

Marian H. Lewandowski *

Udział tworu siatkowatego mózgowia w generowaniu rytmów biologicznych u ssaków

Streszczenie

Od wielu lat uwaga chronobiologów skupiona jest nad mechanizmem odpowiedzialnym za generowanie i transmisję rytmów biologicznych.

Twór siatkowaty, jako struktura niespecyficzna mózgu, pełni ważną rolę w wielu procesach fizjologicznych organizmów zwierzęcych. Uczestniczy także w generowaniu rytmów okołodobowych.

Kawamura proponuje model zegara biologicznego u szczura, w którym twór siatkowaty wstępujący pobudzający (RAS) spełnia rolę wzmacniacza bodźców płynących do jąder nadskrzyżowaniowych - czynnego oscylatora generującego rytmy biologiczne.

WSTĘP

Od przeszło dwudziestu lat przyjmuje się, że rytmy circadiane mają charakter endogenny. Do tej pory jednak niewiele wiadomo na temat mechanizmu odpowiedzialnego za ich generowanie i transmisję. Dyskusja uczonych skupia się wokół czterech zasadniczych problemów, które składają się na całościową organizację procesów rytmicznych (Van Cauter, 1986):

* Zakład Fizjologii Zwierząt, Pracownia Chronobiologii, Instytut Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

- istnienia jednego czy wielu, sobie podporządkowanych oscylatorów zdolnych do generowania nieprzerwanej, automatycznej, rytmicznej oscylacji,

- wpływu czynników zewnętrznych "Zeitgeberów" na działanie tego, względnie tych oscylatorów, które dostarczają informacji o czasowych zmianach środowiska zewnętrznego,

- układów podporządkowanych centralnemu oscylatorowi, względnie oscylatorom.

- rytmów zewnętrznych, badanych lub mierzonych przez chronobiologów, jako końcowy efekt wewnętrznych procesów rytmicznych.

Niewątpliwie najbardziej interesujące, a jednocześnie najmniej poznane jest zagadnienie pierwsze.

SCN - JAKO OSCYLATOR OKOŁODOBOWY

Przypuszcza się, że oscylatory okołodobowe, które w istotny sposób przyczyniają się do kontroli procesów rytmicznych, znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym licznych filogenetycznie odmiennych organizmów (Block i Page, 1978). Problem ten jest szczególnie intensywnie badany u ssaków. Istnieje coraz więcej dowodów, pochodzących głównie z badań na gryzoniach, że jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (SCN - suprachiasmatic nuclei) zawierają oscylator okołodobowy, który może być zegarem biologicznym względnie jego istotną częścią składową, a przez to może mieć duży wpływ na organizację okołodobową u ssaków (Moore, 1983; Turek, 1981, 1985).

Stwierdzono, że w wyniku lezji jąder nadskrzyżowaniowych u szczura następuje zanik rytmiki okołodobowej picia, jedzenia, aktywności lokomotorycznej (Stephan i Zucker, 1972), poziomu kortykosteronu w surowicy (Moore i Eichler, 1972), N-acetylttransferazy w szyszynce, snu, akcji serca i temperatury ciała (Turek, 1981).

Badania w licznych laboratoriach potwierdziły zanik wielu rytmów okołodobowych, w wyniku uszkodzenia jąder nadskrzyżowaniowych u innych zwierząt (Moore, 1979; Rusak i Zucker, 1979; Van Den Pol, 1980). Jednakże

w odróżnieniu od gryzoni u naczelnych po zniszczeniu SCN nie zaobserwowano zaniku rytmu temperatury ciała (Minors i Waterhouse, 1986).

Jądra nadskrzyżowaniowe leżą na drodze retina - podwzgórze (RTH-retinohypothalamic tract) i są częścią drogi optycznej. Należą więc do układu specyficznego mózgowia (Pickard, 1980). Z drugiej jednak strony do SCN dochodzą włókna nerwowe z ciała kolankowatego bocznego (LGN-lateral geniculatum nucleus), tworząc drogę ciało kolankowate boczne - podwzgórze (GTH-geniculatumhypothalamic tract) (Francesconi et al., 1984).

