

JOLANTA ORZEŁ-GRYGLEWSKA

*Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka
Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk
E-mail: jolanta.orzel@biol.ug.edu.pl*

ZNACZENIE DOPAMINY W REGULACJI STANÓW SNU I CZUWANIA

WSTĘP

Sen i czuwanie są kontrolowane przez aktywne współdziałanie ośrodków nerwowych zlokalizowanych na wszystkich poziomach mózgowia, od rdzenia przedłużonego po przodomózgowie. Okolice te uwalniają wiele neurotransmiterów i neuromodulatorów i za ich pośrednictwem wywierają swój wpływ na docelowe struktury. Czynność niektórych ośrodków opiera się głównie na uwalnianiu jednego mediatora, inne zaś zawierają populacje neuronów wydzielających różne przekazy i poprzez zmianę aktywności tych grup neuronalnych mogą uczestniczyć w regulacji zarówno snu, jak i czuwania. Natu-

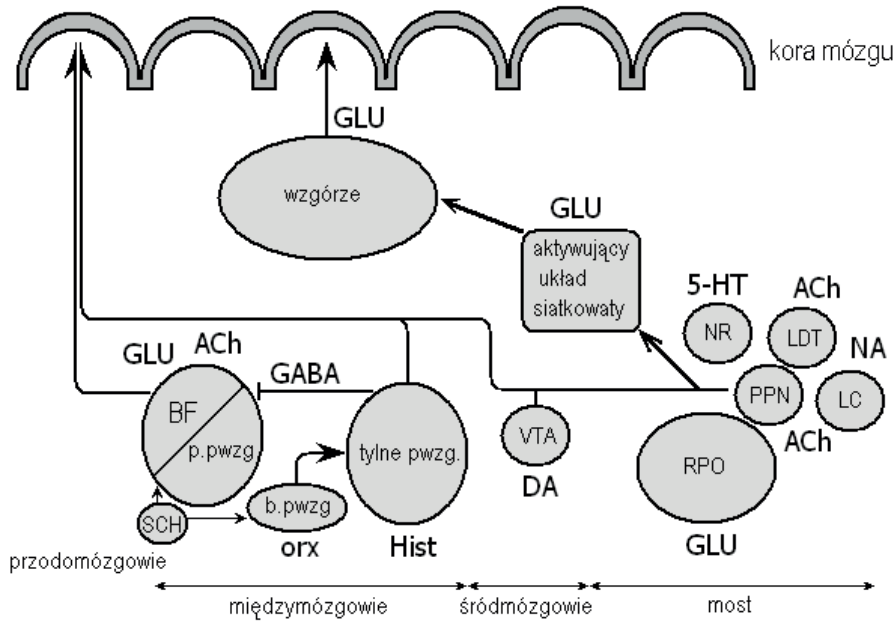
ralnymi czynnikami modulującymi czuwanie i sen są zarówno podstawowe neurotransmitery, czyli acetylocholina (ACh), noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT), histamina (Hist), kwas gamma-aminomasłowy (GABA) i aminokwasy pobudzające (glutaminian (GLU) i asparaginian), jak i inne substancje czynne biologicznie, m.in. kortykoliberyna (CRH), kortyzol, adrenalina, oreksyny (hipokretyny) lub adenozyne. O ile funkcje większości z tych mediatorów w przebiegu cyklu snu i czuwania zostały dobrze ustalone, to na pytanie o rolę dopaminy wciąż otrzymujemy nowe odpowiedzi.

MÓZGOWY SYSTEM OŚRODKÓW I MEDIATORÓW ZAANGAŻOWANYCH W REGULACJĘ SNU I CZUWANIA

Do struktur odpowiedzialnych za podtrzymanie czuwania należą grupy neuronów w pniu mózgu, podwzgórzu i podstawnym przodomózgowiu. W pniu mózgu występują neurony glutaminianergiczne wstępującego układu siatkowatego mostu i śródmózgowia, w tym jądra przednie mostu (RPO), cholinergiczne i glutaminianergiczne neurony jąder konarowo-mostowych (PPN) i grzbietowo-bocznych nakrywki (LDT) oraz podstawnego przodomózgowia (BF), noradrenergiczne neurony jądra miejsca sinawego (LC) oraz serotonergiczne komórki jąder szwu (NR). W brzusznej części nakrywki śródmózgowia (VTA) i części zbitej istoty czarnej (SNc) zlokalizowane są komórki dopaminergiczne.

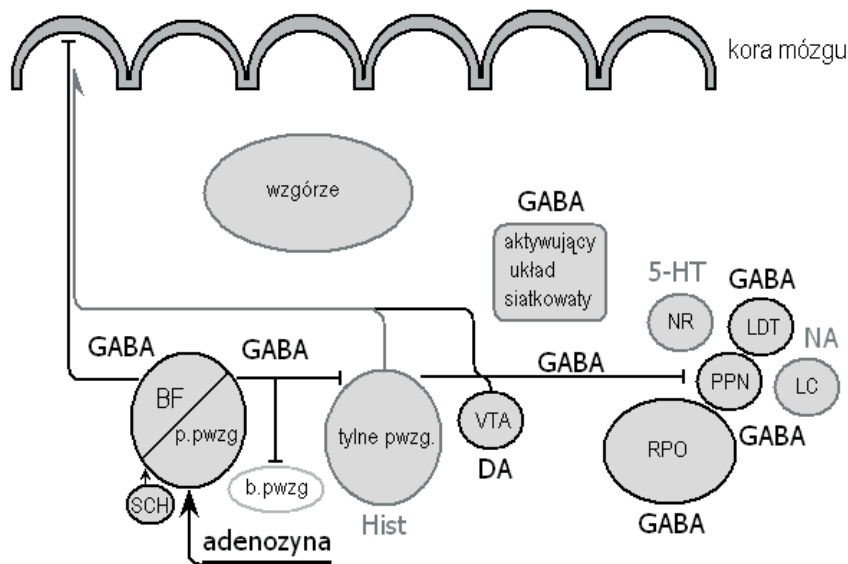
Tylne podwzgórze (PH) zawiera neurony histaminergiczne, a neurony oreksynowe występują w bocznej części podwzgórza (LH) (JONES 2005, 2011).

Czuwanie utrzymywane jest przez dwa szlaki pobudzenia kory mózgowej. Jest to: 1) tor grzbietowy, rozpoczynający się w układzie siatkowatym pnia mózgu (unerwionym przez cholinergiczne, monoaminergiczne i glutaminianergiczne neurony RPO, DR, LC, LDT i PPN), który poprzez wzgórzowe jądra śródblaszkowe i jądra linii środkowej aktywuje korę oraz 2) tor brzuszny, który (cholinergicznie, glutaminianergicznie, a także poprzez histaminę, której wydzielanie stymuluje oreksyny) dokorowo prowadzi aktywację



Ryc. 1. Struktury i neuroprzekazniki ośrodkowego układu nerwowego zaangażowane w utrzymywanie stanu czuwania. Opis w tekście.

zakończenia linii: strzałki – wpływy pobudzające, poprzeczne odcinki – wpływy hamujące; BF – podstawne przedmózgowie, LC – miejsce sinawe, LDT – jądro grzbietowo-boczne nakrywki, NR – jądra szwu, PPN – jądro konarowo-mostowe, p.pwzg – okolica przedwzrokowa przedniego podwzgórza, b.pwzg – boczne podwzgórze, RPO – jądro przednie mostu, SCH – jądro nadskrzyżowaniowe, VTA – pole brzuszne nakrywki; **mediatory:** ACh – acetylocholina, DA – dopamina, GABA – kwas γ -aminomasłowy, GLU – glutaminian, NA – noradrenalina, 5-HT – serotonina, Hist – histamina, orx – oreksyny (hipokretyny).



