to zwiększone ciśnienie w nozdrzach, a nie zapachy napędzały badany rytm, zwiększając jego moc. Wszystkie następne eksperymenty przeprowadziłem na swobodnie poruszających się szczurach, aby uniknąć ograniczeń wynikających ze stanu sedacji. W tych eksperymentach pokazałem, że blokada nozdrzy skutkuje zanikiem mocy nasilonych HFO nie tylko w opuszcze węchowej, ale również w korze przedczołowej i brzusznej części prążkowiec, a przyspieszone węszenie napędza badany rytm w opuszcze. W następnych eksperymentach skupiłem się na HFO w korze gruszkowatej, która stanowi główny cel projekcji neuronalnych z opuszki węchowej. Pokazałem, że odwracalne zahamowanie aktywności opuszki, prowadzi do zaniku nasilonych HFO lokalnie w opuszcze, jak i w korze gruszkowatej. Mając na uwadze, że kora gruszkowata wysyła połączenia zwrotne do opuszki, zahamowałem również aktywność kory gruszkowatej i zaobserwowałem stopniowy zanik mocy nasilonych HFO lokalnie w korze oraz brak zmian HFO w opuszcze. Ten rezultat sugeruje, że opuszka jest głównym generatorem nasilonych HFO, a rytm ten występujący w korze gruszkowatej, zależy od aktywności głównego generatora w opuszcze. Opuszka węchowa jest główną stacją przekaźnikową na szlaku węchowym, gdzie odbywa się procesowanie informacji węchowej. Dopamina odgrywa w tym procesie kluczową rolę, dlatego następnie zbadałem efekty stymulacji i hamowania receptorów dopaminowych na nasilone HFO rejestrowane w tej strukturze. Z uzyskanych rezultatów wynika, że generacja nasilonych HFO jest niezależna od dopaminy, jednak egzogenna stymulacja D2R redukuje moc i częstość tego rytmu.

Wyniki przedstawione w tej dysertacji, podkreślają krytyczną rolę opuszki węchowej i oddychania nosowego w generacji HFO po podaniach antagonistów receptora NMDA. Związki te, w szczególności ketamina, wywołują efekty neuropsychiatryczne, jednak nie jest do końca jasne jakie sieci neuronowe biorą udział w tym procesie. Moje rezultaty pokazują, że w kontekście HFO, opuszka węchowa jest kluczowym obszarem mózgu na który oddziałują antagoniści receptora NMDA, co biorąc pod uwagę ich dodatkowy wpływ na regiony kory i prążkowiec, może przynajmniej częściowo, przyczynić się do występowania efektów neuropsychiatrycznych.

Abstract:

NMDAR antagonists, particularly ketamine, have gained significant attention in clinical settings for their applications, especially in emerging treatments for depression, though their precise mechanisms of action remain incompletely understood. In preclinical research, NMDAR antagonists are used to model psychotic-like states, and are known to broadly influence brain rhythms in both animal and human models. Notably, NMDAR antagonists enhance the power of high-frequency oscillations (HFO), observed across species and in many brain regions. Recent studies have identified the olfactory bulb (OB) as a primary source of NMDAR-dependent HFO in the rat brain. This thesis builds on these findings to investigate the role of the OB in HFO generation, focusing on its input and output connections.

The starting point of my research was an observation that under ketamine-xylazine sedation in rats, HFO power in the OB attenuated when airflow to the nostrils was blocked. Building on this foundation, I investigated whether odours or enhanced intranasal airflow could influence HFO. My results showed that increased nares air pressure, but not odours, drove HFO in the OB. Next, to overcome the limitations of ketamine-xylazine sedation, I shifted the subsequent experiments to freely moving animals. In these experiments, I found that naris block attenuated NMDAR-dependent HFO power in the OB, as well as in the prefrontal cortex and ventral striatum. Additionally, fast sniffing entrained NMDAR-dependent HFO. Having shown that nasal input drives HFO in the OB, I next examined these oscillations in the piriform cortex (PC), the major projection pathway of the OB. I demonstrated that reversible inhibition of the OB attenuated NMDAR-dependent HFO power, both locally in the OB and in the PC. Given that the PC sends feedback projections to the OB, I inhibited the PC and observed a gradual reduction in NMDAR-dependent HFO power locally in the PC, with no changes in the OB. This suggests that the OB is the primary generator of NMDAR-dependent HFO, and that HFO observed in the PC, relies on this primary generator. The OB serves as the initial processing station in the olfactory pathway, where olfactory information is processed and dopamine plays a key role in this process. Therefore, I investigated the effects of D1R and D2R stimulation or inhibition on NMDAR-dependent HFO in the OB. My results show that the generation of NMDAR-dependent HFO is dopamine-independent; however, exogenous stimulation of D2R reduces both the power and frequency of this rhythm.

The results presented in this thesis underscore the critical role of the OB and nasal respiration in generating HFO following NMDAR antagonist administration. While NMDAR antagonists, particularly ketamine, are recognized for their neuropsychiatric effects, the underlying neuronal networks influenced by these compounds remain only partially understood. My findings indicate that, in the context of HFO, the OB is a key brain region impacted by NMDAR antagonists, which, along with downstream effects on corticostriatal areas, may at least partially contribute to the neuropsychiatric effects of these compounds.