Ciało kolankowate boczne ma bezpośrednie połączenie z układem niespecyficznym mózgu, którego głównym reprezentantem jest twór siatkowaty (FR-formatio reticularis) (Harrington et al., 1985).

TWÓR SIATKOWATY - STRUKTURA I FUNKCJA

Wydaje się, że chronobiolodzy, zajmujący się badaniem mechanizmów leżących u podstaw zjawisk rytmicznych ssaków, zbyt mało uwagi poświęcają tej tak ważnej części mózgowia.

Twór siatkowaty po raz pierwszy został zlokalizowany, mniej lub więcej dokładnie, półtora wieku temu przez Pierre Flourensa i określony przez niego jako "noed vital" - węzeł życia (Birkmayer i Pilleri, 1965). Właściwe jednak jego odkrycie nastąpiło 100 lat później przez Włochów. Od tego czasu przyzwyczailiśmy się, że istnieje oprócz specyficznego układu, również oddzielny niespecyficzny układ mózgowia, który niejako zapala i gasi lampy w całym mózgowiu, a przez to sprawia, że mózgowie jako całość znajduje się bądź w stanie czuwania i adekwatnej reaktywności na bodźce świata zewnętrznego, bądź przeciwnie, w stanie zmniejszonej reaktywności i względnego odizolowania od świata zewnętrznego.

Ten niespecyficzny układ ciągnie się niemal przez całą ośrodkową część pnia mózgu i tak jak szprychy rozchodzą się promieniście ze środka koła do znajdującej się na obwodzie obręczy, tak czynnościowe wpływy tego ośrodkowego układu mogą działać w wielu kierunkach (ryc. 1): ogonowo na rdzeń, wpływając zarówno na odruchy, jak i na inne czynności rdzeniowe, ogonowo i brzusznie na podwzgórze i mechanizmy przysadkowe, przez

które wpływy te mogą się rozchodzić na funkcje trzewne i dokrewne, głowo-wo na międzymózgowie i węchomózgowie, gdzie umiejscowione są afekt i emocje, bardziej głowowo i grzbietowo na nową korę półkul mózgowych, które wraz ze wzgórzem i głównymi jądrami służą wyższym funkcjom czuciowym, ruchowym i intelektualnym. Tak więc ten niespecyficzny układ działa na większość innych czynności i funkcji ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszając poziom ich czynności lub wiążąc i integrując ich działanie.

Struktura komórkowa tworzy siatkowatego jest różna, zależnie od poziomu ośrodkowego układu nerwowego. Zwykle charakteryzuje ją polimorfizm (występowanie komórek o różnej wielkości i strukturze) (Grantyne, 1967).

