

# AUTOREFERAT

DR RAFAŁ RYGUŁA

Pracownia Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych  
Zakład Badań Nowych Leków  
Instytut Farmakologii PAN w Krakowie  
Ul. Smętna 12  
31-343 Kraków  
Tel: +48(012) 6623374, +48794421350  
Email: [rygula@gmail.com](mailto:rygula@gmail.com)

**1. Imię i Nazwisko:** Rafał Ryguła

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- **2006 Doktor Nauk Biologicznych (Niemiecki tytuł: Doctor rerum naturae)**  
Georg-August-Universitaet Goettingen, Niemcy.  
Tytuł rozprawy doktorskiej: Behavioural and pharmacological validation of chronic social stress as a model of depressive-like symptoms in rats.
- **2001 Magister Biologii**  
Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska.

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.**

- 1.) *2013–obecnie: Kierownik Pracowni Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych przy Zakładzie Badań Nowych Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.*  
<http://www.pneipp.jimdo.com>  
oraz  
<https://www.facebook.com/pages/Pracownia-Neurobiologii-Emocji-i-Proces%C3%B3w-Poznawczych/231026933735026?ref=bookmarks>
- 2.) *2011–obecnie: Adiunkt w Zakładzie Badań Nowych Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.*  
[http://www.if-pan.krakow.pl/ifpan\\_ww/index.php/behavioral-neuroscience-drug-development.html](http://www.if-pan.krakow.pl/ifpan_ww/index.php/behavioral-neuroscience-drug-development.html)
- 3.) *2008-2011: Research associate, Department of Experimental Psychology, Cambridge University, Wielka Brytania.*  
<http://www.psychol.cam.ac.uk>
- 4.) *2007-2008: Wissenschaftlicher mitarbeiter, Klinik fuer Psychiatrie und Psychotherapie, Georg August Universitaet Goettingen, Niemcy.*  
<http://www.psychiatrie.med.uni-goettingen.de/index.html>
- 5.) *2005: Doktorant, Clinical Neurobiology Laboratory, Deutsches Primatenzentrum, Goettingen, Niemcy.*  
<http://www.cnl-dpz.de/start.htm>
- 6.) *2002–2006: Doktorant, Klinik fuer Psychiatrie und Psychotherapie, Georg August Universitaet Goettingen, Niemcy.*  
<http://www.psychiatrie.med.uni-goettingen.de/index.html>

- 7.) 2001-2002: Doktorant-stypendysta, AG Entwicklungsneurobiologie, Ruhr Universitaet Bochum, Niemcy.  
[http://www.ruhr-uni-bochum.de/neurobiol/ag\\_wahle/index.html.de](http://www.ruhr-uni-bochum.de/neurobiol/ag_wahle/index.html.de)

**4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

**a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:**

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą złożonego przez mnie wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego jest cykl 8 publikacji (opublikowanych w latach 2012 - 2015, o łącznym IF równym 35.876, wg MNiSW: 290 punktów) poświęcony badaniu tendencji poznawczej w zwierzęcych modelach chorób afektywnych.

**b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):**

- 1.) **Ryguła R\***, Golebiowska J, Kregiel J, Holuj M, Popik P. Acute administration of lithium, but not valproate, modulates cognitive judgment bias in rats. *Psychopharmacology* (Berl). (dostępny online: 2014 Dec 25: DOI 10.1007/s00213-014-3847-0, wersja papierowa: w druku). (IF=3,988, punkty MNiSW=35; cytowania: 0)
- 2.) **Ryguła R\***, Golebiowska J, Kregiel J, Kubik J, Popik P. (2015) Effects of optimism on motivation in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015 Feb 25;9:32. (IF=4.16, punkty MNiSW=35; cytowania: 0)
- 3.) **Ryguła R\***, Szczech E, Kregiel J, Golebiowska J, Kubik J, Popik P. (2015) Cognitive judgment bias in the psychostimulant-induced model of mania in rats. *Psychopharmacology* (Berl). 2015 Feb;232(3):651-60. (IF=3,988, punkty MNiSW=35; cytowania: 1)
- 4.) **Ryguła R\***, Szczech E, Papciak J, Nikiforuk A, Popik P. (2014) The effects of cocaine and mazindol on the cognitive judgement bias of rats in the ambiguous-cue interpretation paradigm. *Behavioural Brain Research*. 2014 Aug 15;270:206-12. (IF=3.391, punkty MNiSW=30; cytowania: 1)
- 5.) **Ryguła R\***, Papciak J, Popik P. (2014) The effects of acute pharmacological stimulation of the 5-HT, NA and DA systems on the cognitive judgement bias of rats in the ambiguous-cue interpretation paradigm. *European Neuropsychopharmacology*. 2014 Jul;24(7):1103-11. (IF=5.395, punkty MNiSW=40; cytowania: 2)
- 6.) Papciak J, Popik P, Fuchs E, **Ryguła R\***. (2013) Chronic psychosocial stress makes rats more 'pessimistic' in the ambiguous-cue interpretation paradigm.

*Behavioural Brain Research*. 2013 Nov 1;256:305-10. (IF=3.391, punkty MNiSW=30; cytowania: 10)

- 7.) **Ryguła R\***, Papciak J, Popik P. (2013) Trait pessimism predicts vulnerability to stress-induced anhedonia in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct;38(11):2188-96. (IF=7.833, punkty MNiSW=45; cytowania: 10)
- 8.) **Ryguła R\***, Pluta H, Popik P. (2012) Laughing rats are optimistic. *PLoS One*. 2012;7(12):e51959. (IF=3.73, punkty MNiSW=40; cytowania: 14)

\* Autor korespondencyjny

Określenie wkładu własnego oraz oświadczenia wszystkich współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie przedstawionych publikacji zawarte zostały odpowiednio w załącznikach 4 i 6.

