

„Dynamika oddziaływań między korą mózgową a hipokampem w trakcie konsolidacji pamięci przestrzennej w modelu choroby Alzheimera u gryzoni”

Streszczenie:

Choroba Alzheimera jest najbardziej rozpowszechnionym schorzeniem neurodegeneracyjnym, dotykającym ludzi starszych, o objawach i przebiegu dotkliwych zarówno dla samego chorego jak i jego najbliższego otoczenia. Stanowi ona rosnący problem w starzejących się w szybkim tempie społeczeństwach. Szacuje się, że w chwili obecnej cierpi na nią ponad 35 milionów osób w skali świata. Dokładne przyczyny, jak również wszystkie czynniki ryzyka sprzyjające jej wystąpieniu, nie są w pełni poznane. W części przypadków wrodzone podłoże genetyczne sprzyja wystąpieniu choroby, zwłaszcza mutacje pewnych określonych genów, jednak najczęściej występującą jej odmianą jest postać sporadyczna, o złożonym podłożu, ujawniająca się wraz z zaawansowanym wiekiem. Jednym z głównych, najbardziej widocznych objawów choroby jest deficyt poznawczy, a zwłaszcza zaburzenia pamięci i zdolności do orientacji w przestrzeni, które to funkcje zależne są w znacznym stopniu od struktury hipokampa, znajdującej się w przyśrodkowej części płata skroniowego mózgu. W ogólności, u podłoża powyższych objawów leży neurodegeneracja, to znaczy postępujący zanik tkanki mózgowej. Neurodegeneracja spowodowana jest w znacznej mierze odkładaniem się tzw. złogów amyloidu beta w przestrzeni międzykomórkowej, formujących tzw. płytki starcze, prowadzącym do zaburzeń w komunikacji międzyneuronalnej i ostatecznie do śmierci komórek, zaburzając tym samym funkcjonowanie znacznych obszarów mózgu. Proces formowania pamięci deklaratywnej, do której należy pamięć przestrzenna, wykazujący zaburzenia w AD, opisuje się modelem dwustopniowym, który zakłada, że proces ten obejmuje fazę konsolidacji, odbywającej się w znacznej mierze na skutek oddziaływań pomiędzy hipokampem a korą mózgową, dzięki którym informacja zakodowana początkowo w hipokampie przenosi się stopniowo z hipokampa do kory, gdzie po wyodrębnieniu ogólnych wzorców składowana jest w postaci śladów pamięci długotrwałej. Jednak aktywność sieci prowadząca do przenoszenia informacji pomiędzy hipokampem a korą, jak również zaburzenia tych mechanizmów w AD, nie są dokładnie zbadane. Ażeby w sposób bardziej szczegółowy określić związek i wpływ zaburzeń neurofizjologicznych na procesy poznawcze i pamięciowe w chorobie AD, przeprowadzono serię doświadczeń, wykorzystujących techniki behawioralne, elektrofizjologiczne, oraz metody komputerowej analizy danych, wyniki których prezentuje niniejsza praca. Na przykładzie myszy transgenicznych APP/PS1, stanowiących zwierzęcy model choroby Alzheimera, badano dynamikę oddziaływań pomiędzy hipokampem i innymi strukturami mózgowymi leżącymi w korze nowej, w kontekście zjawiska konsolidacji pamięci przestrzennej. W ramach doświadczenia grupa myszy APP/PS1, wraz z grupą kontrolną, przeszła testy pamięciowe w labiryncie 8-ramiennym, jednocześnie z którymi przeprowadzano pomiary aktywności elektrofizjologicznej hipokampa i kilku obszarów korowych, rejestrując sygnały lokalnych potencjałów polowych (ang. local field potentials, LFP), które następnie poddano analizie z użyciem szeregu metod analizy sygnałów cyfrowych.

Badaniu poddano zwłaszcza widoczne w LFP w trakcie snu wolnofalowego tzw. Sharp-Wave Ripples (SWRs), będące krótkimi epizodami wysokoczęstotliwościowych oscylacji generowanych w hipokampie, jak również ich związek z aktywnością hipokampa i wybranych obszarów kory mózgowej. Uważa się, że SWRs, opisane u różnych gatunków zwierząt, w

warunkach fizjologicznych odgrywają szczególnie istotną rolę w procesie konsolidacji pamięci przestrzennej, poprzez utrwalanie śladów pamięciowych w korze. Główne uzyskane w ramach pracy wyniki pozwoliły wykazać, że mimo zaburzeń w hipokampalnych SWRs, myszy APP/PS1 były w stanie uformować referencyjną pamięć przestrzenną. Obserwacja ta rzuca pewne nowe światło na rolę jaką przypisuje się SWRs w tym procesie sugerując, przede wszystkim że częstość występowania SWRs może być niższa bez szkody dla procesu konsolidacji. Jednocześnie zaproponowano inne mechanizmy, które mogą mieć udział w konsolidacji pamięci przestrzennej u myszy APP/PS1, jak oscylacje typu ripple, które wykryto w strukturach korowych, opisując ich związek z SWRs generowanymi w hipokampie. Stwierdzono, że w grupie kontrolnej ripple korowe współwystępują z SWRs w znaczącym stopniu, zwłaszcza ripple w korze retrosplenialnej (RSC) i tylnej części kory zakrętu obręczy (PCC), co nasila się po sesji uczenia w labiryncie. U zwierząt APP/PS1 natomiast ripple w przedniej części kory zakrętu obręczy (ACC) i korze przedczołowej (PFC) współwystępują z SWRs w hipokampie z większą częstością niż w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono ponadto analizę szlaków efektywnych oddziaływań pomiędzy hipokampem a poszczególnymi obszarami korowymi w trakcie SWRs z użyciem metody Kierunkowej Funkcji Przejścia, stwierdzając, że oddziaływanie zachodzi przede wszystkim w pasmach częstości odpowiadających oscylacjom ripple (~130-180 Hz) i wolnej gammie (~20-60 Hz). W grupie kontrolnej oddziaływanie w paśmie ripple zachodzi zwłaszcza pomiędzy obszarami PCC i RSC a hipokampem, gdzie, jak się wydaje, przepływ informacji następuje raczej od kory do hipokampa aniżeli w kierunku odwrotnym. W grupie APP/PS1 ma natomiast miejsce reorganizacja szlaków oddziaływania między korą a hipokampem i to pola korowe ACC i PFC, a nie pola RSC i PCC, zaczynają w znaczącym stopniu oddziaływać z hipokampem w trakcie SWRs, w odróżnieniu od grupy kontrolnej.

Nie stwierdzono poza tym, na podstawie analizy sygnałów LFP, znaczących zmian w aktywności mózgu w trakcie snu na przestrzeni 6 kolejnych dni uczenia, ani też odwrócenia kierunku przepływu aktywności pomiędzy hipokampem a korą, wbrew ogólnym przewidywaniom modelu dwustopniowego, że kierunek ten powinien zmieniać się wraz z postępującym utrwalaniem informacji w korze. Sugeruje to, że proces konsolidacji pamięci przestrzennej zachodzi bez współbieżnych zmian na poziomie sygnałów LFP rejestrowanych w hipokampie i w korze.

Słowa kluczowe: hipokamp, kora mózgowa, nawigacja przestrzenna, choroba Alzheimera, amyloid beta, myszy transgeniczne, myszy APP/PS1, Kierunkowa Funkcja Przejścia, Sharp-Wave Ripples, połączenia funkcjonalne, elektrofizjologia