



instytut biologii doświadczalnej
im. Marcelego Nenckiego PAN

Ida Teresa Raciborska

Plastyczność kory wzrokowej myszy wywołana
uczeniem się i rola interneuronów hamujących
zawierających somatostatynę badana metodą rejestracji
optycznej

Praca doktorska
wykonana w Pracowni Neurobiologii Widzenia
Instytutu Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN

PROMOTOR:
Prof. dr hab. Małgorzata Kossut

Warszawa 2024

OŚWIADCZENIE

Ja, niżej podpisana Ida Raciborska wyrażam zgodę na udostępnianie mojej pracy doktorskiej p.t. „Plastyczność kory wzrokowej myszy wywołana uczeniem się i rola interneuronów hamujących zawierających somatostatynę badana metodą rejestracji optycznej” przez Bibliotekę Instytutu Nenckiego, w czytelni oraz w ramach wypożyczeń międzybibliotecznych.

Warszawa, dnia _____ 2024 r.

.....

(podpis)

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję śp. prof. dr hab. Wioletcie Waleszczyk za umożliwienie mi realizacji badań. To dzięki Niej się rozpoczęła moja naukowa przygoda, dając mi szansę start i rozwój w Laboratorium Neurobiologii Widzenia.

Składam serdeczne podziękowania prof. dr hab. Małgorzacie Kossut za bezcenną pomoc w ukończeniu pisania niniejszej pracy doktorskiej, za serdeczność, cierpliwość, wnikliwość analizy, za wsparcie i motywację.

Chciałabym również wyrazić swoje gorące podziękowania prof. dr hab. Andrzejowi Wróblowi za wsparcie przy pracy badawczej, gdy zabrakło prof. Wioletty Waleszczyk, za Jego twardą postawę i motywowanie mnie do działania i za możliwość realizacji wspólnej publikacji. Bardzo dziękuję prof. dr hab. Danielowi Wójcikowi za zaoferowanie mi miejsca i możliwość dalszej pracy badawczej pod afiliacją Laboratorium Neuroinformatyki. Podziękowania należą się również dr hab. Ewie Kublik za obecność, dobre słowo i radę na każdym kroku.

Dziękuję także koleżankom i kolegom z Pracowni Neurobiologii Widzenia oraz wszystkim osobom, które przyczyniły się do powstania tej pracy, a szczególnie dr Katarzynie Kordeckiej i dr Annie Połuszny za życzliwość, nieocenioną pomoc techniczną przy pierwszych rejestracjach ISOI, serdeczność, optymizm i przyjaźń przez lata. Również chciałabym podziękować dr Grzegorzowi Dobrzańskiemu za bezcenną pomoc i podzielenie się wiedzą o badaniach chemogenetycznych.

Chciałabym szczególnie podziękować Piotrowi Dzwinielowi za przeprowadzenie rejestracji, przetworzenie i analizę danych elektrookulograficznych, jak również za przetworzenie i analizę danych ISOI w kontekście badania występowania oscylacji sygnału optycznego. Opis oraz wyniki tych analiz zostały opisane we wspólnej publikacji naukowej i stanowią ważną część mojej rozprawy.

Ponadto, dziękuję Rodzicom, Rodzinie i Przyjaciołom, którzy wspierali mnie na mojej drodze naukowej.