**c) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Cel badań:

Dlaczego niektórzy z nas widzą szklankę w połowie pełną podczas gdy dla innych jest ona w połowie pusta? Jakie neurobiologiczne mechanizmy regulują sposób w jaki przewidujemy konsekwencje naszych działań? Czy można tymi przewidywaniami manipulować? Czy pesymizm może być kognitywnym biomarkerem depresji? Odpowiedź na te pytania jest kluczowa dla zrozumienia procesów podejmowania decyzji oraz ma kapitalne znaczenie w terapii chorób afektywnych. W programie badawczym, którego wynikiem jest przedstawiony tutaj cykl publikacji poszukuję odpowiedzi badając procesy tendencyjności poznawczej (*ang. cognitive bias*) w modelach zwierzęcych.

Czy szczur może być pesymistą:

Możliwość znalezienia odpowiedzi na to pytanie zaistniała dopiero niedawno, dzięki pionierskim badaniom przeprowadzonym przez badaczy z Bristolu i opublikowanych na łamach czasopisma *Nature*, którzy wykazali istnienie tendencyjności poznawczej także u zwierząt (Harding *et al*, 2004). Od tego czasu okazało się że optymizm/pesymizm można

badać nie tylko u ssaków takich jak myszy, szczury, owce czy psy ale także u ptaków a nawet u bezkręgowców. Odkrycie to otworzyło również nowe, fascynujące możliwości modelowania zależności i interakcji pomiędzy tendencyjnością poznawczą a chorobami afektywnymi w modelach zwierzęcych. Na przestrzeni ostatniej dekady wykazano między innymi, że podobnie jak u ludzi, tendencyjność poznawcza szczurów jest uzależniona od ich stanu afektywnego (Enkel *et al*, 2010; Papciak *et al*, 2013; Ryguła *et al*, 2012) oraz, że można nią manipulować neurochemicznie, poprzez farmakologiczną stymulację układów neurotransmisyjnych w mózgu zaangażowanych w regulację emocji (Ryguła *et al*, 2014c; Ryguła *et al*, 2014d; Stuart *et al*, 2013). Odkrycie to pozwoliło również na zaprojektowanie w naszym laboratorium doświadczeń, w których niedawno wykazaliśmy, że pesymistyczna tendencyjność poznawcza u szczurów determinuje ich motywację (Ryguła *et al*, 2015a) oraz podatność na wywołaną chronicznym stresem anhedonię - jeden z osiowych objawów depresji u człowieka (Ryguła *et al*, 2013).

Jak mierzyć pesymizm u szczurów:

Behawioralnym paradygmatem, którego używam do badania tendencyjności poznawczej szczurów, jest opracowana w naszym laboratorium, zmodyfikowana wersja nowatorskiego testu interpretacji bodźca niejednoznacznego (Enkel *et al*, 2010; Harding *et al*, 2004; Papciak *et al*, 2013; Ryguła *et al*, 2014a; Ryguła *et al*, 2014b; Ryguła *et al*, 2015a; Ryguła *et al*, 2013, 2014c; Ryguła *et al*, 2012; Ryguła *et al*, 2015b; Ryguła *et al*, 2014d; Ryguła *et al*, 2010). Przed testem, zwierzęta zostają wytrenowane w klatkach do warunkowania instrumentalnego (klatkach Skinnera) w ten sposób, że po usłyszeniu dźwięku (A) powinny nacisnąć dźwignię (A') w celu otrzymania nagrody (słodki roztwór cukru) a po usłyszeniu dźwięku (B) powinny nacisnąć dźwignię (B') w celu uniknięcia kary (delikatny szok elektryczny). Walencja dźwięków jest kształtowana poprzez trening, który trwa do momentu kiedy zwierzęta osiągną kryterium

bezbłądności, to znaczy maksymalizują ilość otrzymywanych nagród minimalizując zarazem liczbę otrzymanych kar. Warto wspomnieć, że opisany trening behawioralny jest wieloetapowy i długotrwały (minimum 2-3 miesiące). W trakcie samego testu interpretacji bodźca niejednoznacznego, zwierzętom prezentowany jest dźwięk o częstotliwości pośredniej (C) pomiędzy dźwiękami skojarzonymi uprzednio z nagrodą (A) i karą (B) czyli bodziec niejednoznaczny. Wybór dźwigni po usłyszeniu dźwięku niejednoznacznego stanowi wyznacznik walencji tendencyjności poznawczej. Zwierzęta, które interpretują bodziec niejednoznaczny optymistycznie, to znaczy jako przewidujący nadejście nagrody - naciskają dźwignię skojarzoną uprzednio z otrzymaniem nagrody (A') a te, które interpretują bodziec niejednoznaczny pesymistycznie, to znaczy jako przewidujący nadejście kary naciskają dźwignię skojarzoną uprzednio z uniknięciem kary (B').

#### *Jak emocje kształtują tendencyjność poznawczą u zwierząt:*

Stan afektywny, w jakim znajduje się organizm rzutuje na zdolności poznawcze wpływając między innymi na interpretacje walencji bodźców z otoczenia (Watkins et al., 1992). Ludzie w pozytywnym stanie emocjonalnym mają tendencje do interpretacji bodźców niejednoznacznych w bardziej pozytywny sposób, niż osoby nastawione negatywnie i vice versa. Przykładowo ludzie lękliwi są bardziej skłonni do negatywnej interpretacji stwierdzeń obojętnych (np. masz ciekawy charakter) niż ludzie mniej lękliwi (Amir et al., 2005). Badanie jak jednostka interpretuje bodźce neutralne może dać wgląd w jej stan emocjonalny. W serii eksperymentów opisanych w publikacjach (Papciak et al, 2013; Ryguła et al, 2012) wykazaliśmy, że podobnie jak u ludzi, tendencyjność poznawcza zwierząt jest uzależniona od ich stanu afektywnego. Negatywne emocje związane np. z utratą statusu społecznego wywoływały u szczurów pesymizm podczas gdy pozytywne emocje związane ze specyficzną formą manualnej,

somatosensorycznej stymulacji – zwanej „szczurzymi gilgotkami” wywoływały optymizm.