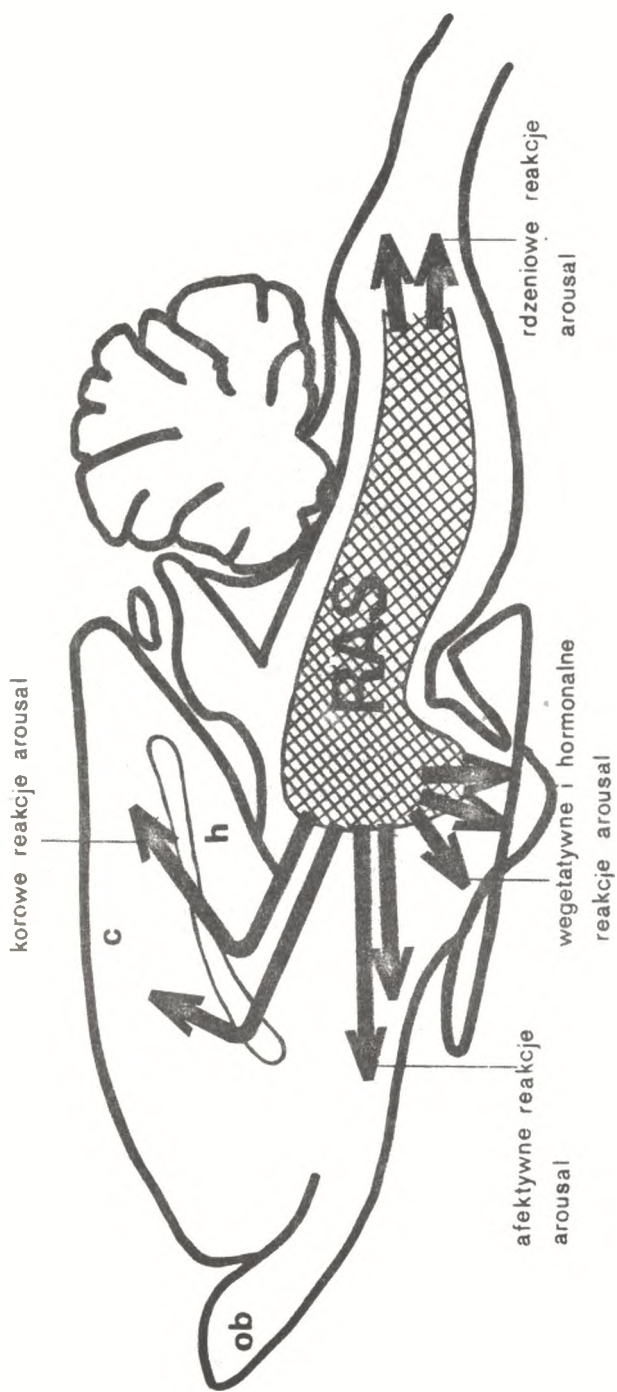
W tworze siatkowatym obok komórek występuje duża ilość włókien nerwowych, rozgałęziających się w różnych kierunkach, tworzących strukturę siateczkowatą - stąd też jego nazwa. Twór siatkowaty stanowi starą filogenetycznie strukturę ośrodkowego układu nerwowego. Cajal udowodnił, że komórki nerwowe tworzy siatkowatego bardzo wcześnie powstają w ontogenezie (Birkmayer i Pilleri, 1965). W dotychczasowych badaniach stwierdzono u wszystkich grup kręgowców podobny plan budowy tworzy siatkowatego. Jedyne różnice zaobserwowano w wymiarach i strukturze poszczególnych formacji jądro wych. Wszystkie struktury komórkowe w obrębie tworzy siatkowatego rdzenia i mostu można podzielić, w zależności od ich topografii i połączeń na trzy grupy (Grantyne, 1967):

- twór siatkowaty rdzenia, tworzący centralny odcinek nakrywki rdzenia przedłużonego, mostu i śródmózgowia. Odcinek ten jest bardzo interesujący, ponieważ ma szczególnie długie zstępujące i wstępujące połączenia. Określa się go często jako centralne jądro siateczkowate rdzenia przedłużonego i mostu,

- jądra siateczkowate, anatomicznie i funkcjonalnie połączone z mózgdzkiem,

- jądra siateczkowate szwu, charakterystyczne przez swoje specyficzne połączenia.

W zależności od funkcji fizjologicznej twór siatkowaty podzielony jest na część występującą, do której dochodzą włókna aferentne ze wszystkich układów sensorycznych. Część ta łączy te włókna z wyższymi ośrodkami



Ryc. 1. Wielokierunkowy wpływ tworu siatkowatego na aktywność mózgowia: RAS - siatkowaty układ wstępujący pobudzający (reticular activating system), c - kora (cortex), ob - opuszki węchowe (olfactory bulb), h - hipokamp (hippocampus)

mózgowymi, nakrywką, niskowzgórzem, podwzgórzem i innymi strukturami kierującymi czynnością ruchową, jest to tzw. niespecyficzna projekcja korywa.

