

Ketamina jest substancją, która jest używana do modelowania psychoz od ponad 60 lat. Od ponad 10 lat wzrasta liczba badań klinicznych raportujących o skuteczności ketaminy w leczeniu depresji. Pomimo międzynarodowych wysiłków nakierowanych na zrozumienie mechanizmów działania ketaminy, sposób w jaki działa na sieci mózgowe pozostaje niewyjaśniony.

Aktywność mózgu może być badana na różne sposoby. Jedną z najpowszechniej używanych metod jest pomiar aktywności elektrofizjologicznej w postaci oscylacji i potencjałów czynnościowych pojedynczych neuronów. W ciągu ostatnich lat wzrosło zainteresowanie tematem wysokoczęstotliwościowych oscylacji, znanych również jako “ripples”, z racji ich znaczącej roli jaką pełnią w stanach fizjologicznych i chorobowych. W wielu poprzednich publikacjach pokazaliśmy, że u czuwających gryzoni niskie dawki ketaminy indukują szybką aktywność oscylacyjną, nazwaną przez nas HFO (High-Frequency Oscillations, 130-180 Hz). Liczne grupy badawcze na świecie potwierdziły, że substancje które należą do tej samej klasy związków co ketamina, nasilają HFO w różnych obszarach korowych i podkorowych, jednakże nie wiadomo czy jest to zjawisko obejmujące cały mózg, czy jest ograniczone do konkretnych obwodów neuronalnych. W tym wniosku grantowym bazujemy na poprzednio opublikowanych odkryciach, które wykazały, że opuszka węchowa jest ważnym generatorem HFO zależnych od ketaminy w mózgu, jednak część pytań nadal pozostaje bez odpowiedzi, np. czy w napędzaniu tego rytmu biorą udział sensoryczne bodźce węchowe lub czy opuszka węchowa może narzucać HFO innym obszarom w mózgu i potencjalnie całemu mózgowi.

Obecny wniosek grantowy bazuje na 3 zrealizowanych uprzednio grantach. W obecnym projekcie staramy się rozwinąć nasze poprzednie odkrycia i przetestować nowe hipotezy w oparciu o uzyskane już rezultaty i badania pilotażowe. Konkretnie hipotezy, które zostały przez nas postawione brzmią następująco: 1) *Sensoryczne bodźce węchowe napędzają HFO zależne od ketaminy w opuszcze węchowej*. Sprawdzenie tej hipotezy jest szczególnie ważne biorąc pod uwagę fakt, że oddychanie przez nos może napędzać HFO w mózgu, a donosowe podania ketaminy są użyteczne klinicznie. Jest wysoce prawdopodobne, że ketamina wiążąc się do specyficznych dla niej receptorów zlokalizowanych w nabłonku węchowym, może powodować zmianę w aktywności obwodów neuronalnych powiązanych z węchomózgowiem. 2) *Przednia kora gruszkowata jest generatorem HFO zależnych od ketaminy, napędzanych przez opuszkę węchową*. Kora gruszkowata otrzymuje projekcje z opuszki węchowej i może zwrotnie kontrolować aktywność oscylacyjną w opuszcze. Nie wiadomo, czy kora gruszkowata i inne obszary węchomózgowia mogą generować HFO zależne od ketaminy. Odpowiedź na to pytanie pozwoli zrozumieć potencjalne znaczenie funkcjonalne tego rytmu i działanie sieci neuronalnych z nim powiązanych. Jednym z uderzających aspektów HFO zależnych od ketaminy jest ich wysoka częstotliwość, przeważnie w okolicy 150 Hz, która pokrywa się z częstotliwością używaną w klinicznej procedurze głębokiej stymulacji mózgu u pacjentów depresyjnych. W przedstawionym projekcie, poprzez pomiar potencjałów czynnościowych w węchomózgowiu, zbadamy czy ketamina może naśladować głęboką stymulację mózgu, a także sprawdzimy, czy głęboka stymulacja mózgu może naśladować działanie ketaminy.

Aby przetestować nasze hipotezy, użyjemy najnowszych elektrod krzemowych, lokalnych domózgowych infuzji i dokonamy pomiarów zachowania. Do przeprowadzenia eksperymentów użyjemy swobodnie poruszających się szczurów oraz szczurów znajdujących się pod anestezją ketaminowo-ksylazynową, u których można zarejestrować HFO podobnego typu. Przeprowadzenie eksperymentów na zwierzętach w pełnym znieczuleniu jest szczególnie ważne z etycznego punktu widzenia. Posiadamy laboratorium umożliwiające pracę metodą elektrofizjologii *in vivo* oraz niezbędne doświadczenie w wykonywaniu operacji chirurgicznych i obliczeń, potrzebnych do zrealizowania naszego projektu w wyznaczonym czasie. Współpracujemy również z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, w którym zostaną wykonane badania neuroobrazowania.

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wysiłki prowadzące do lepszego zrozumienia działania ketaminy, rezultaty naszych badań powinny być przedmiotem zainteresowania innych grup badawczych, szczególnie neurofarmakologów, klinicystów, osób modelujących sztuczne sieci neuronowe i zajmujących się badaniami przedklinicznymi. Wyniki naszych badań zostaną przedstawione na międzynarodowych konferencjach, w publikacjach typu “open access”, w przynajmniej dwóch głównych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. W miarę możliwości, udostępnimy dane innym naukowcom do ponownego użycia. Uzyskane przez nas rezultaty będą miały wpływ na zrozumienie mechanizmu działania ketaminy na podstawowe sieci neuronalne, co z kolei przyczyni się do lepszego rozpoznania jej właściwości psychoaktywnych, w odniesieniu do depresji i schizofrenii.