W eksperymentach opisanych w artykule opublikowanym na łamach Behavioural Brain Research: [\*Chronic psychosocial stress makes rats more 'pessimistic' in the ambiguous-cue interpretation paradigm., Papciak J, Popik P, Fuchs E, Ryguła R., Behav Brain Res. 2013 Nov 1;256:305-10.\*](#) uprzednio wytrenowane szczury, poddane zostały procedurze przewlekłego (3 tygodnie) stresu psychosocjalnego (Ryguła *et al*, 2005) wywołanego w paradygmacie rezydenta-intruza (*ang. Resident-intruder paradigm*). Na podstawie testów interpretacji bodźca niejednoznacznego wykonanych przed, w trakcie, oraz po zakończeniu stresu, wykazaliśmy wraz z moją ówczesną magistrantką – panią Justyną Papciak, iż negatywne emocje związane z powtarzającą się utratą statusu socjalnego wywołują u szczurów pesymizm. Odkrycie to ma tym większe znaczenie, iż procedura stresu psychosocjalnego jakiej poddane zostały zwierzęta w opisanym doświadczeniu jest zweryfikowanym, zwierzęcym modelem depresji o znaczących „construct”, face i predictive validity” (Ryguła *et al*, 2005; Ryguła *et al*, 2008; Willner, 1984) a więc modelowane zaburzenia tendencyjności poznawczej mogą zostać użyte do badania deficytów kognitywnych w depresji.

W eksperymentach opisanych w artykule, który ukazał się na łamach PLoS ONE: [\*Laughing rats are optimistic, Ryguła, R., Pluta, H., Popik, P., PLoS ONE, 7, 2012, e51959.\*](#) badaliśmy wpływ pozytywnych emocji związanych u szczurów z manualną, somatosensoryczną stymulacją opisaną w literaturze jako szczurze gilgotki (*ang. tickling* (Panksepp, 2005; Popik *et al*, 2014)) na walencję tendencyjności poznawczej. W tym celu, bezpośrednio przed testem interpretacji bodźca niejednoznacznego zwierzęta poddane zostały wspomnianej manualnej somatosensorycznej stymulacji, podczas której mierzono ilość wyemitowanych ultradźwiękowych wokalizacji o częstotliwości

50kHz (opisanych w literaturze jako szczurzy śmiech, ang. rat laughter (Panksepp, 2005; Popik *et al*, 2014)). Wykazaliśmy, że bezpośrednio mierzone pozytywne emocje wywołują u szczurów optymizm. Przełomowość tej pracy polegała na tym iż ilość wyemitowanych ultradźwiękowych wokalizacji o częstotliwości 50kHz (szczurzy śmiech) stanowiła bezpośredni indeks pozytywnych emocji doświadczonych przez zwierzęta podczas stymulacji.

*Czy tendencyjnością poznawczą można manipulować farmakologicznie:*

W eksperymentach opisanych w artykule, który ukazał się na łamach *European Neuropsychopharmacology*: [\*The effects of acute pharmacological stimulation of the 5-HT, NA and DA systems on the cognitive judgement bias of rats in the ambiguous-cue interpretation paradigm. Ryguła R, Papciak J, Popik P., Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Jul;24\(7\):1103-11.\*](#), badaliśmy wpływ ostrej stymulacji trzech głównych układów monoaminergicznych w mózgu: serotonergicznego, dopaminergicznego i noradrenergicznego na walencję tendencyjności poznawczej w teście interpretacji bodźca niejednoznacznego. Pojedyncze podania różnych dawek citalopramu – antydepresyjnego leku będącego inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT), neuroprzekaźnika zaangażowanego w procesy awersyjne, impulsywność i depresję, powodowały wzrost i spadek optymizmu w zależności od użytej dawki. Stymulacja układu dopaminergicznego (DA), zaangażowanego głównie w przetwarzanie i odczuwanie bodźców nagradzających, przez pojedyncze podania amfetaminy wywoływała u zwierząt optymizm podczas gdy stymulacja układu noradrenergicznego (NA), poprzez pojedyncze podania selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny - neuroprzekaźnika zaangażowanego między innymi w reakcje na stres, wywoływała u zwierząt pesymizm.



Biorąc pod uwagę pro-optimistyczne efekty stymulacji układu dopaminergicznego wynikające z podań lewodopy (L-DOPA) u ludzi (Sharot *et al*, 2012) i podobne, opisane powyżej efekty ostrego podania dopamino-mimetycznej amfetaminy u szczurów, w dodatkowych eksperymentach zbadaliśmy efekty jednokrotnych podań dwóch dodatkowych dopaminomimetyków: kokainy i mazindolu na tendencyjność poznawczą szczurów. Wbrew przewidywaniom, pojedyncze podanie kokainy nie wywołało u zwierząt optymizmu a pojedyncze podanie mazindolu wywołało wręcz pesymizm. W artykule, który ukazał się na łamach Behavioural Brain Research: [\*The effects of cocaine and mazindol on the cognitive judgement bias of rats in the ambiguous-cue interpretation paradigm.\*](#) Ryguła R, Szczech E, Papciak J, Nikiforuk A, Popik P. *Behav Brain Res.*, 2014 Aug 15;270:206-12., znajduje się dyskusja otrzymanych wyników, w której sugeruję iż pro-optimistyczne efekty wynikające z działania badanych substancji na układ dopaminergiczny mogły zostać zniesione poprzez ich równoległe efekty na układ noradrenergiczny (mazindol) oraz noradrenergiczny i serotonergiczny (kokaina).

W sumie, opisane powyżej wyniki pokazują, że tendencyjność poznawcza, która odzwierciedla stan emocjonalny może zostać zmieniona poprzez farmakologiczną manipulację układów neurotransmisyjnych w mózgu zaangażowanych w regulację emocji. Innymi słowy, zastosowane leki, wywołały w mózgach zwierząt, neurochemiczne zmiany podobne do tych wywoływanych przez negatywne i pozytywne emocje. Obserwacja ta ma potencjalnie ważne implikacje kliniczne ponieważ wskazuje dodatkowy, kognitywny cel w terapii chorób afektywnych.