Poza tymi wpływami wstępującymi twór siatkowaty jest także miejscem oddziaływań zstępujących. Impulsy zstępujące, które biorą początek w tworze siatkowatym, nie tylko wpływają na aktywność ruchową, lecz ponadto regulują przekazywanie informacji sensorycznej przez bezpośredni, wstęgowy układ aferentny.

Twór siatkowaty otrzymuje także włókna z mózdzku, z jąder międzymózgowia (z podwzgórzem włącznie), ze struktur węchomózgowia i różnych okolic kory. Tak więc twór siatkowaty ma bardzo rozległe połączenia, świadczące o jego funkcji integracyjnej.

Twór siatkowaty mózgu jest powiązany z wieloma procesami behawioralnymi, zwłaszcza kontrolą motoryczną i regulacją procesów snu i czuwania (Oakson i Steriade, 1982; Siegel, 1979; Siegel et al., 1981).

Badania farmakologiczne oraz doświadczenia z lezjami jąder siatkowatych części rąbkowej wykazały zaburzenie tych dwu procesów (Silberman et al., 1980).

Przypuszcza się, że te same okolice tworzą siatkowatego są miejscem aktywacji rytmu theta w hipokampie, pochodzącym nie tylko od różnorodnych naturalnych bodźców czuciowych, takich jak węch, światło, słuch, czy innych somatycznych, lecz także od stymulacji tworzą siatkowatego pnia mózgu (Vertes, 1982). Można zatem przypuszczać, że twór siatkowaty czy jego część jest odpowiedzialna za synchronizację aktywności hipokampa, struktury nieswoistej, nie związanej z jakimś szczególnym rodzajem aktywności, ale regulującej całokształt działalności mózgu. Często rolę hipokampa utożsamia się z głównym zegarem mózgu, porządkującym zdarzenia mózgowo, wyznaczając im sukcesje, jedne drogi blokując, a otwierając inne (Trąbka, 1983). Zapewne te jądra pnia mózgu, poprzez które następuje kontrola EEG hipokampa, znacznie wpływają na jego ogólną funkcję i behavior zwierząt, z którym jest on ściśle powiązany.

Twór siatkowaty istotnie odgrywa w ośrodkowym układzie nerwowym niespecyficzną rolę. Nie przekazuje określonych wiadomości czuciowych, ruchowych czy anatomicznych. Otrzymując niezależne informacje z różnych

ośrodków, zbiera je, łączy w jedną, ogólną, rozlaną informacją, która zapewnia ośrodkowemu układowi nerwowemu coś, co można by nazwać stanem podstawowym, zabezpieczającym możliwość bezkolizyjnego dokonywania bardziej precyzyjnych czynności. Twór ten nie przesyła specyficznych impulsów, tzn. przekazów czuciowych czy ruchowych, lecz kieruje do ośrodków czuciowych sygnały alarmowe i wzbudzające, ustala połączenia między ośrodkami autonomicznymi, wreszcie reguluje aktywność ośrodków ruchowych lub wyżej położonych. Moruzzi i Magoun (1949) nazwali stan mózgu, będący wynikiem aktywności tworu siatkowatego, reakcją wzbudzenia mózgu (arousal reaction). Reakcji tej towarzyszy desynchronizacja korowych fal EEG.

Dzięki pionierskim histochemicznym pracom Shute i Lewisa (1967), wiemy, iż projekcja z tworu siatkowatego ma charakter cholinergiczny. Określony przez nich jako cholinergiczny siatkowaty układ wstępujący pobudzający (RAS - reticular activating system). Późniejsze prace potwierdziły i uzupełniły to odkrycie (Mesulam et al., 1983). Drażnienie elektryczne tworu siatkowatego powoduje znaczny wzrost wydzielania ACh w korze mózgowej (Szerb, 1967 i Phillis, 1968).