1 SPIS TREŚCI

2	STRESZCZENIE.....	7
3	ABSTRACT.....	9
4	SPIS SKRÓTÓW.....	11
6	WSTĘP.....	14
6.1	OGÓLNA BUDOWA I CHARAKTERYSTYKA DRÓG WZROKOWYCH I PIERWSZORZĘDOWEJ KORY WZROKOWEJ.....	14
6.1.1	<i>Siatkówka – pierwszy etap przetwarzania bodźca wzrokowego.....</i>	15
6.1.2	<i>Podkorowe obwody wzrokowe – ciało kolankowate boczne i wzgórek czworaczy górny.....</i>	17
6.2	PIERWSZORZĘDOWA KORA WZROKOWA – V1.....	19
6.2.1	<i>Anatomia i morfologia pierwszorzędowej kory wzrokowej.....</i>	20
6.2.2	<i>Połączenia pierwszorzędowej kory wzrokowej.....</i>	21
6.2.3	<i>Połączenie typu zwrotnego i przodującego pierwszorzędowej kory wzrokowej z innymi obszarami mózgu.....</i>	22
6.2.4	<i>Funkcjonalna budowa pierwszorzędowej kory wzrokowej.....</i>	23
6.3	INTERNEURONY HAMUJĄCE W KORZE MÓZGOWEJ.....	28
6.3.1	<i>Interneurony – informacje ogólne.....</i>	28
6.3.2	<i>Interneurony – charakterystyka ogólna.....</i>	29
6.3.3	<i>Mikro-obwody złożone z interneuronów i komórek piramidowych.....</i>	30
6.3.4	<i>Podział z uwzględnieniem neuromodulatorów.....</i>	31
6.3.5	<i>Morfologiczna klasyfikacja interneuronów kory.....</i>	33
6.4	MECHANIZMY PLASTYCZNE - LTP, LTD, STPD ORAZ PLASTYCZNOŚĆ HOMEOSTATYCZNA.....	41
6.4.1	<i>Rola interneuronów GABAergicznych wykazujących ekspresję somatostatyny w neuroplastyczności wywołanej uczeniem się.....</i>	42
6.4.2	<i>Anatomiczne drogi zaangażowane w proces uczenia się poprzez warunkowanie klasyczne.....</i>	44
6.4.3	<i>Warunkowana bradykardia jako predyktor uczenia się podczas warunkowania klasycznego.....</i>	45
6.5	PLASTYCZNOŚĆ UKŁADU WZROKOWEGO U DOJRZAŁYCH OSOBNIKÓW.....	46
6.5.1	<i>Plastyczność dominacji ocznej u dorosłych zwierząt.....</i>	47
6.5.2	<i>Plastyczność selektywności orientacyjnej u dorosłych zwierząt.....</i>	49
6.5.3	<i>Plastyczność indukowana adaptacją w dorosłym mózgu.....</i>	50
6.5.4	<i>Plastyczność wrażliwości na orientacje indukowana uczeniem się.....</i>	52
6.6	TECHNIKA SPEKTROMETRII OPTYCZNEJ ISOI.....	53
6.6.1	<i>Opis techniki spektrometrii optycznej ISOI.....</i>	53
6.6.2	<i>Zastosowanie spektrometrii optycznej ISOI w neuroauce behawioralnej.....</i>	54
6.6.3	<i>Zastosowanie spektrometrii optycznej ISOI w badaniach kory wzrokowej.....</i>	54
6.7	TECHNIKA DREADD.....	54

6.7.1	<i>Opis techniki DREADD</i>	55
6.7.2	<i>Zaprojektowany związek CNO</i>	56
6.7.3	<i>Drogi administracji CNO</i>	57
6.7.4	<i>Zastosowanie techniki DREADD w neuroauce behawioralnej: i pamięć</i>	57
7	CEL PRACY	58
8	MATERIAŁY I METODY	59
8.1	ZWIERZĘTA.....	59
8.2	PROCEDURY EKSPERYMENTALNE.....	61
8.2.1	<i>Habitucja</i>	61
8.2.2	<i>Trening</i>	61
8.2.3	<i>Bodźce wykorzystywane w treningu</i>	65
8.2.4	<i>Bodźce prezentowane przed i po treningu</i>	66
8.2.5	<i>Monitorowanie pracy serca podczas treningu</i>	66
8.2.6	<i>Rejestracje technikami spektrografii optycznej ISOI</i>	67
8.2.7	<i>Monitorowanie pracy serca podczas rejestracji technikami spektrografii optycznej ISOI</i>	72
8.2.8	<i>Monitorowanie ruchu gałek ocznych</i>	72
8.2.9	<i>Modyfikacja aktywności interneuronów somatostatynowych w pierwszorzędowej korze V1</i>	73
8.2.10	<i>Perfuzja</i>	74
8.2.11	<i>Barwienia immunohistochemiczne</i>	75
8.3	AKWIZYCJA DANYCH.....	76
8.3.1	<i>Akwizycja danych monitorowania EOG</i>	76
8.3.2	<i>Akwizycja danych sygnału z fotodiody</i>	77
8.3.3	<i>Akwizycja danych podczas sesji treningowych</i>	78
8.3.4	<i>Akwizycja danych sygnałów optycznych z rejestracji spektrografii optycznej ISOI</i>	78
8.3.5	<i>Akwizycja danych monitorowania pracy serca</i>	78
8.3.6	<i>Akwizycja danych immunohistochemicznych</i>	78
8.4	ANALIZA DANYCH.....	79
8.4.1	<i>Analiza danych ze spektrografii optycznej ISOI</i>	79
8.4.2	<i>Analiza danych z monitorowania EOG</i>	84
8.4.3	<i>Analiza pomiaru PLC i ich porównanie z przebiegami czasowymi sygnałów optycznych ISOI dla bodźców wzrokowych o różnych orientacjach i stymulacji wzrokowej</i>	84
8.4.4	<i>Analiza danych mikroskopowych</i>	85
8.4.5	<i>Analiza danych z monitorowania pracy serca</i>	87
9	WYNIKI	89