#### Tendencyjność poznawcza w zwierzęcym modelu manii:

Psychostymulanty, takie jak amfetamina czy kokaina wywołują objawy maniakalne u osób zdrowych jak również mogą pogłębić lub sprowokować epizod maniakalny u pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową (Peet and Peters, 1995).

Dlatego też w badaniach przedklinicznych, hiperaktywność motoryczna po podaniu amfetaminy uważana jest za model manii (Young *et al*, 2011a), głównie, choć nie tylko, ze względu na łatwość pomiaru pobudzenia motorycznego u zwierząt laboratoryjnych. Model ten został również zweryfikowany farmakologicznie poprzez podania litu (lek stabilizujący nastrój), który odwracał indukowaną amfetaminą hiperaktywność (Frey *et al*, 2006a; Frey *et al*, 2006b). Chociaż indukowany psychostymulantami model manii okazał się już być istotnym narzędziem w badaniach przedklinicznych, wciąż brak mu weryfikacji pod względem parametrów umożliwiających pomiar deficytów poznawczych towarzyszących tej chorobie. Ponieważ mania często charakteryzuje się hiperoptymistyczną tendencyjnością poznawczą prowadzącą do zachowań o podwyższonym stopniu ryzyku, takich jak np. ekstrawaganckie zakupy, przygody seksualne lub hazard (Belmaker and Bersudsky, 2004; Young *et al*, 2011b), w eksperymentach opisanych w artykule opublikowanym na łamach *Psychopharmacology*: [\*Cognitive judgment bias in the psychostimulant-induced model of mania in rats., Ryguła R, Szczech E, Kregiel J, Golebiowska J, Kubik J, Popik P., Psychopharmacology \(Berl\). 2015 Feb;232\(3\):651-60.\*](#), zbadaliśmy wpływ przewlekłych podań psychostymulantów (amfetaminy i kokainy) na tendencyjność poznawczą szczurów w teście interpretacji bodźca niejednoznacznego. Chociaż badanie to pokazało wyraźnie, że przewlekłe podania amfetaminy lub kokainy nie powodują hiperoptymistycznej tendencyjności poznawczej to wynik ten mógł być spowodowany niespecyficznymi efektami podań psychostymulantów, takimi jak np. lęk a także, podobnie jak w przypadku podań ostrych, równoległym działaniem kokainy na inne układy neurotransmisyjne. Przyszłe badania, przy użyciu testu interpretacji bodźca niejednoznacznego w genetycznych modelach dopaminowej nadpobudliwości mogą

pomóc uniknąć tych efektów ubocznych i być może pozwolą na modelowanie tendencyjności poznawczej towarzyszącej manii, u zwierząt.

W serii innych eksperymentów, opisanych w artykule, który ukazał się także na łamach *Psychopharmacology*: [\*Acute administration of lithium, but not valproate, modulates cognitive judgment bias in rats.\*](#), Ryguła R, Golebiowska J, Kregiel J, Holuj M, Popik P., *Psychopharmacology (Berl)* (dostępny online: 2014 Dec 25: DOI 10.1007/s00213-014-3847-0), badaliśmy efekty jednokrotnych podań dwóch leków, szeroko stosowanych w terapii intensywnych i przewlekłych zmian nastroju, charakterystycznych dla chorób afektywnych, w tym choroby afektywnej dwubiegunowej: litu i kwasu walproinowego, na tendencyjność poznawczą szczurów. Wyniki naszych eksperymentów wykazały, że jednokrotne podania litu indukują optymistyczną tendencyjność poznawczą, oraz że efekt ten jest specyficzny dla wąskiego zakresu dawek. Pojedyncze podania drugiego z testowanych stabilizatorów nastroju- kwasu walproinowego nie miały wpływu na interpretację bodźców niejednoznacznych przez szczury. Badania te wskazują wyraźnie, że lit może wywierać swoje działanie terapeutyczne poprzez modyfikację tendencyjności poznawczej.

*Czy tendencyjność poznawcza to trwała cecha behawioralna u zwierząt:*

W części eksperymentów opisanych w artykułach opublikowanych na łamach *Neuropsychopharmacology*: [\*Trait pessimism predicts vulnerability to stress-induced anhedonia in rats.\*](#), Ryguła R, Papciak J, Popik P. *Neuropsychopharmacology*, 2013 Oct;38(11):2188-96. oraz *Frontiers in Behavioural Neuroscience*: [\*Effects of optimism on motivation in rats.\*](#), Ryguła R, Golebiowska J, Kregiel J, Kubik J, Popik P., *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9: 10.3389/fnbeh.2015.00032., wykazaliśmy po raz pierwszy, że pesymizm i optymizm są u szczurów, podobnie jak u ludzi (Kluemper et al, 2009), trwałymi cechami behawioralnymi (osobowości, charakteru). Uprzednio

wytrenowane zwierzęta poddane zostały wielokrotnym testom interpretacji bodźca niejednoznacznego przeprowadzonym w odstępach tygodniowych. Na podstawie tego „skryningu optymizmu” można było zaklasyfikować zwierzęta do jednej z dwóch grup: jako permanentnych „optymistów” lub jako permanentnych „pesymistów”. Okazało się, że szczury tak jak ludzie, bywają bardziej lub mniej optymistyczne, jednak zwierzęta zaklasyfikowane jako optymistyczne były zawsze bardziej optymistyczne niż te, zaklasyfikowane jako pesymiści.