Ryc. 2. Struktury i neuroprzekazniki ośrodkowego układu nerwowego zaangażowane w indukowanie i utrzymywanie stanu snu wolnofalowego.

Zmienionym kolorem oznaczone są struktury i drogi, które zmniejszają (jasnoszary) lub przerywają (biały) swoje działanie podczas snu. Opis w tekście. Objaśnienia: patrz: Ryc. 1.

z pnia mózgu, tylnego i bocznego podwzgórza oraz podstawnego przodomózgowia. Do tego dochodzą wpływy dopaminergiczne pochodzące z VTA/SNc oraz informacje z jądra nadskrzyżowaniowego (SCH), które związane jest z chronobiologią cyklu sen-czuwanie (Ryc. 1).

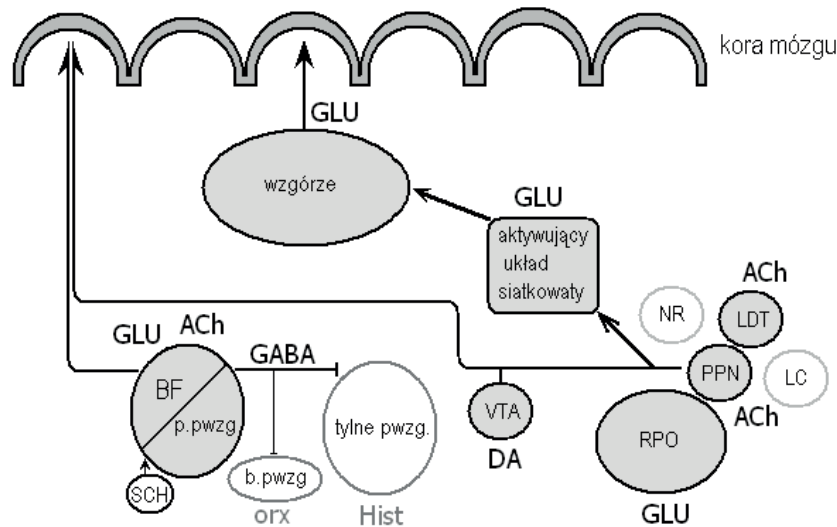
Główne struktury odpowiedzialne za indukcję snu to brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe (VLPO), przednie podwzgórze z okolicą przedwzrokową (PO/AH) oraz populacje neuronów GABA-ergicznymi w BF. Podczas stanu czuwania ośrodki te hamowane są przez podtrzymujące czujność okolicy PH. Natomiast sen rozpoczyna się przy wysokim poziomie stężenia adenozyiny (metabolit powstający w wyniku hydrolizy ATP, którego zawartość w tkankach rośnie wraz z czasem trwania stanu czuwania) działającej na całą okolicę przedwzrokową. Hamuje ona neurony cholinergiczne oraz aktywizuje neurony GABA-ergiczne z tego regionu i za ich pośrednictwem wywołuje ogólne hamowanie podkorowych ośrodków czuwania i kory mózgowej. Wskutek hamującego działania BF i PO/AH maleje aktywność neuronów cholinergicznych, noradrenergicznych, serotoninergicznych, histaminergicznych i oreksynowych (Ryc. 2). Po pewnym czasie kora mózgowa zaczyna generować wysokowoltazowe fale wolne, od których pochodzi nazwa tej fazy snu. Interakcja między VLPO i wzbudzającymi jądrami monoaminergicznymi działa na zasadzie przełącznika bistabilnego (ang. flip-flop) między stanami snu i czuwania. Wysoki poziom oreksyn podtrzymuje i stabilizuje czuwanie, nie hamując neuronów VLPO, natomiast obniżenie ich poziomu (wskutek aktywacji z SCH pod koniec okresu czuwania) ułatwia uzyskanie przewagi aktywności GABA-ergicznej okolicy przedwzrokowej i zapoczątkowanie stanu snu (JONES 2005, 2011).

Powyższy opis pozwala na zrozumienie mechanizmu działania niektórych, podanych z zewnątrz, substancji wpływających na poziom aktywności mózgu. Leki nasenne (barbiturany i benzodiazepiny) wzmagają działanie GABA; ubocznym skutkiem leków przeciwhistaminowych, przyjmowanych w celu zniesienia objawów alergicznych, jest wzmożenie senności, natomiast nikotyna pobudza receptory cholinergiczne, zaś kawa lub mocna herbata (zawierające kofeinę lub teinę) blokują receptory adenozynowe hamując w ten sposób nasenne działanie adenozyiny.

Sen wolnofalowy (SWS, NREM) przerywany jest epizodami aktywnego snu paradoksalnego (PS, REM), które pojawiają się cyklicznie w około 1,5 godzinnych odstępach. Przejście z SWS do snu REM rozpoczyna się wzrostem aktywności cholinergicznymi ośrodków, które z pnia mózgu poprzez wzgórze (PPN i LDT) lub bezpośrednio (z BF) pobudzają korę, co skutkuje desynchronizacją sygnału EEG. Z aktywacją cholinergiczną współdziała również impulsacja glutaminianergiczna pochodząca z neuronów pnia mózgu sąsiadujących z komórkami cholinergicznymi (BERRY 2012, LUPPI i współaut. 2013). Dowiedziano także, że PPN i LDT, tradycyjnie uznawane za struktury cholinergiczne, w rzeczywistości zawierają przemieszane populacje neuronów cholinergicznymi, glutaminianergicznymi i GABA-ergicznymi, występujących w porównywalnych proporcjach (WANG i MORALES 2009).

W czasie epizodu snu REM aktywność noradrenergiczna i serotonergiczna zanika, a czynność neuronów histaminergicznymi jest obniżona (Ryc. 3). Tak więc, do utrzymania stanu czuwania potrzebne są wszystkie monoaminy, glutaminian i ACh, a do wywołania i utrzymania PS wystarczy tylko glutaminian i ACh. Osobnym zagadnieniem jest podłoże mediatorowe atonii mięśniowej występującej podczas snu REM. Powstaje ona wskutek zstępującej aktywacji glutaminianergicznej z okolic mostu i opuszki do hamujących (GABA-ergicznymi lub glicynowych) interneuronów towarzyszących motoneuronom rdzeniowym (JONES 2005, 2011) oraz okresowego zaniku wpływów 5-HT i NA na motoneurony (BERRY 2012).

Jak widać z powyższego opisu, wszystkie ośrodkowe transmittory monoaminergiczne zmieniają swój poziom zgodnie z fazami cyklu sen-czuwanie. Na tle tych zmian wyjątek stanowi dopamina. Pierwsze badania (1981-1984), które analizowały dobową aktywność dopaminergiczną wykazały, że stężenie DA utrzymuje w tym okresie względnie stałe wartości; nie stwierdzono również zmian średniej częstości wyładowań neuronów DA (PACE-SCHOTT i HOBSON 2002). Stąd też początkowo uważano, że dopamina nie uczestniczy w procesach związanych z okołodobowymi zmianami aktywności. Niemniej od dawna było wiadome, że podawanie substancji, które na różne sposoby zwiększają poziom endogennej DA (amfetamina, kokaina, metylofenidat), powoduje wzbudzenie ośrodkowe, natomiast zastosowanie haloperidolu



Ryc. 3. Struktury i neuroprzekaźniki ośrodkowego układu nerwowego zaangażowane w indukcję i utrzymywanie stanu snu paradoksalnego.