9.1	MAPOWANIE WRAŻLIWOŚCI ORIENTACYJNEJ W KORZE V1 MYSZY METODĄ ISOI W CELU CHARAKTERYZACJI WRAŻLIWOŚCI NA ORIENTACJĘ KORY V1 U MŁODEJ MYSZY	89
9.1.1	<i>Zróznicowana aktywacja obszaru V1 pod wpływem bodźców orientacyjnych i stymulacji wzrokowej.....</i>	89
9.1.2	<i>Dynamika zmian siły sygnału optycznego ISOI w obszarze V1</i>	92
9.1.3	<i>Korelacja między punktową zmianą luminancji paski a przebiegiem czasowym zmiany rozproszenia światła pod wpływem bodźca</i>	96
9.1.4	<i>Charakterystyka oscylacyjnych zmian rozproszenia światła podczas stymulacji wzrokowej siatkami o różnych orientacjach</i>	98
9.1.5	<i>Rejestracja sygnału EOG podczas prezentacji bodźców wzrokowych</i>	101
9.2	WPLYW RÓŻNYCH STRATEGII TRENINGU WZROKOWEGO NA PLASTYCZNOŚĆ PIERWSZORZĘDOWEJ KORY WZROKOWEJ	103
9.2.1	<i>Zmiany siły sygnałów optycznych w czasie.....</i>	103
9.2.2	<i>Obszary aktywacji kory V1</i>	111
9.3	WPLYW HAMOWANIA SST-IN PODCZAS WARUNKOWANIA PLASTYCZNOŚCI W PIERWSZORZĘDOWEJ KORY WZROKOWEJ	117
9.3.1	<i>Walidacja ekspresji wirusów.....</i>	117
9.3.2	<i>Zmiany siły sygnałów optycznych ISOI.....</i>	119
9.3.3	<i>Obszary aktywacji.....</i>	128
9.4	WPLYW WARUNKOWANIA KLASYCZNEGO NA EKSPRESJĘ SOMATOSTATYNY I PARWALBUMINY W KORZE WZROKOWEJ	134
9.4.1	<i>Warunkowanie istotnie wpływa na ekspresję somatostatyny</i>	135
9.4.2	<i>Warunkowanie nie wpływa na ekspresję parwalbuminy</i>	138
9.5	WPLYW WARUNKOWANIA KLASYCZNEGO NA PRACĘ SERCA	141
9.5.1	<i>Wpływ treningu na pracę serca.....</i>	141
9.5.2	<i>Różnicowanie bodźców wzrokowych i wpływ ich prezentacji na pracę serca</i>	142
9.5.3	<i>Wpływ hamowania aktywności interneuronów z ekspresją SST na pracę serca w trakcie treningu</i>	144
9.5.4	<i>Wpływ hamowania aktywności interneuronów z ekspresją SST na różnicowanie bodźców wzrokowych i wpływ ich prezentacji na pracę serca.....</i>	146
10	PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....	148
11	DYSKUSJA	150
11.1	CHARAKTERYSTYKA WRAŻLIWOŚCI ORIENTACYJNEJ MYSIEJ KORY V1.....	150
11.1.1	<i>Ogólna charakterystyka wrażliwości orientacyjnej myszy</i>	150
11.1.2	<i>Wpływ warunkowania klasycznego na wrażliwość orientacyjną V1</i>	152
11.1.3	<i>Rola struktur podkorowych w przetwarzaniu informacji wzrokowej w V1.....</i>	157
11.2	WPLYW INTERNEURONÓW HAMUJĄCYCH NA PROCES TRENINGU: WZAJEMNE ODDZIAŁYWANIE I ADAPTACJE NEURONALNE....	158
11.2.1	<i>Wpływ treningu wzrokowego na interneurony hamujące w korze V1</i>	159
11.2.2	<i>Rola interneuronów hamujących w formowaniu efektów treningu: wzajemne połączenia i interakcje w kontekście pamięci lękowej.....</i>	161