*Czy pesymizm może być kognitywnym markerem depresji:*

Według kognitywnych modeli depresji, negatywna tendencyjność poznawcza (pesymizm) jest jednym z głównych czynników determinujących podatność na wystąpienie, czas trwania oraz prawdopodobieństwo nawrotów tej choroby (Beck, 2008; Kovacs and Beck, 1978). W modelu zaproponowanym przez Aarona Becka, osoby podatne oraz już chorujące na depresję wykazują charakterystyczny sposób myślenia oparty na pesymistycznie dysfunkcyjnych schematach i przekonaniach (Beck, 2008; Kovacs *et al*, 1978). Schematy te, mogą być nieaktywne i uśpione, jednak pod wpływem stresu – ulegają aktywacji, prowadząc do depresji. Chociaż dowody eksperymentalne na współwystępowanie epizodów depresyjnych z negatywną tendencyjnością poznawczą są stosunkowo spójne (Erickson *et al*, 2005; Hollon *et al*, 1986; Krantz and Rude, 1984; Murphy *et al*, 1999; Rubinow and Post, 1992), wciąż nie wiadomo czy na podstawie badań tendencyjności poznawczej (pesymizmu/optymizmu) można przewidzieć podatność jednostki na depresję oraz przebieg epizodu depresyjnego. Innymi słowy czy pesymizm może być kognitywnym markerem depresji. Wynika to niewątpliwie z trudności w uzyskaniu informacji o uprzedniej tendencyjności poznawczej pacjentów doświadczających epizodu depresyjnego po raz pierwszy. Opracowanie testu umożliwiającego pomiar tendencyjności poznawczej u zwierząt jak również fakt, że

tendencyjność ta może być uznana za trwałą cechę behawioralną otworzyły nowe, fascynujące możliwości modelowania zależności i interakcji pomiędzy tendencyjnością poznawczą a depresją w modelach zwierzęcych. Odkrycia te pozwoliły również na zaprojektowanie w naszym laboratorium doświadczenia, w którym, niedawno wykazaliśmy, że pesymistyczna tendencyjność poznawcza u szczurów determinuje ich podatność na wywołaną chronicznym stresem anhedonię - jeden z osiowych objawów depresji u człowieka. Zwierzęta pesymistyczne, pod wpływem stresu stawały się anhedoniczne szybciej niż zwierzęta optymistyczne i stan ten utrzymywał się u nich dłużej, nawet po zakończeniu stresu. Wyniki naszych badań zostały opublikowane w artykule, który ukazał się w roku 2013 na łamach *Neuropsychopharmacology*: [\*Trait pessimism predicts vulnerability to stress-induced anhedonia in rats., Ryguła R, Papciak J, Pópik P. Neuropsychopharmacology. 2013 Oct;38\(11\):2188-96.\*](#) Doświadczenie to jest jednym ze sztandarowych przykładów zastosowania modelu zwierzęcego do badania procesów, które ze względów logistycznych są niemożliwych do badania u ludzi.

#### Optymizm a motywacja:

U ludzi optymizm powiązany jest z sukcesami na niwie zawodowej. Wykazano, że optymiści pracują ciężiej i dłużej, dzięki czemu ich zarobki są wyższe, mają również lepsze wyniki w nauce, biznesie, sporcie i polityce (Carver and Scheier, 2014; Geers *et al*, 2009; Pavlova and Silbereisen, 2013; Rand, 2009; Segerstrom, 2007; Segerstrom and Nes, 2006; Solberg Nes *et al*, 2009). Aby sprawdzić jak optymizm wpływa na motywację u zwierząt zaprojektowałem doświadczenie, w którym badaliśmy w instrumentalnym paradygmacie progresywnego schematu wzmocnień (ang. progressive ratio schedule of reinforcement) motywację do otrzymania nagrody i uniknięcia kary u zwierząt zaklasyfikowanych uprzednio jako „optymiści” i „pesymiści”. Z naszych doświadczeń, opisanych w artykule, który ukazał się niedawno na łamach *Frontiers in Behavioral*

Neuroscience: [\*Effects of optimism on motivation in rats, Rygula R, Golebiowska J, Kregiel J, Kubik J, Popik P. Front Behav Neurosci. 2015 Feb 25;9:32.\*](#) jasno wynika że optymizm u szczurów jest powiązany z wyższą motywacją do otrzymania nagrody chociaż nie zaobserwowaliśmy różnic pomiędzy zwierzętami optymistycznymi i pesymistycznymi w motywacji do uniknięcia kary. Wyniki naszych badań mogą okazać się użyteczne w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na leczenie deficytów motywacyjnych towarzyszących zaburzeniom depresyjnym poprzez farmakologiczną, bądź kognitywną modyfikację tendencyjności poznawczej.

Podsumowanie:

Podsumowując, w swoich dotychczasowych badaniach nad tendencyjnością poznawczą w zwierzęcych modelach chorób afektywnych wykazałem, wraz z kolegami z mojej grupy badawczej, że:

- 1.) Podobnie jak u ludzi, tendencyjność poznawcza zwierząt jest uzależniona od ich stanu afektywnego. Negatywne emocje związane np. z utratą statusu społecznego wywołują u szczurów pesymizm (Papciak *et al*, 2013), podczas gdy bezpośrednio mierzone pozytywne emocje związane np. z somatosensoryczną stymulacją - wywołują optymizm (Rygula *et al*, 2012).
- 2.) Tendencyjnością poznawczą zwierząt można manipulować neurochemicznie, poprzez farmakologiczną stymulację układów neurotransmisyjnych w mózgu zaangażowanych w regulację emocji: DA, 5-HT oraz NA (Rygula *et al*, 2014b; Rygula *et al*, 2014c; Rygula *et al*, 2014d).
- 3.) Przewlekłe podania psychostymulantów (szeroko stosowany przedkliniczny model manii) nie wywołują u szczurów hiperoptymistycznej tendencyjności poznawczej (Rygula *et al*, 2015b).