Opis w tekście. Objaśnienia: patrz: Ryc. 1 i Ryc. 2.

(antagonisty receptorów DA) blokuje aktywizujący wpływ tych związków. W późniejszym czasie stwierdzono również wzrost poziomu dopaminy podczas deprywacji snu REM (DEMET i współaut. 1999), a także wyższą koncentrację DA w korze przedczołowej i jądrze półleżącym podczas czuwania i snu REM w

porównaniu z SWS (LENA i współaut. 2005). Z tego powodu wysunięto przypuszczenia o udziale DA w regulacji cyklu sen-czuwanie, przypisując jej rolę wspomaganie/stymulowania stanu czuwania. Następnie pojawiły się też hipotezy dotyczące roli DA w kształtowaniu fizjologicznych składowych snu.

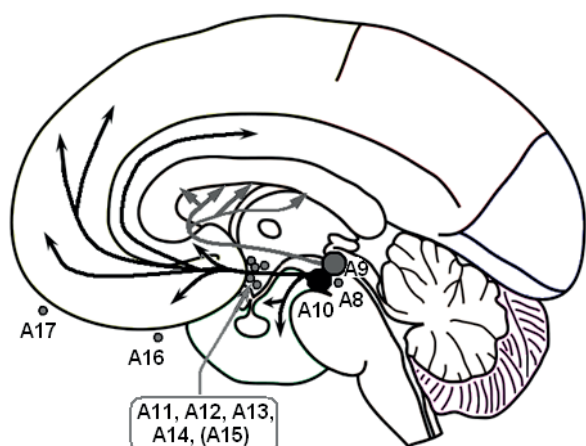
LOKALIZACJA NEURONÓW DOPAMINERGICZNYCH W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Dopamina jest aminą biogenną pochodzącą z przemiany L-tyrozyny, a także substancją wyjściową do syntezy noradrenaliny i adrenaliny. Działa na komórkę przez swoje receptory metabotropowe zlokalizowane w błonie pre-, jak i postsynaptycznej. Receptory te tworzą dwie rodziny, na które składa się grupa obejmująca receptory typu D1 oraz D5 (działające za pośrednictwem białek Gs i stymulujące syntezę cAMP) oraz grupa obejmująca receptory typu D2, D3 i D4 (działające za pośrednictwem białek Gi, powodujące spadek cAMP i hamujące obrót fosfatydilinozytolu).

Populacje dopaminergicznych neuronów OUN sklasyfikowane i oznaczone zostały jako grupy komórek A8-A16 (SMIDT i BURBACH 2007) (Ryc. 4). W odniesieniu do morfologii i anatomii mózgowia grupy te zlokalizowane są następująco: A8 – okolice jądra czerwienno (retrochiasmata); A9 – część zbita istoty czarnej; A10 – brzuszne

pole nakrywki śródmózgowia; A11 – okolice jądra nadsuteczowego w tylnym podwzgórze; A12 – jądro łukowate w guzowej części podwzgórze (tu dopamina pełni rolę prolaktostatyny); A13 – warstwa niepewna (zona incerta); A14 – okolice przedniego podwzgórze (periventricular hypothalamic nucleus); A15 – dogłowowa kontynuacja grupy A14; A16 – opuszka węchowa. Wyróżnia się czasem także grupę A17 zlokalizowaną w siatkówce oka. W większości, grupy te zawierają niewielką liczbę neuronów dopaminergicznych; zdecydowanie największe populacje tych komórek znajdują się w istocie czarnej i ściśle graniczącym z nią brzuszno brzuszno pole nakrywkowym. Neuronów z tych regionów posiadają długie projekcje docierające do rozległych obszarów kory i okolic podkorowych tworząc odpowiednio układ nigrostriatalny i mezolimbiczny (Ryc. 4).

Układ nigrostriatalny rozpoczyna się w grupie komórek A9 zlokalizowanych w



Ryc. 4. Lokalizacja grup komórek dopaminergicznych (A8–A17) oraz projekcji układu mezo limbicznego (kolor czarny) i nigrostriatalnego (kolor szary) w mózgu człowieka.

granicach części zbitej istoty czarnej (ang. substantia nigra pars compacta) w śródmózgowiu. Aksony tych komórek poprzez pęczek przyśrodkowy przodomózgowia dążą do grzbietowej części prążkowiec (skorupy i jądra ogoniastego). Stamtąd, poprzez GABA-ergiczną gałąź bładą, aktywacja biegnie do brzusznych jąder wzgórza (przedniego i bocznego) i dociera do pól 4 i 6 kory motorycznej. Jądro niskowzgórzowe, znajdujące się w przebiegu dodatkowej pętli neuronalnej łączącej SNc i struktury docelowe, może także glutaminianergicznie aktywować SNc.

Układ nigrostriatalny uczestniczy w inicjowaniu ruchów, koordynacji motoryczno-zmysłowej oraz integracji bodźców, uczeniu przestrzennym, a także w warunkowaniu wyćwiczonych reakcji ruchowych. Degeneracja neuronów w SNc i znaczne zmniejszenie aktywacji dopaminergicznej z tej okolicy upośledza czynność prążkowiec i jest główną przyczyną choroby Parkinsona.

Układ mezo limbiczny (wraz z częścią mezo korykalną) rozpoczyna się w grupie komórek A10 zlokalizowanych w brzusznej części nakrywki śródmózgowia (ang. ventral tegmental area, VTA). Aksony tych komórek poprzez pęczek przyśrodkowy przodomózgowia dążą głównie do jądra półleżącego, ale oprócz tego unerwiają także inne struktury. Projekcje do kory przedczołowej i przedniej kory obręczy należą do części mezo korykalnej. Układ mezo limbiczny jest zaangażowany w motywację zachowań, procesy związane z uzyskiwaniem nagrody i emocjonalne przetwarzanie bodźców, natomiast część mezo korykalna pełni rolę w procesach uczenia się i zapamiętywania. Dysfunkcje systemu mezo limbicznego obserwuje się w schizofrenii, w uzależnieniach, jak również w depresji (PEROGAMVROS i SCHWARTZ 2012).

Neurony należące do grupy A10, a zlokalizowane na niższych poziomach śródmózgowia, wchodzi w skład brzusznej części istoty szarej okołokomorowej (PAG), związanej m. in. z modulowaniem czucia bólu oraz analgezą (FLORES i współaut. 2004).

WPLYW AGONISTÓW I TRANSPORTERA DOPAMINY NA SEN I CZUWANIE

O ile endogenna DA jest czynnikiem stymulującym czuwanie, to DA lub jej agoniści (np. apomorfina) podane z zewnątrz działają w zależności od dawki. Systemowe podawanie selektywnych agonistów D1 indukuje desynchronizację EEG i wzbudzenie behawioralne zwierząt oraz zwiększa czas czuwania i redukuje trwanie SWS i snu REM. Agoniści receptora D2 w małych stężeniach zmniejszają czas czuwania i wzmagają sen (wskutek pobudzania autoreceptorów D2, a więc hamowania neuronów DA), zaś większe ich dawki tłumią SWS oraz sen REM, działając przede wszystkim na postsynaptyczne receptory D2. Efekty podawania agonistów receptora D3 sugerują, że w małych dawkach indukują one somnolencję i sen, zarówno u zwierząt, jak i ludzi (MONTI i MONTI 2007).