11.3	CENTRALIZACJA AKTYWNYCH OBSZARÓW KORY V1 POD WPŁYWEM TRENINGU	165
11.3.2	<i>Centralizacja mapy aktywności V1 jako predyktor zwiększonej aktywności neuronalnej.....</i>	<i>167</i>
12	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	170
12.1	TABELE	171
12.2	TABELE – WYNIKI ISOI.....	171
12.2.1	<i>Grupa naiwna</i>	<i>171</i>
12.2.2	<i>Grupy kontrolna, CS+UCS, PSEUDO i CS.....</i>	<i>174</i>
12.2.3	<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO i SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.....</i>	<i>192</i>
12.3	TABELE – WYNIKI IHC.....	210
12.4	TABELE – WYNIKI EKG.....	212
13	SPIS RYCIN, TABEL I PUBLIKACJI WŁASNYCH	214
13.1	RYCINY.....	214
13.2	TABELE	215
13.3	SPIS PUBLIKACJI WŁASNYCH.....	218
14	PIŚMIENNICTWO.....	218

2 STRESZCZENIE

Plastyczność to kluczowa cecha wszystkich mózgów, stanowiąca fundament dla uczenia się i pamięci, a także odgrywająca istotną rolę w wczesnym rozwoju obwodów mózgowych. Choć najbardziej widoczna jest w fazach rozwojowych, plastyczność zachowuje swoje znaczenie również u dorosłych ssaków, choć w nieco mniejszym stopniu. Doskonale ilustruje to częściowe uszkodzenie siatkówki, wykorzystywane jako model do indukowania plastyczności w korze wzrokowej dorosłych. Udział procesów hamowania jest coraz szerzej rozpoznawany, mimo to wiedza na temat roli sieci interneuronów hamujących w procesach plastycznych jest nadal niekompletna. Wśród interneuronów hamujących, duże zainteresowanie badaczy przyciągają komórki zawierające somatostatynę (SST-IN), obok takich, które zawierają parwalbuminę (PV-IN) i naczyniowo-ruchowy peptyd jelitowy (VIP-IN). W przeciwieństwie do interneuronów PV, które były intensywnie badane ze względu na ich rolę w plastyczności dominacji ocznej, potencjał interneuronów SST w kształtowaniu neuroplastyczności zaczął być szerzej eksplorowany dopiero w ostatnich dziesięciu latach.

W ramach niniejszej rozprawy zastosowano model warunkowania strachu, aby zbadać mechanizmy plastyczności w korze wzrokowej dorosłych myszy, koncentrując się na roli interneuronów SST-IN oraz PV-IN w neuroplastycznych zmianach wywołanych uczeniem się. Wykorzystano technikę obrazowania spektrometrii optycznej (ISOI), analizując aktywność całej pierwszorzędowej kory wzrokowej (V1).

W pierwszej fazie badania za pomocą ISOI zbadano wrażliwość na orientację bodźca w korze wzrokowej myszy *in vivo*, rejestrując odpowiedzi na poruszające się czarno-białe paski w prawej i lewej korze V1. ISOI umożliwiło stworzenie map aktywacji oraz zarejestrowanie sygnałów optycznych.

Drugi etap skupił się na badaniu wpływu klasycznego warunkowania, gdzie bodźce wzrokowe o określonej orientacji (CS) były skojarzone z doogonową aplikacją prądu (UCS). Eksperymenty przeprowadzono na grupach: warunkowanej klasycznie, pseudowarunkowanej, eksponowanej na bodziec wzrokowy oraz kontrolnej bez stymulacji wzrokowej. Wskaźnikiem uczenia się była warunkowana bradykardia, monitorowana podczas sesji treningowych trwających 10 minut przez 7 kolejnych dni. Po 24 godzinach od zakończenia treningu zbadano wpływ na aktywność kory wzrokowej V1, rejestrowaną metodą ISOI, gdzie stwierdzono zwiększenie siły aktywacji w porównaniu do grupy kontrolnej oraz większe skoncentrowanie aktywności w określonych obszarach.

Trzeci etap badań dotyczył roli SST-IN w plastycznych zmianach wywołanych przez warunkowanie, a także ich udziału w aktywacji kory wzrokowej V1. Zbadano, jak procedury eksperymentalne wpłynęły na liczebność SST-IN i PV-IN w różnych warstwach kory wzrokowej. Po stwierdzeniu zmian w liczbie SST-IN w

grupie warunkowanej, przeprowadzono eksperymenty z chemogenetycznym wyciszeniem tych interneuronów, co pokazało, że grupa z zablokowaną aktywnością SST-IN nie wykazała zmian wywołanych warunkowaniem klasycznym.