- 4.) Lit-jeden z szeroko stosowanych leków stabilizujących nastrój w chorobach afektywnych wywołuje u zwierząt optymizm podczas gdy inny stabilizator nastroju – kwas walproinowy nie ma takiego działania (Rygula *et al*, 2014b).
- 5.) Tendencyjność poznawcza u zwierząt, jest podobnie jak u ludzi trwałą cechą behawioralną (Rygula *et al*, 2015a; Rygula *et al*, 2013).
- 6.) Pesymistyczna tendencyjność poznawcza jako trwała cecha behawioralna determinuje podatność zwierząt na wywołaną przewlekłym stresem anhedonię, czyli niezdolność do odczuwania przyjemności, która jest jednym z osiowych objawów depresji u człowieka. Odkrycie to sugeruje, że pesymistyczna tendencyjność poznawcza może być kognitywnym markerem podatności na depresję (Rygula *et al*, 2013).
- 7.) Optymizm u szczurów związany jest z wyższą motywacją do otrzymania nagrody ale nie do uniknięcia kary (Rygula *et al*, 2015a).

### **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).**

Neurobiologia to moja pasja. W roku 1999 - jeszcze przed ukończeniem studiów biologicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim rozpocząłem prace naukową jako wolontariusz w Zakładzie Biochemii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Badania te, prowadzone pod kierunkiem Prof. P. Popika i Prof. J. Vetulaniego zaowocowały pracą magisterską zatytułowaną „Wpływ memantyny, bezkompetytywnego antagonisty receptora NMDA na nabywanie i ekspresję reakcji warunkowej preferencji miejsca wywołanej interakcją seksualną u myszy” obronioną przeze mnie w roku 2001 na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego. Eksperymenty te zostały również opisane w pracy opublikowanej 2 lata później na łamach *Behavioural Pharmacology* (Popik *et al*, 2003). Wkrótce po ukończeniu studiów otrzymałem

stypendium pozwalające na 3 miesięczny pobyt naukowy na Wydziale Neurobiologii i Farmakologii Instytutu Rudolfa Magnusa w Utrechcie, Holandia. Podczas pobytu w Utrechcie zajmowałem się rozwojem modelu stresu psychicznego u szczurów pod kierunkiem Prof. J.M. Van Ree. Po powrocie z Holandii otrzymałem stypendium na studia doktoranckie na Uniwersytecie Ruhr w Bochum, Niemcy (projekt „Influence of the glutamate receptor over-expression on neural development and maturation in organotypic cultures model of rat visual cortex”) z których zrezygnowałem po 8 miesiącach aby podjąć studia doktoranckie na Uniwersytecie Georga Augusta w Getyndze, Niemcy. Moja praca naukowa prowadzona w kooperacji między Wydziałem Psychiatrii i Psychoterapii Uniwersytetu Georga Augusta i Laboratorium Neurobiologii Klinicznej przy Niemieckim Centrum Naczelnych zaowocowała opracowaniem nowego, przed-klinicznego modelu choroby depresyjnej opartego na procedurze przewlekłego stresu psychosocjalnego oraz szeregiem publikacji naukowych na łamach Behavioural Brain Research, Behavioural Pharmacology, Hippocampus, Neuropsychopharmacology, Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, Cellular and Molecular Neurobiology oraz European Neuropsychopharmacology (Abumaria *et al*, 2006; Abumaria *et al*, 2007; Czeh *et al*, 2010; Czeh *et al*, 2007; Ryguła *et al*, 2006a; Ryguła *et al*, 2005; Ryguła *et al*, 2006b; Ryguła *et al*, 2008; Zambello *et al*, 2010). Pracowałem w tym czasie w 2 laboratoriach pod kierunkiem Prof. U. Havemann-Reinecke i Prof. E. Fuchsa, zajmując się zagadnieniami z zakresu psychiatrii, psychologii eksperymentalnej i psychofarmakologii behawioralnej. W roku 2006 obroniłem na Uniwersytecie Georga Augusta w Getyndze, rozprawę doktorską pod tytułem: „Behavioural and Pharmacological Validation of Chronic Social Stress as a Model of Depression in Rats”. Praca ta stanowi krytyczne podsumowanie koncepcji, zastosowania i weryfikacji



procedur chronicznego stresu psychosocjalnego w przedklinicznym modelowaniu choroby depresyjnej.

W latach 2006-2008 kontynuowałem badania na Wydziale Psychiatrii i Psychoterapii uniwersytetu w Getyndze. W roku 2006 miałem również okazję przez 6 miesięcy pracować w zakładzie Badań Nowych Leków przy Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie zajmując się modelowaniem zjawiska negatywnego kontrastu u szczurów przy użyciu technik warunkowania instrumentalnego. W roku 2008 rozpocząłem pracę badawczą na Wydziale Psychologii Eksperymentalnej Uniwersytetu w Cambridge, Wielka Brytania, zajmując się badaniem neuroanatomicznego oraz neurochemicznego podłoża elastyczności procesów poznawczych oraz wrażliwości na informacje zwrotne u naczelnych. Badania te, koordynowane przez Profesorów A.C. Roberts oraz T.W. Robbins zaowocowały szeregiem publikacji naukowych opublikowanych na łamach *Journal of Neuroscience* i *Cerebral Cortex* (Clarke *et al*, 2014; Ryguła *et al*, 2014a; Ryguła *et al*, 2010) oraz ukonstytuowały moje obecne zainteresowania badawcze, które orbitują wokół zaburzeń funkcji poznawczych w chorobach psychicznych. W marcu 2011 roku zostałem laureatem w programie Homing Plus 2/2010 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej otrzymując imienne stypendium, fundusze na sfinansowanie 2 rocznych stypendiów magisterskich oraz grant badawczy na realizację projektu „The pessimistic rat; a search for the new cognitive biomarkers of depressive disorder” w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. W grudniu 2011 zostałem również laureatem w programie Iuventus Plus MNiSW otrzymując fundusze na realizację projektu „Afektywna tendencyjność procesów poznawczych w przedklinicznym modelu manii”. W czerwcu 2013 otrzymałem grant Sonata BIS Narodowego Centrum Nauki na utworzenie zespołu badawczego i realizację projektu pod tytułem „Neurobiologia optymizmu: Badanie neuroanatomicznych i neurochemicznych źródeł tendencyjności poznawczej w modelu

zwierzęcym” a od stycznia 2015 kieruje również projektem „Pesymizm jako kognitywny biomarker depresji w modelu zwierzęcym” przyznany w ramach programu OPUS 7 Narodowego Centrum Nauki w Krakowie.