DA wywiera również wpływ na aktywność innych neurotransmiterów, np. ułatwia wydzielanie acetylocholino ze struktur podstawnego przodomózgowia (GOTTESMANN 1999), z kolei na wydzielanie DA i zmiany wzorca wyładowań neuronów mezo limbicznych mogą wpływać struktury (jądra szwu, LDT/PPT, LC, boczne podwzgórze) bezpośrednio zaangażowane w regulację snu i czuwania. Jak widać z powyższego, wpływ DA na poziom aktywności OUN nie wynika z bezpośredniej, prostej aktywacji struktur włączonych w regulację snu i czuwania, ale zależy od obwodów i dróg neuronalnych, w których występują różne typy receptorów dopaminowych, zarówno na poziomie przejściowym, jak i docelowym.

Istotną rolę dotyczącą wpływu dopaminy na regulację stanów sen-czuwanie, zarówno u człowieka jak i zwierząt, odgrywa aktywność transportera dopaminy (ang. dopamine transporter, DAT). Odpowiada on za wychwyt zwrotny transmittera i ograniczanie zasięgu jego działania w okolicach synapsy. Ludzie, posiadający w swoim genotypie oba allele upośledzonej odmiany genu kodującego DAT, odczuwali znacznie większy efekt podania kofeiny, a deprywacja snu powodowała u nich istotnie większe zmiany neurofizjologicznych wskaźników snu, w porównaniu z osobami z parą prawidłowych alleli (HOLST i współaut. 2014). Myszy nieposiadające genu *DAT* miały skrócony czas trwania SWS i zwiększony czas czuwania, niezależnie od wykazywanej aktywności lokomotorycznej,

co więcej, metamfetamina i modafinil nie powodowały u nich efektu wzbudzenia, natomiast wyraźne pobudzenie występowało w odpowiedzi na kofeinę (blokującą receptory adenozynowe) (WISOR i współaut. 2001). Opisany efekt autorzy wyjaśniają tym, że w synapsach u genetycznie zmodyfikowanych myszy zwiększone stężenie DA może wspomagać działanie kofeiny. Jest to tym bardziej możliwe, gdyż receptory DA i receptory adenozynowe występują w tych samych okolicach mózgu, a czasem nawet na tych samych neuronach. Natomiast u zwierząt posiadających prawidłowy gen *DAT* dopamina prawdopodobnie blokuje działanie adenozyliny, a blokada ta trwa aż do czasu, gdy zwiększający się sukcesywnie poziom adenozyliny przeważy aktywacyjne możliwości DA.

ZABURZENIA SNU ZWIĄZANE Z DYSFUNKCJĄ NEURONÓW DOPAMINERGICZNYCH

Jak już wspomniano, degeneracja SNc prowadzi do choroby Parkinsona. Wśród niemotorycznych objawów tej choroby występują zaburzenia poznawcze, insomnie i zaburzenia snu REM, a także przypominające sen REM wzorce aktywności neuronalnej podczas czuwania, rejestrowane zwłaszcza z hipokampa. Co więcej, podawanie analogów dopaminy (zwłaszcza ligandów receptorów D2) w leczeniu parkinsonizmu może powodować napady snu w ciągu dnia, a skutkiem ubocznym terapii farmakologicznej, szczególnie u starszych chorych są halucynacje (KULISEVSKY i ROLDAN 2004). Niestety, symptomy patologii motorycznej, najbardziej uciążliwe i charakterystyczne dla tej choroby, pojawiają się dopiero wtedy, gdy utrata czynności dopaminowej sięga 80% (IRANZO 2011). Tak późny czas postawienia diagnozy uniemożliwia rozpoczęcie leczenia w okresie, gdy skuteczność terapii może być wyższa. Natomiast uważa się, że zaburzenia snu mogą o wiele lat wyprzedzać zaburzenia ruchowe. Rzeczywiście, częściowe obniżenie poziomu DA przez podanie inhibitora hydroksylazy tyrozynowej powoduje zaburzenia snu REM bez zakłócania funkcji motorycznych (DZIRASA i współaut. 2006). Prawdopodobieństwo zachorowania na parkinsonizm u osób uskarżających się na specyficzne zaburzenia snu wzrasta 2–3 krotnie. Trwają próby ustalenia ściślejszych związków tych objawów z ewentualną przyszlą chorobą, by uczynić z nich użyteczne narzędzie diagnostyczne.

Leki ingerujące w działanie układu dopaminowego, stosowane w terapii choroby Parkinsona, również powodują zaburzenia snu. Mechanizm tych zmian polega na bezpośrednim wpływie na układy regulujące cykl sen-czuwanie oraz redukcji dokuczliwych objawów choroby podczas snu. Amfetamina zwiększa latencję snu i zmniejsza jego łączny czas trwania. L-DOPA zwiększa latencję snu REM i zmniejsza jego udział w całkowitym śnie, także podczas snu wyrównawczego. U chorych z narkolepsją L-DOPA poprawia czuwanie w porze dziennej. Apomorfina (agonista receptorów D1/D2), w zależności od dawki, może powodować senność lub wzmacniać stan czuwania. Senność w porze dziennej może pojawiać się wskutek długotrwałego podawania agonistów DA. Agoniści receptora D3 z grupy nie-ergolinowej mogą być przyczyną nagłych napadów senności podczas prowadzenia pojazdu (GARCIA-BORRERGUERO i współaut. 2003).

Schizofrenia łączona jest z nadaktywnością dopaminergiczną, a zaburzenia snu związane z tą chorobą polegają na zmianach w cyklu okołodobowym, insomnie i trudnościach w utrzymaniu snu. Leki przeciwpsychotyczne (blokujące aktywność DA) zwiększają czas trwania snu SWS oraz poprawiają utrzymanie stanu snu zarówno u osób chorych, jak i zdrowych. Po terapii haloperidolem lub flufenazyną okołodobowy cykl stabilizuje się na ponad rok czasu, choć wykazuje pewne anomalie (np. niską amplitudę zmian); leki te

istotnie zwiększają też stadium 2 snu NREM i latencję snu REM. Natomiast klozapina jest skuteczniejsza w synchronizacji wyraźnego rytmu dobowego i generuje mniej skutków ubocznych (MONTI i MONTI 2004, COHRS 2008, MONTI i współaut. 2013).

W budowie śródmózgowia człowieka trudno jest rozgraniczyć neurony VTA i SNc, mają one liczne wzajemne połączenia (FERREIRA i współaut. 2008), a degeneracja komórkowa w przebiegu choroby Parkinsona zachodzi zarówno w SNc, jak i, choć w mniejszym stopniu, w VTA (DYMECKI i współaut. 1996). Stąd trudno jest przypisywać ściśle określone role SNc i VTA w modulowaniu procesów snu i czuwania, choć ze względu na przebieg projekcji można przypuszczać, że zmiany te zależą głównie od aktywności neuronów VTA. Stwierdzono także wzrost ekspresji c-Fos w dopaminowych neuronach VTA (z jednoczesnym brakiem zmian w neuronach SN) podczas wyrównawczego snu REM (MALONEY i współaut. 2002). Inne badania przy użyciu metody c-Fos wskazują jednak na zupełnie inne miejsca w układzie dopaminowym, które są aktywne podczas wyrównawczego snu REM lub jego deprywacji, jest to mianowicie tylnopodwzgórzowa grupa komórek A11 oraz warstwa niepewna (A13) (LEGER i współaut. 2010).