Shute i Lewis wykazali, że włókna wychodzące z tworu siatkowatego zawierające cholinesterazę dochodzą także do środkowych i bocznych ciał kolankowatych, które mają bezpośrednie połączenie z jądrami nadskrzyżowania wzrokowego podwzgórza. Można by więc przypuszczać, że twór siatkowaty oddziałuje na SCN poprzez cholinergiczny wpływ na ciała kolankowate boczne. Taką teorię prezentuje także Kawamura (1982), przedstawiając model okołodobowego zegara biologicznego u szczura (ryc. 2).

RAS - WZMACNIACZEM W MODELU ZEGARA BIOLOGICZNEGO

Autor zastrzega się, iż jest to tylko tymczasowy schemat przedstawiający jego "surowy" stan, a nie gotową ideę i że powinno się go uzupełniać względnie korygować w miarę wzrostu informacji i dowodów potwierdzających je. Mimo iż model ten ma już kilka lat, jest to, jak dotychczas, jedyna propozycja wskazująca na znaczącą rolę tworu siatkowatego w generowaniu procesów rytmicznych.

W swoim schemacie autor przedstawia jądra nadskrzyżowaniowe (SCN) jako czynny oscylator, mogący funkcjonować w warunkach normalnych jako główny okołodobowy rozrusznik, generujący rytmy biologiczne. Kawamura nie zaprzecza jednak możliwości działania prawego i lewego jądra nadskrzyżowaniowego jako oscylatorów, do pewnego stopnia od siebie niezależnych. Anatomicznie SCN są ściśle i bezpośrednio połączone z wejściem wzrokowym, dlatego też skuteczność bodźców cptycznych jako dawcy czasu ("Zeitgebera"), regulującego rytmy okołodobowe, jest zupełnie jasna. Inne wejścia czuciowe mogą pośrednio oddziaływać na oscylator okołodobowy jąder nadskrzyżowaniowych, poprzez układ siatkowaty wstępujący pobudzający (RAS), z którym bardzo silnie związane jest także podwzgórze.

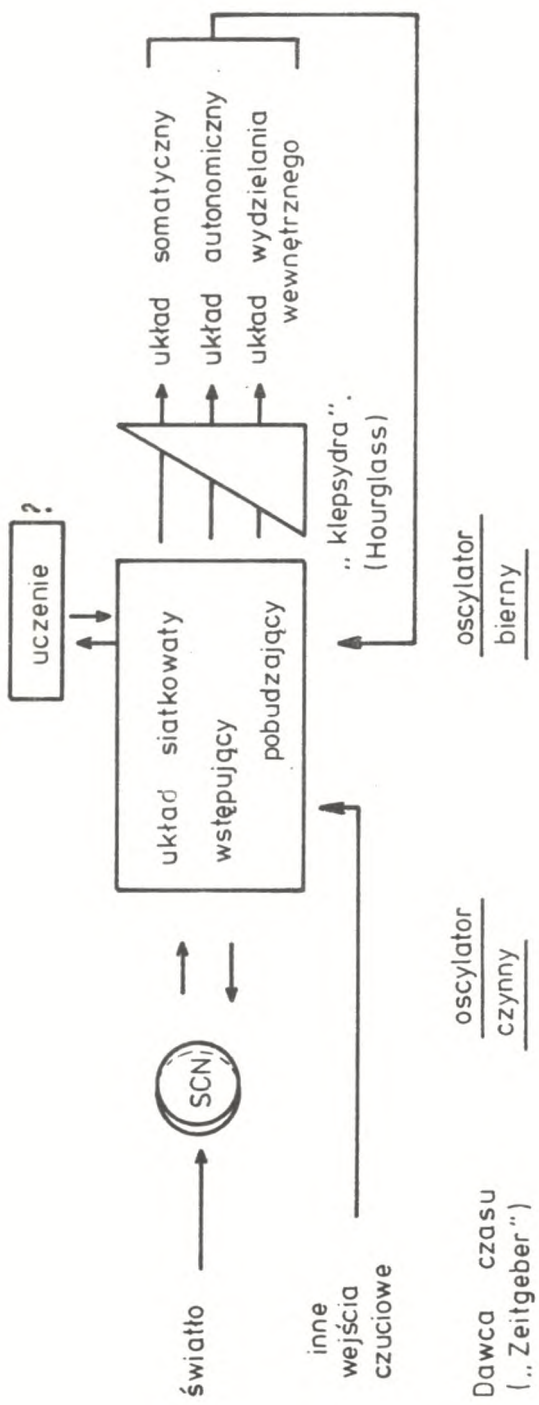
Efektywność innych bodźców jako synchronizatorów płynących przez te wejścia jest słabsza niż światła. Kawamura uważa, że twór siatkowaty pełni rolę wzmacniacza tych relatywnie słabych oscylatorów jąder nadskrzyżowaniowych, przesyłając informację o ich aktywności do całego mózgowia, indukując tym samym rytm snu i czuwania, który wpływa na całe zachowanie się zwierząt.