Od roku 2011 jestem zatrudniony na stanowisku Adiunkta w Zakładzie Badań Nowych Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie a od 2013 kieruję Pracownią Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych. Byłem opiekunem naukowym i promotorem 3 magistrantów Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego a obecnie pełnię funkcję opiekuna naukowego 3 doktorantów zatrudnionych do realizacji projektów badawczych, którymi kieruję. Jestem członkiem European Behavioural Pharmacology Society (od 2007), Cambridge Neuroscience (od 2008) Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (od 2014) oraz Klubu Stypendystów Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (od 2014). W latach 2011 i 2013 współpracowałem z Fundacją na rzecz Nauki Polskiej oraz Narodowym Centrum Nauki jako recenzent wniosków o finansowanie projektów badawczych w programach Ventures i OPUS. Recenzowałem również prace w czasopismach naukowych takich jak: Psychoneuroendocrinology, Psychopharmacology, European Journal of Neuroscience, Behavioural Brain Research, Behavioural Pharmacology oraz Neuroscience.

Mój dorobek naukowy obejmuje współautorstwo w 22 pracach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports, jednym przeglądowym artykule popularnonaukowym oraz 28 komunikatach zjazdowych, w tym 4 w formie wykładów. Dorobek obejmuje także 7 wykładów wygłoszonych na zaproszenie w kraju i za granicą, w tym 1 podczas Tygodnia Mózgu w Krakowie (2014). Łączny impact factor wszystkich moich prac oryginalnych wynosi 94,669, a suma punktów MNiSW: 658. Do dnia 31go marca 2015 r., według bazy Web Of Science (WOS), prace te były cytowane 719 razy (675 wyłączając

autocytowania). Dwie z prac cytowane były ponad 100 razy w tym jedna ponad 200 razy.

Cykl 8 prac przedstawionych do oceny dorobku w postępowaniu habilitacyjnym jest wynikiem pracy naukowej w ramach kierowanych przeze mnie projektów badawczych realizowanych w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. Łączny IF tych prac wynosi 35,876 a suma punktów MNiSW 290, prace cytowane były dotychczas 38 razy.

### **Piśmiennictwo**

Abumaria N, **Rygula R**, Havemann-Reinecke U, Ruther E, Bodemer W, Roos C, *et al* (2006). Identification of genes regulated by chronic social stress in the rat dorsal raphe nucleus. *Cellular and molecular neurobiology* **26**(2): 145-162.

Abumaria N, **Rygula R**, Hiemke C, Fuchs E, Havemann-Reinecke U, Ruther E, *et al* (2007). Effect of chronic citalopram on serotonin-related and stress-regulated genes in the dorsal raphe nucleus of the rat. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **17**(6-7): 417-429.

Beck AT (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* **165**(8): 969-977.

Belmaker RH, Bersudsky Y (2004). Bipolar disorder: Mania and depression. *Discovery medicine* **4**(23): 239-245.

Carver CS, Scheier MF (2014). Dispositional optimism. *Trends Cogn Sci* **18**(6): 293-299.

Clarke HF, Cardinal RN, **Rygula R**, Hong YT, Fryer TD, Sawiak SJ, *et al* (2014). Orbitofrontal dopamine depletion upregulates caudate dopamine and alters behavior via changes in reinforcement sensitivity. *J Neurosci* **34**(22): 7663-7676.

Czeh B, Abumaria N, **Rygula R**, Fuchs E (2010). Quantitative changes in hippocampal microvasculature of chronically stressed rats: no effect of fluoxetine treatment. *Hippocampus* **20**(1): 174-185.

Czeh B, Muller-Keuker JI, **Rygula R**, Abumaria N, Hiemke C, Domenici E, *et al* (2007). Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* **32**(7): 1490-1503.

Enkel T, Gholizadeh D, von Bohlen Und Halbach O, Sanchis-Segura C, Hurlemann R, Spanagel R, *et al* (2010). Ambiguous-cue interpretation is biased under stress- and depression-like states in rats. *Neuropsychopharmacology* **35**(4): 1008-1015.

Erickson K, Drevets WC, Clark L, Cannon DM, Bain EE, Zarate CA, Jr., *et al* (2005). Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* **162**(11): 2171-2173.

Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Martins MR, Valvassori SS, Reus GZ, *et al* (2006a). Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci* **79**(3): 281-286.

Frey BN, Andreazza AC, Rosa AR, Martins MR, Valvassori SS, Reus GZ, *et al* (2006b). Lithium increases nerve growth factor levels in the rat hippocampus in an animal model of mania. *Behavioural pharmacology* **17**(4): 311-318.

Geers AL, Wellman JA, Lassiter GD (2009). Dispositional optimism and engagement: the moderating influence of goal prioritization. *J Pers Soc Psychol* **96**(4): 913-932.

Harding EJ, Paul ES, Mendl M (2004). Animal behaviour: cognitive bias and affective state. *Nature* **427**(6972): 312.

Hollon SD, Kendall PC, Lumry A (1986). Specificity of depressotypic cognitions in clinical depression. *J Abnorm Psychol* **95**(1): 52-59.

Kluemper D, LM L, DeGroot T (2009). State or trait: effects of state optimism on job-related outcomes. *Journal of Organizational Behavior* **30**(2): 209-231.

Kovacs M, Beck AT (1978). Maladaptive cognitive structures in depression. *Am J Psychiatry* **135**(5): 525-533.

Krantz SE, Rude S (1984). Depressive attributions: selection of different causes or assignment of dimensional meanings? *J Pers Soc Psychol* **47**(1): 193-203.

Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, *et al* (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* **29**(6): 1307-1321.