Okołodobowy cykl snu i czuwania ma związek z innymi cyklami biologicznymi, a zwłaszcza z okresami aktywności ruchowej. FIFEL i współaut. (2014) badali efekty chemicznej lezji dopaminergicznych neuronów nakrywki śródmózgowia u małp, uzyskując zwierzęcy model choroby Parkinsona poprzez długotrwałe podawanie MPTP (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-czterohidropirydyna). Wskutek zniszczenia ok. 50% neuronów SN i VTA nastąpiła utrata aktywności transportera dopaminowego DAT sięgająca 88% w prążkowiu i 74% w jądrze półleżącym. Takie uszkodzenie nie miało wpływu na czynność zegara okołodobowego w odniesieniu do aktywności ruchowej małp dopóki stosowano 12 godzinny cykl świetlny, ale jeżeli zwierzęta pozostawiono przez cały czas w oświetlonych pomieszczeniach, to całkowicie traciły okołodobową cykliczność ruchową, a jednocześnie następował znaczny wzrost ich ruchliwości. W tych warunkach dobowe cykle hormonalne melatoniny i kortyzolu pozostały niezmiennione. Autorzy sugerują, że wpływ zegara jądra nadskrzyżowaniowego na aktywność ruchową odbywa się za pośrednictwem układów dopaminowych i po ich uszkodze-

niu, bez dodatkowych bodźców synchronizujących pochodzących z otoczenia, samo działanie zegara jest zbyt słabe dla uzyskania prawidłowego cyklu aktywności ruchowej. Otrzymane wyniki świadczą o głębszych, niż dotychczas sądzono, zaburzeniach okołodobowego komponentu cyklu snu i czuwania występujących w chorobie Parkinsona i wskazują na zasadniczy wpływ odpowiedniej ekspozycji na światło dla optymalnego funkcjonowania chorych. Wpływ dopaminy na funkcjonowanie zegara okołodobowego potwierdzają też badania GONZALEZA i współaut. (2012), którzy stwierdzili, że produkcja melatoniny i serotoniny w szyszynce jest regulowana okołodobową heteromeryzacją receptorów adrenergicznych i D4. Receptor D4 w warunkach oświetlenia tworzy kompleksy z receptorami alfa 1B, beta1 i beta2 hamując ich aktywujący wpływ na przemiany tryptofanu, serotoniny i melatoniny, jak również na uwalnianie 5-HT i melatoniny z komórek gruczołowych.

FINAN i SMITH (2013) zwracają uwagę na częste współwystępowanie i wzajemne oddziaływanie bezsenności, chronicznego bólu i depresji. Bezsenność i zaburzenia snu są skutkiem przyjmowania amfetaminy, kokainy lub metylfenidatu (które działają bezpośrednio na neurony dopaminowe) i występują zarówno w fazie ostrej uzależnienia, jak i w okresie abstynencji. Podawanie amfetaminy lub modafinilu utrzymuje wyższy poziom czuwania u psów z wrodzoną narkolepsją. Upośledzenie snu występuje nie tylko w parkinsonizmie, ale też w chorobie zwanej zespołem niespokojnych nóg, która objawia się przemożną potrzebą poruszania dolnymi kończynami podczas nocnego spoczynku, co uniemożliwia zaśnięcie i prawidłowy przebieg snu. Pojawia się bezsenność, wydłuża czas zasypiania, zmniejsza się efektywność i zwiększa niestabilność snu. Uważa się, że przyczyną tej choroby jest dysfunkcja układu nigrostriatalnego, ponieważ podanie pacjentom niskich dawek agonistów dopaminowych znacznie redukuje dokuczliwe objawy i pozwala na spokojny sen. W histologicznych badaniach mózgu *post mortem*, w prążkowiu osób chorych na zespół niespokojnych nóg, stwierdzono zmniejszoną ilość receptorów D2. Natomiast RYE (2004) zwraca uwagę na znaczenie dopaminergicznej aktywacji neuronów rdzenia przedłużonego i kręgowego pochodzącej z podwzgórzowej grupy komórek A11, która według tego autora jest idealnym miejscem do integrowania środowiskowych

bodźców ze stanami snu i czuwania oraz z poziomem aktywacji sercowo-oddechowej i potencjalnie może modulować/nasiłać niepożądaną, nocną aktywność ruchową.

Wskutek uszkodzenia VTA i PAG powstaje przeczulica bólowa, natomiast stymulacja tych okolic powoduje analgezję. Działa tu złożony mechanizm regulacyjny. W normalnych warunkach wskutek glutaminianergicznej aktywacji VTA ustala się stały poziom tonicznego wydzielania dopaminy. W odpowiedzi na zwiększony poziom bodźców bólowych następuje fazowe, przyspieszone wydzielanie dopaminy, zachodzące podczas następujących po sobie, salwowych wyładowań neuronów VTA (tzw. *burst firing**), które skutkuje przede wszystkim aktywacją receptorów D2.

Aby zachować stan równowagi, przy wzroście poziomu tonicznej dopaminy następuje hamowanie seryjnych wyładowań neuronów DA poprzez modulowanie glutaminianergicznych wejść do VTA i odpowiednie pobudzenie receptorów D1 i D2 w hipokampie i jądrze półleżącym, które zwrotnie regulują aktywność VTA. Tak więc, przy podwyższonym poziomie tonicznej dopaminy, zachodzi hamowanie jej fazowego wydzielania i upośledzenie efektu przeciwbólowego. Wskutek tego nadmierny tonus DA może być niekorzystny dla osób cierpiących na przewlekłe zespoły bólowe, ze względu na to, że

zwiększa poziom czuwania i hamuje analgetyczne działanie DA w odpowiedzi na bodźce bólowe.

Zmiany architektury snu w depresji dotyczą przedwczesnego pojawiania się epizodów snu REM i spłycenia SWS, dochodzą do tego zaburzenia cyklu okołodobowego (DEMET i współaut. 1999). Stany depresyjne związane są przede wszystkim z działaniem serotoniny i noradrenaliny na ośrodki kory czołowej i hipokampa. Niemniej jednak rozregulowanie emocji w depresji obejmuje nie tylko wzrost negatywnych uczuć, takich jak beznadzieja, smutek i gniew, które można bezpośrednio powiązać z zaburzeniami wydzielania 5-HT i NA. U pacjentów stwierdza się również utratę pozytywnych wrażeń, jak np. pozytywna motywacja czy radość z otrzymania gratyfikacji. Powszechnie uznanym neuronalnym podłożem tej anhedonii są dysfunkcje mezolimbicznego układu nagrody. U chorych na depresję stwierdzono hipersensytyzację występującą w odpowiedzi na agonistów dopaminy, co jest wskaźnikiem niskiego poziomu endogennej dopaminy. FINAN i SMITH (2013) uważają, że wspólnym podłożem występowania bezsenności, chronicznego bólu i depresji jest niewłaściwe funkcjonowanie mezolimbicznego układu dopaminergicznego i jego wpływ na chorobowo zmienione procesy neurobiologiczne.