W czasie kiedy aktywność oscylatora wywołuje różne aktywności funkcjonalne, może być obserwowane charakterystyczne opóźnienie czasowe, zależne od indywidualnej aktywności fizjologicznej organizmu. Układ motoryczny np. nie będzie wykazywał dużego opóźnienia, a układ autonomiczny może mieć większe i prawdopodobnie największe opóźnienie; będzie posiadał układ wydzielania wewnętrznego. To obserwowane przesunięcie czasowe jest fizjologiczną podstawą mierzenia czasu, określanego nazwą "klepsydry" (hourglass). Indywidualna aktywność przez sprzężenie zwrotne do mózgu może być częściowo magazynowana w swoistych kanałach pamięciowych mózgu, które będą indukować ten pozostały w pamięci rytm w miarę potrzeby i odpowiednich okoliczności.

Literatura

Birkmayer W., Pilleri G., 1965. Die retikuläre Formation des Hirnstammes und ihre Bedeutung für das vegetative-affective Verhalten, wyd. F. Hoffman - La Roche. Aktiengesellschaft, Basel.

ROZRUSZNIK ŁĄCZNIK



Ryc. 2. Schemat modelu zegara okołodobowego u szczura. SCN - jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (suprachiasmatic nuclei)

- Block G. D., Page T. L., 1978. Circadian pacemakers in the nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.* 1, 19-34.
- Francesconi W., Müller C. M., Singer W., 1984. Acetylcholine mediates the effects of mesencephalic reticular formation stimulation in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Neurosci. Lett.* 18, 309.
- Grantyne A. A., 1967. Morphology, topography and connections of the medulla oblongata and the pons of the cat, w *Pharmacology and Physiology of the Reticular Formation*, wyd. A. V. Valzman, Elsevier Publishing Company. Amsterdam, London, New York, pp. 128-129.
- Harrington M. E., Nance D. M., Rusak B., 1985. Neuropeptide Y i immunoreactivity in the hamster geniculo-suprachiasmatic tract. *Brain Res. Bull.* 15, 465-472.
- Mesulam M. M., Mufson E. J., Wainer B. H., Levey A. I., 1983. Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch 6). *Neuroscience*, 10, 1185-1201.
- Moinoris D. S., Waterhouse J. M., 1986, Circadian rhythms and their mechanism. *Experientia*, 1, 1-13.
- Moore R. Y., Eichler V. B., 1972. Loss of circadian corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 42, 201-206.
- Moore R. Y., 1979: The anatomy of central mechanisms regulatig endocrine rhythms, w *Endocrine rhythms*, wyd. D. T. Krieger, New York: Raven, pp. 63-87.
- Moore R. Y., 1983. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Federation Proc.* 42, 2783-2789.
- Moruzzi G., Magoun H. W., 1949. Brain stem reticular formation and activation of EEG clin. *Neurophysiol.* 1, 455-473.
- Oakson G., Steriade M., 1982. Slow rhythmic rate fluctuations of cat midbrain reticular neurons in synchronized sleep and waking. *Brain Res.* 247, 277-288.
- Phillis J. W., 1968. Acetylcholine release form the cerebral cortex: Its role in cortical arousal. *Brain Res.* 7, 378-389.
- Pickard G. E., 1980. Morphological charateristics of retinal ganglian cells projecting to the suprachiasmatic nucleus: a horseradish peroxidase study. *Brain Res.* 183, 458-465.