Panksepp J (2005). Psychology. Beyond a joke: from animal laughter to human joy? *Science* **308**(5718): 62-63.

Papciak J, Popik P, Fuchs E, **Ryguła R** (2013). Chronic psychosocial stress makes rats more 'pessimistic' in the ambiguous-cue interpretation paradigm. *Behav Brain Res* **256**: 305-310.

Pavlova MK, Silbereisen RK (2013). Dispositional optimism fosters opportunity-congruent coping with occupational uncertainty. *Journal of personality* **81**(1): 76-86.

Peet M, Peters S (1995). Drug-induced mania. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* **12**(2): 146-153.

Popik P, Kos T, Pluta H, Nikiforuk A, Rojek K, **Ryguła R** (2014). Inhibition of the glucocorticoid synthesis reverses stress-induced decrease in rat's 50-kHz ultrasonic vocalizations. *Behav Brain Res* **260**: 53-57.

Popik P, Wrobel M, **Ryguła R**, Bisaga A, Beshpalov AY (2003). Effects of memantine, an NMDA receptor antagonist, on place preference conditioned with drug and nondrug reinforcers in mice. *Behavioural pharmacology* **14**(3): 237-244.

Rand KL (2009). Hope and optimism: latent structures and influences on grade expectancy and academic performance. *Journal of personality* **77**(1): 231-260.

Rubinow DR, Post RM (1992). Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biol Psychiatry* **31**(9): 947-953.

**Ryguła R**, Abumaria N, Domenici E, Hiemke C, Fuchs E (2006a). Effects of fluoxetine on behavioral deficits evoked by chronic social stress in rats. *Behav Brain Res* **174**(1): 188-192.

**Ryguła R**, Abumaria N, Flugge G, Fuchs E, Ruther E, Havemann-Reinecke U (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behav Brain Res* **162**(1): 127-134.

**Ryguła R**, Abumaria N, Flugge G, Hiemke C, Fuchs E, Ruther E, *et al* (2006b). Citalopram counteracts depressive-like symptoms evoked by chronic social stress in rats. *Behavioural pharmacology* **17**(1): 19-29.

**Ryguła R**, Abumaria N, Havemann-Reinecke U, Ruther E, Hiemke C, Zernig G, *et al* (2008). Pharmacological validation of a chronic social stress model of depression in rats: effects of reboxetine, haloperidol and diazepam. *Behavioural pharmacology* **19**(3): 183-196.

**Ryguła R**, Clarke HF, Cardinal RN, Cockcroft GJ, Xia J, Dalley JW, *et al* (2014a). Role of Central Serotonin in Anticipation of Rewarding and Punishing Outcomes: Effects of Selective Amygdala or Orbitofrontal 5-HT Depletion. *Cereb Cortex*. in press.

**Ryguła R**, Golebiowska J, Kregiel J, Holuj M, Popik P (2014b). Acute administration of lithium, but not valproate, modulates cognitive judgment bias in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. in press.

**Ryguła R**, Golebiowska J, Kregiel J, Kubik J, Popik P (2015a). Effects of optimism on motivation in rats. *Front Behav Neurosci* **9**: 32.

**Ryguła R**, Papciak J, Popik P (2013). Trait pessimism predicts vulnerability to stress-induced anhedonia in rats. *Neuropsychopharmacology* **38**(11): 2188-2196.

**Ryguła R**, Papciak J, Popik P (2014c). The effects of acute pharmacological stimulation of the 5-HT, NA and DA systems on the cognitive judgement bias of rats in the ambiguous-cue interpretation paradigm. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **24**(7): 1103-1111.

**Rygula R**, Pluta H, Popik P (2012). Laughing rats are optimistic. *PLoS One* **7**(12): e51959.

**Rygula R**, Szczech E, Kregiel J, Golebiowska J, Kubik J, Popik P (2015b). Cognitive judgment bias in the psychostimulant-induced model of mania in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **232**(3): 651-660.

**Rygula R**, Szczech E, Papciak J, Nikiforuk A, Popik P (2014d). The effects of cocaine and mazindol on the cognitive judgement bias of rats in the ambiguous-cue interpretation paradigm. *Behav Brain Res* **270**: 206-212.

**Rygula R**, Walker SC, Clarke HF, Robbins TW, Roberts AC (2010). Differential contributions of the primate ventrolateral prefrontal and orbitofrontal cortex to serial reversal learning. *J Neurosci* **30**(43): 14552-14559.

Segerstrom SC (2007). Optimism and Resources: Effects on Each Other and on Health over 10 Years. *Journal of research in personality* **41**(4).

Segerstrom SC, Nes LS (2006). When Goals Conflict But People Prosper: The Case of Dispositional Optimism. *Journal of research in personality* **40**(5): 675-693.

Sharot T, Guitart-Masip M, Korn CW, Chowdhury R, Dolan RJ (2012). How dopamine enhances an optimism bias in humans. *Curr Biol* **22**(16): 1477-1481.

Solberg Nes L, Evans DR, Segerstrom SC (2009). Optimism and College Retention: Mediation by Motivation, Performance, and Adjustment. *Journal of Applied Social Psychology* **39**(8): 1887-1912.

Stuart SA, Butler P, Munafo MR, Nutt DJ, Robinson ES (2013). A translational rodent assay of affective biases in depression and antidepressant therapy. *Neuropsychopharmacology* **38**(9): 1625-1635.

Willner P (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* **83**(1): 1-16.

Young JW, Henry BL, Geyer MA (2011a). Predictive animal models of mania: hits, misses and future directions. *British journal of pharmacology* **164**(4): 1263-1284.

Young JW, van Enkhuizen J, Winstanley CA, Geyer MA (2011b). Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: further support for a mouse model of mania. *J Psychopharmacol* **25**(7): 934-943.

Zambello E, Fuchs E, Abumaria N, **Rygula R**, Domenici E, Caberlotto L (2010). Chronic psychosocial stress alters NPY system: different effects in rat and tree shrew. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **34**(1): 122-130.

KRAJEW 08.04.2015

