

1. Cel prowadzonych badań – Jedną z metod wywołujących zmiany plastyczne w układzie wzrokowym jest jego powtarzalna stymulacja odpowiednimi bodźcami sensorycznymi, określana również jako trening wzrokowy. Metoda ta przynosi pozytywne efekty w rehabilitacji dysfunkcji wzrokowych u ludzi. Poprawa dotyczy zwiększenia pola widzenia oraz skrócenia czasu reakcji na bodźce u pacjentów dotkniętych połowicznym niedowidzeniem. W badaniach na zwierzętach natomiast wykazaliśmy, iż kilkugodzinny trening wzrokowy powoduje wzrost amplitudy potencjału wywołanego (ang. visual evoked potential, VEP) zarówno na poziomie korowym i podkorowym. Nadal jednak niewyjaśniony pozostaje mechanizm odpowiedzialny za wzrost odpowiedzi wzrokowych jako efekt treningu na obu poziomach układu wzrokowego. W przypadku pierwszorzędowej kory wzrokowej (ang. primary visual cortex, VCx) sprawdzono, iż powtarzalna ekspozycja (przez kilka dni) na bodziec wzrokowy wywołuje zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (ang. long-term potentiation, LTP) zależnego od receptorów NMDA. Na poziomie podkorowym we wzgórku czworaczym górnym (ang. superior colliculus, SC) wzrost odpowiedzi może zachodzić dwoma drogami: poprzez synapsę siatkówkowo-wzgórkową oraz z udziałem kory wzrokowej poprzez projekcję korowo-wzgórkową. W obecnym projekcie zamierzam wyjaśnić: 1) czy proces wzrostu odpowiedzi w VCx i SC zależny jest od receptorów NMDA 2) jak długo efekt ten utrzymuje się na danym poziomie oraz czy 3) za wzmocnienie w SC odpowiada tylko synapsa siatkówkowo-wzgórkowa, czy też swój udział ma projekcja z kory. Rozważania na temat zmian plastycznych, które mogą zachodzić w wyniku treningu wzrokowego dotyczą również stanu mózgu, który jak sprawdzono ma wpływ wielkość amplitudy potencjałów wywołanych. Dlatego też, zamierzam przeprowadzić doświadczenia, które pozwolą wyjaśnić, 4) czy i w jakim stopniu efekty treningu zależne są od stanu mózgu. Ostatnim celem projektu będzie sprawdzenie czy wzrostowi amplitudy VEP, który obserwujemy po treningu wzrokowym towarzyszy poprawa własności percepcji wzrokowej takich jak: próg postrzegania kontrastu i rozdzielczość czasowa oraz przestrzenna.

2. Metodyka – Doświadczenia prowadzone będą na szczurach. Trening wzrokowy, który planuję zastosować polega na prezentacji 300 powtórzeń błysków lampki (2 ms, LED) co 15 minut przez 3 godzinny. Częstotliwość stymulacji wzrokowej wynosi 0,5 Hz. Podczas treningu rejestrowane będą wielokanałowo wzrokowe potencjały wywołane z kory wzrokowej oraz struktur podkorowych - wzgórka czworaczego górnego oraz ciała kolankowatego bocznego. Zarówno przed, w trakcie jak i po treningu mierzona będzie amplituda VEP. W celu sprawdzenia czy wzrost amplitudy VEP po treningu jest zależny od receptorów NMDA zamierzam zablokować aktywność tych receptorów przed rozpoczęciem treningu wzrokowego poprzez dootrzewnowe podanie jego antagonisty CPP. Selektywne zablokowanie każdego z wejść do SC pozwoli określić wpływ projekcji korowo-wzgórkowej na wzmocnienie odpowiedzi wzrokowych w SC. W tym celu planuję farmakologicznie zablokować aktywność w VCx poprzez podanie roztworu ksylokainy oraz optogenetycznie zahamować transmisję synaptyczną z siatkówki do wzgórka. Doszkliskowa iniekcja zrekombinowanego wektora wirusowego (AAV) ze światłoczułym białkiem halorodopsyną (561 nm), zostanie wykonana 2-3 tygodnie przed planowanym treningiem wzrokowym. W celu sprawdzenia wpływu stanów mózgu na efekty treningu planuję przeprowadzić rejestracje elektrofizjologiczne podczas 1) spontanicznie zmieniających się stanów mózgu, 2) nieaktywnego stanu mózgu wywołanego dootrzewnowym podaniem dodatkowej dawki uretanu oraz 3) aktywnego stanu mózgu wywołanego dootrzewnowym podaniem amfetaminy lub szczypaniem ogona. Do sprawdzenia wpływu treningu na percepcję wzrokową planuję zastosować metodę rejestracji wewnętrznych sygnałów optycznych (optical imaging) z kory wzrokowej. Zarówno przed jak i po treningu wzrokowym zamierzam sprawdzać intensywność odpowiedzi hemodynamicznej na bodźce wzrokowe o różnej częstotliwości czasowej, przestrzennej, a także o różnym kontraście.

3. Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki – Spodziewam się, iż wyniki zaplanowanych badań pomogą w wyjaśnieniu mechanizmów odpowiedzialnych za wzmocnienie odpowiedzi w głównych strukturach wzrokowych powstałych w wyniku treningu wzrokowego. Przede wszystkim badania te pozwolą odpowiedzieć na kluczowe pytanie, czy efekty wzmocnienia są zmianami plastycznymi w układzie wzrokowym zależnymi od receptorów NMDA oraz czy wzmocnienie na poziomie kory wzrokowej w jakimś stopniu powoduje wzrost odpowiedzi we wzgórku czworaczym górnym. Oddzielna analiza poszczególnych stanów mózgu podczas treningu wzrokowego dostarczy nam informacji na temat tego, czy możliwe jest wywołanie zmian plastycznych niezależnie od stanu mózgu. Natomiast dodatkowe sprawdzenie wpływu treningu wzrokowego na takie właściwości percepcji wzrokowej jak próg postrzegania kontrastu czy też rozdzielczość czasową oraz przestrzenną, może być pierwszym krokiem w zastosowaniu takiego schematu powtarzalnej stymulacji w rehabilitacji funkcji wzrokowych u ludzi.