- Rusak B., Zucker I., 1979. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol. Rev.* 59, 449-526.
- Shute C. C. D., Lewis D. R., 1967. The ascending cholinergic reticular system: Neocortical olfactory, and subcortical projections. *Brain*, 90, 497-520.
- Siegel J. M., 1979, Behavioral functions of the reticular formation. *Brain Res. Rev.* 1, 69-105.
- Siegel J. M., Nienhuis R., Wheeler L., McGinty D. J., Harper R. M., 1981. Discharge pattern of reticular formation unit pairs in waking and REM sleep. *Exp. Neurol.* 74, 875-891.
- Silberman E. K., Vivaldi E., Garfield J., McCarley R. W., Hobson J. A., 1980. Carbachol triggering of desynchronized sleep phenomena: enhancement via small volume infusions. *Brain Res.* 191, 215-224.
- Stephan F. K., Zucker I., 1972. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity are eliminated by suprachiasmatic lesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 54. 1521-1527.
- Szerb J. C., 1967. Cortical acetylcholine release and electroencephalic arousal. *J. Physiol.* 192, 329-343.
- Trąbka J., 1983. *Mózg a świadomość*. Wydawnictwo Literackie (Kraków).
- Turek F. W., 1981. Are the suprachiasmatic nuclei the location of the biological clock in mammals? *Nature*, 292, 298-290.
- Turek F. W., 1985. Circadian neural rhythms in mammals *Ann. Rev. Physiol.* 47, 49-64.
- Van Cauter E., 1986. Current concepts on the organisation of the human circadian system. *Cli. Neuropharm.* 4, 80-82.
- Van Den Pol A. N., 1980. The hypothalamic suprachiasmatic nucleus of the rat: intrinsic anatomy. *J. Com. Neurology*, 191. 661-702.
- Vertes R. P., 1982. Brain stem generation of the hippocampal EEG. *Prog. Neurobiol.* 19, 159-186.

Участие сетчатой материи головного мозга
в генерировании биологических ритмов у млекопитающих

Резюме

В течение многих лет внимание хронобиологов сосредотачивается на механизме ответственном за генерирование и трансмиссию биологических ритмов.

Сетчатая материя, как неспецифическая структура головного мозга, исполняет важную роль во многих физиологических процессах в организме животных. Принимает участие также в генерировании околосуточных ритмов.

Кавамура предлагает модель биологических часов у крысы, в которой сетчатая материя головного мозга /РАС/ играет роль усилителя импульсов, бегущих к ядрам сверхскреживающим, как действующего осциллятора генерирующего биологические ритмы.

THE INFLUENCE OF FORMATIO RETICULARIS
IN REGULATION OF BIOLOGICAL RHYTHM IN MAMMALS

Summary

For a long time, chronobiologist have been in search of the anatomical localization of the hypothetical biological master-clock.

The brain stem reticular formation plays significant role in many important physiological functions of the animal organism. It also participates in the generation of circadian rhythms in mammals.

Kawamura proposed a provisional model of the circadian clock in the rat, with the reticular activating system (RAS) performing the role of an amplifier of the relatively weak oscillators located in the suprachiasmatic nuclei by sending information to the entire brain and including the sleep and watch rhythm which in turn influences the behaviour rhythm of the animals.