

Funkcjonalne sieci spoczynkowe są często używane do charakteryzacji poznawczego stanu pacjenta lub jako biomarkery chorób. Ale u zwierząt jedynie w kilku badaniach rozważano sieci funkcjonalne i to zwykle pod anestezją i przy użyciu rezonansu magnetycznego, co poważnie ogranicza ich stosowalność i translacyjność. Tutaj proponujemy wykorzystanie nowego elastycznego implantu 3D o dużej gęstości elektrod w celu identyfikacji i charakterystyki funkcjonalnego konektomu swobodnie poruszających się szczurów. Zbadamy też jego odporność i odpowiedzi na różne warunki, bodźce i leki. Łącząc doświadczenie czterech zespołów w dziedzinie chirurgii zwierząt, farmako-EEG u ludzi i zwierząt (NIMH), implantów mózgowych (MHH, NIMH), realistycznych fantomów głowy (BUT), metod analitycznych dla potencjałów polowych (NENCKI, BUT, NIMH, MHH) oraz opierając się na wcześniejszej współpracy, opracujemy standard wysokoprzepustowej analizy biomarkerów połączeń funkcjonalnych opartych o EEG dla szczurów, o wysokim potencjale translacyjnym i szerokim zastosowaniu w badaniach farmako-EEG.

Pomimo tego, że zaburzeniom neuropsychiatrycznym towarzyszą jedynie niewielkie nieprawidłowości strukturalne OUN, towarzyszy im zaburzona aktywność sieciowa i upośledzone przetwarzanie informacji. Identyfikacja tych względnie drobnych zmian miała miejsce w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat wraz z rozwojem metod neuroobrazowania i postępem w analizie sygnału. W oparciu o te metody, na przykład, schizofrenia jest obecnie postrzegana jako zespół rozłączenia sieci w dużej skali, depresja jako stan z nadmiernie ograniczonym i sztywnym wzorcem aktywności funkcjonalnej sieci, itp. Przełożenie tych koncepcji na badania na zwierzętach było powolne. Jest to niefortunne, ponieważ badania na zwierzętach oferują więcej możliwości inwazyjnych manipulacji. Tutaj proponujemy połączenie metod obliczeniowych stosowanych u ludzi z tradycyjnymi metodami stosowanymi u zwierząt, aby otworzyć znacznie szersze okno na zrozumienie neurobiologii procesów mózgowych i zwiększyć ich przydatność translacyjną.

Koszty i wyzwania związane z rezonansem funkcjonalnym szczurów przekonują nas, że metody oparte na EEG są optymalnym rozwiązaniem dla scharakteryzowania stanów mózgu u zwierząt zachowujących się. Aby osiągnąć standaryzację analizy połączeń funkcjonalnych opartych na EEG u szczurów, zwiększyć przepustowość i zmaksymalizować ilość zbieranych danych (a tym samym zminimalizować liczbę potrzebnych zwierząt), użyjemy nowatorskiego elastycznego implantu opracowanego przez niemieckiego partnera do rejestracji danych od zwierząt na standaryzowanych siatkach elektrod (podobnie jak w przypadku systemu 10-20 EEG u ludzi). Pozwoli nam to na zbieranie danych 1) od swobodnie poruszających się zwierząt, 2) rozróżnienie pomiędzy aktywnością behawioralną a beczynnością (stan spoczynku) i snem oraz 3) zminimalizowanie inwazyjności, a tym samym cierpienia i przedłużonej rekonwalescencji poprzez 4) zbieranie wysokiej jakości danych z powierzchni głowy bez potrzeby penetracji czaszki i urazów mózgu. 5) Ponadto zastosowanie chronicznych, biokompatybilnych i elastycznych implantów elektrod, które mogą służyć w badaniach podłużnych, włączając w to fazy wzrostu zwierząt i umożliwiając projektowanie krzyżowe, przełoży się na zmniejszenie liczby badanych zwierząt. Wreszcie, podczas gdy badania EEG u ludzi są prowadzone zgodnie ze standardowymi zasadami rejestracji i przetwarzania danych, a międzynarodowe towarzystwa opublikowały odpowiednie wytyczne, nic porównywalnego nie jest dostępne dla zwierząt. Standaryzacja ta jest szczególnie istotna w farmako-EEG, gdzie istnieje ważna interakcja ze zmiennymi zewnętrznymi, takimi jak leki. Nic więc dziwnego, że International Pharmaco-EEG Society (IPEG), wiodące stowarzyszenie ekspertów w tej dziedzinie, za jeden ze swoich głównych priorytetów uznało stworzenie wytycznych dotyczących standaryzacji metodologicznej badań EEG na zwierzętach.

Każdy z partnerów wniesie wkład w swojej dziedzinie. Czeskie ośrodki mają doświadczenie w psychofarmakologii i farmako-EEG ukierunkowane na badania translacyjne, jak również w modelowaniu i pomiarach elektrycznych właściwości tkanek i obiektów 3D. Zespół ma na swoim koncie znaczące osiągnięcia w zakresie metodologii translacyjnej EEG w zakresie mapowania sklejanego 3D, połączeń funkcjonalnych i lokalizacji źródeł u szczurów. Obecny projekt będzie koncentrował się na pozyskiwaniu danych od zwierząt i ścisłej współpracy z ośrodkiem niemieckim nad udoskonaleniem implantu EEG, oraz z ośrodkiem polskim nad adaptacją metod obliczeniowych dla dużych sieci i przeprowadzeniem porównań translacyjnych. Polski zespół posiada doświadczenie w: 1. modelowaniu propagacji pola elektrycznego w mózgu, w tym modelowaniu metodą elementów skończonych tkanki o niejednorodnej i anizotropowej przewodności; 2. integracji danych multimodalnych i korejestracji danych z atlasami mózgu; 3. doświadczeniu w neuroinformatyce, w tym rozwoju pakietów naukowych typu open source; 4. badaniach połączeń technikami opartymi na teorii układów dynamicznych. Ich rolą będzie analityczna i obliczeniowa integracja metod rekonstrukcji źródeł i badania połączeń w celu zmaksymalizowania wiarygodności i stabilności opracowanych nowych biomarkerów opartych na funkcjonalnym konektomie, aby zwiększyć ich szanse na translację. Niemiecki ośrodek jest wiodący w zakresie technologii wytwarzania systemów implantów chronicznych, które są biokompatybilne i obejmują okablowanie, elektronikę i złącza jako całość. Ich wkładem będzie rozwój wysoce elastycznych implantów rejestrujących.