UDZIAŁ DOPAMINY W REGULACJI SNU PARADOKSALNEGO I MARZEŃ SENNYCH

Jak już wspomniano, LÉNA i współaut. (2005) wykazali wyższą koncentrację DA w korze przedczołowej i jądrze półleżącym podczas czuwania i snu REM w porównaniu z SWS. Następnie potwierdzono, że podczas snu REM u szczurów w VTA następuje wzrost wyładowań typu „*burst firing*” skorelowany z wysokim poziomem dopaminy w jądrze półleżącym, a wzmożenie aktywności VTA następuje 10-20 s przed rozpoczęciem epizodu snu REM (DAHAN i współaut. 2007). Te wyładowania seryjne (związane z fazowym wydzielaniem DA) były procentowo istotnie częstsze nie tylko w stosunku do SWS, ale i do okresu czuwania, i równie trwałe, jak podczas ważnych dla przeżycia zachowań szczurów (jedzenie, agresja, seks). Badacze sugerują, że chociaż nie ma

dowodów na udział dopaminy w generowaniu snu REM, to prawdopodobnie moduluje ona hipokampalny rytm theta i podobnie jak w czasie czuwania uczestniczy w procesach plastyczności synaptycznej oraz konsolidacji pamięci długotrwałej podczas tej fazy snu. Obecnie uważa się, że pomimo względnie stałego średniego poziomu wyładowań komórek DA podczas doby, neurony te uczestniczą w regulacji stanów snu i czuwania poprzez zmiany czasowego wzorca wyładowań, czyli przejścia do aktywności fazowej (MONTI i MONTI 2007).

Najbardziej atrakcyjna hipoteza dotycząca roli DA w śnie wiąże się z jej udziałem w generowaniu marzeń sennych. Sen REM i marzenia są wysoko skorelowane ze sobą, chociaż nie jest to zależność zupełna (w 5-30%

[*] „*Burst firing*” to serie (zwykle 2-10) potencjałów iglicowych, następujących po sobie z krótkimi interwałami; w miarę trwania serii iglice te stopniowo zmniejszają amplitudę i zwiększają czas trwania. Po serii następuje dłuższy okres zmniejszonej aktywności elektrycznej neuronu DA.

snu REM brak marzeń, natomiast w 5–10% SWS marzenia występują). Marzenia senne są przejawem funkcji psychicznych we śnie i występują w efekcie pobudzenia kory mózgowej. Uszkodzenia takich okolic korowych jak styk skroniowo-ciemieniowo-potyliczny oraz brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa znoszą marzenia senne, przy czym nie naruszają częstości, ani czasu trwania epizodów snu REM (SOLMS 2000). Utrata marzeń po uszkodzeniach kory przedczołowej, do której docierają liczne aksony śródmózgowiowych neuronów dopaminowych, jest jednym z dowodów na to, że za pojawianie się marzeń sennych odpowiada aktywacja dopaminowa kory. Stwierdzono również, że ubytek marzeń występuje w przebiegu choroby Parkinsona, a terapia przy zastosowaniu L-DOPA wzmacnia żywe i emocjonalne wyobrażenia senne (LIMA i współaut. 2008). Te doniesienia pozwoliły na sformułowanie hipotezy, że marzenia senne nie są wyzwalane przez sen REM, rozpoczynający się wraz ze wzrostem aktywności cholinergicznymi jądermi pnia mózgu, ale przez aktywację układu mezolimbicznego, która *de facto* zachodzi często podczas snu REM (SOLMS 2000). Sen REM i marzenia są więc kontrolowane przez różne mechanizmy mózgowe: sen REM w postaci jego składowych fizjologicznych – przez cholinergic-

no-glutaminianowe mechanizmy pnia mózgu, a marzenia – przez aktywację dopaminergiczną przodomózgowia. Stąd też marzenia senne mogą być wyzwalane podczas SWS, jeżeli zaistnieją warunki do dopaminergicznego pobudzenia przodomózgowia, co więcej w patologicznych sytuacjach mogą pojawiać się podczas czuwania, przyjmując formę halucynacji.

Sen REM jest wyzwalany przez cholinergiczno-glutaminianergiczne jądra mostu: jądro konarowo-mostowe i grzbietowo-boczne jądro nakrywki. Jądra te mogą jednocześnie stymulować VTA, z którym posiadają liczne połączenia wstępujące. W wyniku tego pobudzenia drogi mezolimbicznej będą aktywować przodomózgowie i indukować marzenia. Jest to sytuacja dosyć częsta, ponieważ cholinergiczna aktywacja jest nasiloną w okresie snu REM i stanowi źródło stymulacji siatkowatego układu wstępującego, dlatego też korelacja między występowaniem marzeń i PS jest wysoka. Pobudzenie VTA pochodzące z innych wejść i zdarzające się w SWS może skutkować pojawieniem się marzeń w tej fazie snu, ze względu jednak na inny stan elektryczno-funkcjonalny kory (fale wolne zamiast desynchronizacji) marzenia te są mniej wyraziste, mniej żywe i pozbawione emocji.

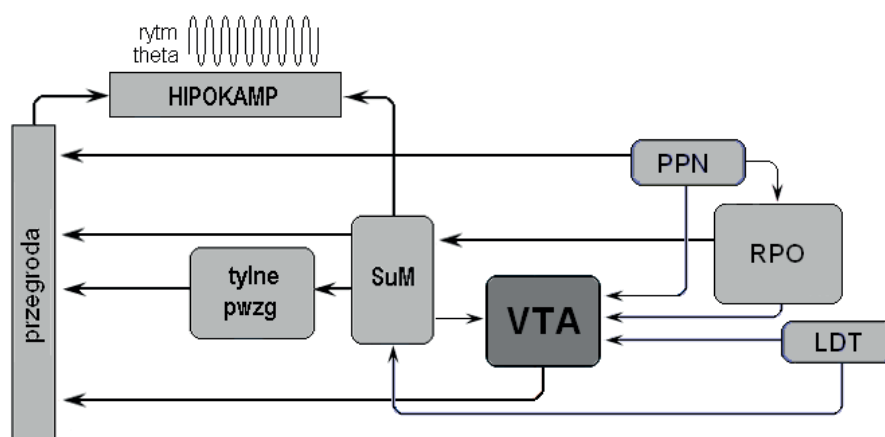
ROLA DOPAMINY W INDUKCJI HIPOKAMPALNEGO RYTMU THETA

Jedną z charakterystycznych cech snu REM, należących do tonicznych składowych tej fazy snu, jest rytm theta rejestrowany z hipokampalnych odprowadzeń EEG. Rytm ten, szczególnie wyraźny u gryzoni, występuje również podczas epizodów czuwania połączonych z aktywnością ruchową typu dowolnego. Uważa się, że taka czynność elektryczna towarzyszy, albo nawet sprzyja procesom zapamiętywania i uczenia się (HASSELMO 2005). Podłoże mediatorowe rytmu theta jest niejednorodny; podczas snu ma charakter cholinergiczny, natomiast w czuwaniu prawdopodobnie zależy od aktywacji serotoninowej (BLAND 1986).

Rytm theta jest regulowany przez wielopoziomowy system ośrodków mózgu, w którym główne struktury stanowią jądra siatkowate pnia mózgu, tylne podwzgórze i jądro nadsuteczkwate oraz okolica przegrody przodomózgowia (BLAND 1986). Mediatorzy występujące w tym systemie to (oprócz

wspomnianej już ACh i 5-HT) GLU i GABA. W modelu zaproponowanym przez VERTE-SA (2005) pobudzenie z jądra przedniego mostu dociera do przegrody przyśrodkowej poprzez jądro nadsuteczkwate, które posiada również bezpośrednie połączenia z hipokampem i glutaminianergicznie aktywuje obie te struktury. Jądro nadsuteczkwate może przekazywać pobudzenia do przegrody bezpośrednio lub poprzez okolicę tylnego podwzgórza. Natomiast główny tor pobudzenia, biegnący z przegrody, opiera się na regulacji cholinowej i GABA-ergicznej neuronów hipokampa.

