

Ketamina jest narkotykiem, który jest używany do modelowania schizofrenii u szczurów i ludzi od prawie 70 lat. Jest również skutecznie stosowana jako lek na lekooporną depresję. Aktywność mózgu można badać niezliczonymi metodami, a jedną z nich jest rejestracja aktywności elektrofizjologicznej. Można to zrobić za pomocą elektrod, które można wszczepić w określony obszar mózgu w celu pomiaru lokalnej aktywności pola (LFP). Chociaż ketamina ma różne zastosowania, nie wiadomo, w jaki sposób związek ten osiąga swoje efekty.

Zastrzyki z ketaminy prowadzą do generowania bardzo szybkich rytmów mózgowych określanych jako „oscylacje o wysokiej częstotliwości” (HFO, 130-180 Hz) w wielu obszarach mózgu szczurów. Co ważne, podobną aktywność odnotowano również u kotów, myszy, a ostatnio także u ludzi. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że jednym z głównych źródeł tego rytmu mózgowego jest opuszka węchowa (OB), czyli obszar mózgu odpowiedzialny za przetwarzanie bodźców związanych z oddychaniem i zmysłem węchu. Istnieje zatem możliwość, że nabłonek nosa, który jest warstwą wewnątrz naszej jamy nosowej odpowiedzialną za węch, może być związany z generowaniem szybkich rytmów zależnych od ketaminy. Celem tego projektu jest zrozumienie roli, jaką odgrywa nabłonek nosa w generowaniu szybkich rytmów zależnych od ketaminy w OB i innych obszarach mózgu szczurów. Lepsze zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw wpływu ketaminy na mózg może doprowadzić do opracowania skuteczniejszych leków antydepresyjnych.

Aby osiągnąć ten cel, najpierw opracuję i zwaliduję szczurzy model uszkodzenia nabłonka nosa i braku węchu. Odbywa się to poprzez wlew chlorku gadolinu do nosa szczurów. Poziom uszkodzenia nabłonka nosa zostanie zbadane za pomocą dobrze zwalidowanego testu węchowego (test ukrytego ciasteczka). Szczurom zostaną wszczepione elektrody, abym mogła monitorować rytm oddechowy (wolniejsze rytmy mózgu związane z oddychaniem przez nos, 1-10 Hz), co koreluje z wężaniem i bezpośrednim przejściem informacji o bodźcach węchowych do OB. Przewiduję, że uszkodzenie nabłonka nosa zakłóciłoby ten naturalny rytm. Na oddzielnej grupie szczurów przeprowadzę analizy histologiczne nabłonka węchowego w różnych punktach czasowych, aby określić stopień widocznego uszkodzenia oraz czy nabłonek regeneruje się w raz z upływem czasu.

Moje wstępne badania na małych grupach szczurów wykazały, że anosmia wywołana gadolinem trwa od 8 do 10 dni. Wyniki histologiczne wykazały wyraźne uszkodzenia nabłonka nosa u szczurów po infuzji gadolinu do nosa w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zanika szybki ketaminowy rytm mózgu i zmniejsza się moc rytmu oddechowego wraz z wywoływaniem braku węchu. Z czasem, gdy brak węchu ustępuje, rytm oddechowy i szybki rytm mózgu (w odpowiedzi na ketaminę) wracają do normy. Sugeruje to, że nabłonek nosa jest związany z powstawaniem tych czynności.

Ten projekt pomoże zrozumieć, w jaki sposób ketamina wpływa na podstawową aktywność mózgu i do jakiego stopnia nabłonek nosa może napędzać nieprawidłowe rytmy powiązane z ketaminą w mózgu szczura. Biorąc pod uwagę, że podobną aktywność odnotowano ostatnio u ludzi, wyniki tego badania mają wyraźną wartość możliwą do przełożenia na ludzi. Jest to potencjalnie ważne, ponieważ ten obwód nie był wcześniej badany i ze względu na to, celowanie w nabłonek nosa może stanowić użyteczną drogę rozwoju dla leku bezpośrednio wpływającego na aktywność mózgu.