Strukturą, której aktywacja towarzyszy stanom behawioralnym związanym z występowaniem rytmu theta w hipokampie, jest między innymi VTA, które posiada bezpośrednie połączenia zarówno z przegrodą, jak i hipokampem. W regionach tych występują receptory dopaminowe, zaś mikroiniekcje analogów DA indukują rytm theta, gdy podane są do przegrody (FITCH i współaut. 2006), ale nie wtedy,



Ryc. 5. Przypuszczalny udział brzusznego pola nakrywki (VTA) i dopaminy w systemie struktur związanych z indukcją hipokampalnego rytmu theta.

Aktywacja z jąder pnia mózgu (LDT, PPN, RPO) dociera do VTA i SuM, stamtąd jest przekazywana do przegrody przodomózgowia, a następnie pobudza struktury hipokampa. Dotychczasowe modele wstępującego układu indukcji rytmu theta uwzględniały jedynie drogi przechodzące przez SuM i tylne podwzgórze. VTA posiada również bezpośrednie projekcje do hipokampa, ale nie są one wykorzystywane w indukcji theta. LDT – jądro grzbietowo-boczne nakrywki, PPN – jądro konarowo-mostowe, RPO – jądro przedniego mostu, SuM – jądro nadsuteczkowe, VTA – pole brzuszne nakrywki.

gdy dopamina działa bezpośrednio na tkankę hipokampa (KONOPACKI i współaut. 1988). Okazuje się, że elektryczna i farmakologiczna stymulacja VTA prowadzi do pojawiania się hipokampalnego theta, natomiast lezja VTA lub jego czasowa blokada chemiczna upośledza lub znosi możliwość sensorycznej indukcji tego rytmu (ORZEL-GRYGLEWSKA i współaut. 2006, 2010, 2012, 2013). Długotrwałe epizody synchronicznego i regularnego rytmu theta uzyskano zwłaszcza po mikroiniekcjach bikukuliny (antagonisty receptora $GABA_A$) oraz NMDA (agonisty glutaminianowego receptora NMDA), a także wskutek stymulacji elektrycznej. W tym względzie stymulacja elektryczna VTA była bardziej efektywna od stymulacji SNc, ponieważ natężenie prądu wymagane do indukcji theta z SNc zawsze było wyższe od prądu stosowanego w VTA. Szlak dopaminowej aktywacji z VTA do hipokampa prowadzi przez przegrodę, ponieważ jej prokainowa blokada uniemożliwiała otrzymanie rytmu theta po stymulacji VTA (ORZEL-GRYGLEWSKA i współaut. 2012). Podczas snu REM

moc sygnału rejestrowanego z VTA i z hipokampa wysoko korelowała ze sobą w przedziale częstotliwości theta, w tych warunkach stwierdzono również opóźnienie sygnału z hipokampa względem aktywności VTA (ORZEL-GRYGLEWSKA i współaut. 2014), co sugeruje, że VTA jest pierwotnym źródłem takich zmian elektrycznych. U szczurów w narkozie uretanowej mikroiniekcje analogów GLU do VTA wywoływała rytm theta, a blokada receptorów glutaminowych uniemożliwiała jego sensoryczną indukcję. Takie glutaminianergiczne pobudzenie VTA *in vivo* może otrzymywać ze struktur grzbietowo-bocznej nakrywki i jądra konarowo-mostowego, które zawierają neurony selektywnie aktywne w PS i są istotne dla wystąpienia rytmu theta. Liczne połączenia mogące mieć udział w powstawaniu theta stwierdzono również między jądrem przednim mostu a VTA (GEISLER i ZAHM 2005). Przypuszczalna pozycja VTA w systemie struktur pnia mózgu związanych z indukcją rytmu theta przedstawiona została na Ryc. 5.

PODSUMOWANIE

Wpływ dopaminy na poziom aktywności kory mózgowej, a także na przebieg cyklu okołodobowego odbywa się na wielu płasz-

czynach i dotyczy zarówno snu, jak i czuwania. Podczas czuwania aktywacja układu mezolimbicznego wzmagą poziom czujności

prowadząc do wzmożonej motywacji w zachowaniu zwierzęcia i ma znaczenie nagradzające; te same okolice limbiczne przodomózgowia są pobudzane dopaminergicznie w śnie REM generując subiektywne wrażenia emocjonalne. DA wydzielana na zakończeniach aksonów dążących do hipokampa u czuwającego osobnika uczestniczy w proce-

sach uczenia się, a w fazie snu REM umożliwia konsolidację śladów pamięciowych. W stanach patologicznych DA w czasie czuwania wyzwała halucynacje, natomiast aktywacja dopaminowa przodomózgowia w śnie REM prowadzi do występowania irracjonalnych, żywych i barwnych marzeń sennych.

ZNACZENIE DOPAMINY W REGULACJI STANÓW SNU I CZUWANIA

Streszczenie

Sen i czwanie regulowane są przez szereg neurotransmiterów i neuromodulatorów ośrodkowego układu nerwowego. W pracy przedstawiono fakty przemawiające za udziałem dopaminergicznego układu mezostriałnego i mezo-kortykolimbicznego w regulacji snu i czuwania. Omówiono wpływ dopaminy, jej agonistów i transportera dopaminowego

na stan czuwania i snu, zaburzenia snu towarzyszące dysfunkcjom układu dopaminergicznego oraz rolę dopaminy w śnie REM i indukcji marzeń sennych. Przedstawiono także propozycję modelu uwzględniającego udział dróg mezo-limbicznych w systemie generacji hipokampalnego rytmu theta, który jest jedną z kryterialnych cech snu REM.

THE ROLE OF DOPAMINE IN THE CONTROL OF SLEEP-WAKE STATES

Summary

Sleep and wakefulness are regulated by a number of neurotransmitters and neuromodulators of the central nervous system. This paper presents the facts supporting the role of the dopaminergic mesocorticolimbic and mesostriatal systems in the regulation of sleep and wakefulness. The effects of dopamine, its agonists and dopamine transporter

on wakefulness, sleep, sleep disorders and the role of dopamine in the induction of REM sleep and dreams are discussed. Mesolimbic pathways are included in a suggested model of generation of hippocampal theta rhythm, which is one of the criterial features of REM sleep.

LITERATURA

- BERRY R. B., 2012. *Neurobiology of sleep*. [W:] *Fundamentals of sleep medicine*. BERRY R. B. (red.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 91-100.
- BLAND B. H., 1986. *The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms*. Prog. Neurobiol. 26, 1-54.
- COHRS S., 2008. *Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics*. CNS Drugs 22, 939-962.
- DAHAN L., ASTIER B., VAUTRELLE N., URBAIN N., KOCSIS B., CHOUVET G., 2007. *Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep*. Neuropsychopharmacology 32, 1232-1241.
- DEMET E. M., CHICZ-DEMET A., FALLON J. H., SOKOLSKI K. N., 1999. *Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych. 23, 753-784.
- DYMECKI J., LECHOWICZ W., BERTRAND E., SZPAK G. M., 1996. *Changes in dopaminergic neurons of the mesocorticolimbic system in Parkinson's disease*. Folia Neuropathol. 34, 102-106.
- DZIRASA K., RIBEIRO S., COSTA R., SANTOS L. M., LIN S. C., GROSMARK A., SOTNIKOVA T. D., GAINETDINOV R. R., CARON M. G., NICOLELIS M. A., 2006. *Dopaminergic control of sleep-wake states*. J. Neurosci. 26, 10577-10589.
- FERREIRA J. G. P., DEL-FAVA F., HASUE R. H., SHAMMAH-LAGNADO S. J., 2008. *Organization of ventral tegmental area projections to the ventral tegmental area-nigral complex in the rat*. Neuroscience 153, 196-213.
- FIFEL K., VEZOLI J., DZAHINI K., CLAUSTRAT B., LEVIEL V., KENNEDY H., PROCYK E., DKHISSI-BENYAHYA O., GRONFIER C., COOPER H. M., 2014. *Alteration of daily and circadian rhythms following dopamine depletion in MPTP treated non-human primates*. PLoS One 9(1):e86240. doi: 10.1371/journal.pone.
- FINAN P. H., SMITH M. T., 2013. *The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism*. Sleep Med. Rev. 17, 173-183.
- FITCH T. E., SAHR R. N., EASTWOOD B. J., ZHOU F. C., YANG C. R., 2006. *Dopamine D1/5 receptor modulation of firing rate and bidirectional theta burst firing in medial septal/ventral limb of diagonal band neurons in vivo*. J. Neurophysiol. 95, 2808-2820.
- FLORES J. A., EL BANOUA F., GALÁN-RODRÍGUEZ B., FERNÁNDEZ-ESPEJO E., 2004. *Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors*. Pain 110, 205-214.
- GARCIA-BORREGUERO D., LARROSA O., BRAVO M., 2003. *Parkinson's disease and sleep*. Sleep Med. Rev. 7, 115-129.
- GEISLER S., ZAHM D. S., 2005. *Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substrates*

- tum for integrative functions. *J. Comp. Neurol.* 490, 270-294.
- GONZÁLEZ S., MORENO-DELGADO D., MORENO E., PÉREZ-CAPOTE K., FRANCO R., MALLOL J., CORTÉS A., CASADÓ V., LLUÍS C., ORTIZ J., FERRÉ S., CANELA E., MCCORMICK P. J., 2012. *Circadian-related heteromerization of adrenergic and dopamine D receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland.* *PLoS Biol.* 10(6):e1001347. doi: 10.1371/journal.pbio.1001347.
- GOTTESMANN C., 1999. *Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep.* *Prog. Neurobiol.* 59, 469-508.
- HASSELMO M. E., 2005. *What is the function of hippocampal theta rhythm? Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data.* *Hippocampus* 15, 936-949.
- HOLST S. C., BERSAGLIERE A., BACHMANN V., BERGER W., ACHERMANN P., LANDOLT H. P., 2014. *Dopaminergic role in regulating neurophysiological markers of sleep homeostasis in humans.* *J. Neurosci.* 34, 566-573.
- IRANZO A., 2011. *Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease.* *J. Neurol. Sci.* 310, 283-285.
- JONES B. E., 2005. *From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates.* *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 578-586.
- JONES B. E., 2011. *Neurobiology of waking and sleeping.* [W:] *Handbook of Clinical Neurology.* 98, *Sleep Disorders, Part 1.* MONTAGNA P., CHOKROVERTY S. (red.). Elsevier B.V., Londyn, 131-149.
- KONOPACKI J., BLAND B. H., ROTH S. H., 1988. *Evidence that activation of in vitro hippocampal theta rhythm only involves muscarinic receptors.* *Brain Res.* 455, 110-114.
- KULISEVSKY J., ROLDAN E., 2004. *Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease.* *Neurology* 63, S28-30.
- LÉGER L., SAPIN E., GOUTAGNY R., PEYRON C., SALVERT D., FORT P., LUPPI P. H., 2010. *Dopaminergic neurons expressing Fos during waking and paradoxical sleep in the rat.* *J. Chem. Neuroanat.* 39, 262-271.
- LÉNA I., PARROT S., DESCHAUX O., MUFFAT-JOLY S., SAUVINET V., RENAUD B., SUAUD-CHAGNY M. F., GOTTESMANN C., 2005. *Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep-wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats.* *J. Neurosci. Res.* 81, 891-899.
- LIMA M. M. S., REKSIDLER A. B., VITAL M. A. B. F., 2008. *The dopaminergic dilemma: Sleep or wake? Implications in Parkinson's disease.* *Biosci. Hypoth.* 1, 9-13.
- LUPPI P. H., CLEMENT O., GARCIA S. V., BRISCHOUX F., FORT P., 2013. *New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine.* *Sleep Med.* 14, 714-718.
- MALONEY K. J., MAINVILLE L., JONES B. E., 2002. *c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery.* *Eur. J. Neurosci.* 15, 774-778.
- MONTI J. M., MONTI D., 2004. *Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs.* *Sleep Med. Rev.* 8, 133-148.
- MONTI J. M., MONTI D., 2007. *The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking.* *Sleep Med. Rev.* 11, 113-133.
- MONTI J. M., BAHAMMAM A. S., PANDI-PERUMAL S. R., BROMUNDT V., SPENCE D. W., CARDINALI D. P., BROWN G. M., 2013. *Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia.* *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 43, 209-216.
- ORZEL-GRYGLEWSKA J., JURKOWLANIEC E., TROJNAR W., 2006. *Microinjection of procaine and electrolytic lesion in the ventral tegmental area suppressed hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats.* *Brain Res. Bull.* 68, 295-309.
- ORZEL-GRYGLEWSKA J., KUŚMIERCZAK M., JURKOWLANIEC E., 2010. *Involvement of GABAergic transmission in the midbrain ventral tegmental area in the regulation of hippocampal theta rhythm.* *Brain Res. Bull.* 83, 310-320.
- ORZEL-GRYGLEWSKA J., KUŚMIERCZAK M., MAJKUTEWICZ I., JURKOWLANIEC E., 2012. *Induction of hippocampal theta rhythm by electrical stimulation of the ventral tegmental area and its loss after septum inactivation.* *Brain Res.* 1436, 51-67.
- ORZEL-GRYGLEWSKA J., KUŚMIERCZAK M., MATULEWICZ P., JURKOWLANIEC E., 2013. *Dopaminergic transmission in the midbrain ventral tegmental area in the induction of hippocampal theta rhythm.* *Brain Res.* 1510, 63-77.
- ORZEL-GRYGLEWSKA J., MATULEWICZ P., JURKOWLANIEC E., 2014. *Theta activity in local field potential of the ventral tegmental area in sleeping and waking rats.* *Behav. Brain Res.* 265, 84-92.
- PACE-SCHOTT E. F., HOBSON J. A., 2002. *The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks.* *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 591-605.
- PEROGAMVROS L., SCHWARTZ S., 2012. *The roles of the reward system in sleep and dreaming.* *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1934-1951.
- RYE D. B., 2004. *Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge.* *Sleep Med.* 5, 317-328.
- SMIDT M. P., BURBACH J. P. H., 2007. *How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron.* *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 21-32.
- SOLMS M., 2000. *Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms.* *Behav. Brain Sci.* 23, 843-850.
- VERTES R. P., 2005. *Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory.* *Hippocampus* 15, 923-935.
- WANG H. L., MORALES M. M., 2009. *Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain independent populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat.* *Eur. J. Neurosci.* 29, 340-358.
- WISOR J. P., NISHINO S., SORA I., UHL G. H., MIGNOT E., EDGAR D. M., 2001. *Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness.* *J. Neurosci.* 21, 1787-1794.