Wyniki te potwierdzają przydatność ISOI jako metody do obrazowania aktywności dużych populacji neuronów w korze wzrokowej myszy, umożliwiając scharakteryzowanie wrażliwości na orientację oraz zmiany w amplitudach odpowiedzi świetlnych. Badanie wykazało kluczowe znaczenie aktywności SST-IN dla neuroplastycznych zmian związanych z warunkowaniem, potwierdzając ich niezbędną rolę w kształtowaniu skojarzeń między bodźcem warunkowanym a bezwarunkowym.

3 ABSTRACT

Plasticity is a key feature of virtually all brains. It is hypothesized to underpin learning and memory and plays an important role in the early development of brain circuits. However, plasticity is not limited to developmental phases. This capacity is preserved in adulthood in the mammalian visual cortex and other basic sensory centers. Partial retinal lesions are a well-established model for inducing adult plasticity in the visual cortex, but our knowledge about how the inhibitory network contributes to brain plasticity remains incomplete. Somatostatin (SST-IN) interneurons constitute a significant neocortical subpopulation of interneurons, along with parvalbumin (PV-IN) and vasoactive intestinal peptide (VIP-IN) interneurons. Unlike the extensively studied PV-interneurons, which are acknowledged as key components in guiding ocular dominance plasticity, the contribution of SST-interneurons is less understood because neuroplasticity has only been more intensively studied in the last decade.

In this dissertation, a fear conditioning mouse model was used to investigate plasticity in adults by recording the activity of the entire primary visual cortex (V1), with a particular emphasis on the role of plastic changes induced by learning through different interneurons expressing SST-IN and PV-IN.

In the first stage of this study, an intrinsic signal optical imaging (ISOI) technique was used to investigate the stimulus orientation sensitivities of neurons in the mouse visual cortex *in vivo*. Optical signals from the right and left V1 cortex were recorded in response to moving black and white bars. ISOI allowed cortical activity to be recorded in the form of activation maps and optical signals.

The second stage was devoted to investigating the effects of classical conditioning, in which orientation-specific visual stimuli were coupled to caudal current application (UCS). Animals were divided into experimental groups: those subjected to full classical conditioning, pseudoclassical conditioning, and exposure only to visual stimuli.

The learning indicator was the induction of conditioned bradycardia. Training sessions lasted 10 minutes each for seven consecutive days. ECG was monitored during the training. Twenty-four hours after training, its effect on visual cortex V1 activity was recorded using the ISOI technique. It was found that conditioning led to increased activation strength in the visual cortex compared to the control group. Additionally, assessment of the active areas' size revealed a concentration of activity.

The third step was to investigate the importance of SST-IN in the process of plastic changes induced by conditioning and their involvement in the activation of visual cortex V1. It was investigated whether the experimental procedures used affected the abundance of SST-IN and PV-IN in different areas of the visual

cortex, in all its layers. After finding changes in SST-IN abundance in the conditioned group, it was tested whether chemogenetic silencing of SST-IN would affect the outcome of conditioning. SST interneurons appear to play a key role in the occurrence of plastic conditioning-induced changes, as the experimental group in which SST-IN activity was blocked using DREADD did not show changes induced by classical conditioning.

These findings affirm the utility of ISOI as a technique for imaging the activity of large neuron populations in the mouse visual cortex, allowing for the characterization of orientation sensitivity, as well as changes in light scattering response amplitudes during ISOI registration. The study demonstrated that SST-IN activity in the cortex is essential for forming associations between conditioned and unconditioned stimuli, confirming its crucial role in shaping neuroplastic changes related to conditioning.

4 SPIS SKRÓTÓW

<i>Skrót</i>	<i>Nazwa w języku angielskim</i>	<i>Nazwa w języku polskim</i>
2-D matrix	two dimensional matrix	dwuwymiarowa macierz
5-HT	serotonin	serotonina
ACh	acetylcholine	acetylocholina
AP	anterior-posterior	oś przednio-tylna
AVV	adeno-associated virus	adenowirus
BOLD	blood oxygen level dependent	sygnał zależny od tlenu we krwi
cd	candela	kandela
CNO	clozapine N-oxide	N-tlenek klozapiny
Cpd	cycle/degree,	stopień/kąt
CRT	cathode-ray tube	ekran kineskopowy
CS	conditioned stimulus	bodziec warunkowy
DA	dopamine	dopamina
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	4',6-diamidyno-2-fenylindol
DFT	discrete fourier transform	dyskretna transformata Fouriera
DREADD	designer receptors exclusively activated by designer drugs	zaprojektowane receptory aktywowane przez specyficzne substancje aktywne (<i>brak polskiego odpowiednika</i>)
DV	dorsal-ventral	oś górna-dolna
EKG (ECG)	electrocardiogram	elektrokardiogram
EOG	electrooculography	elektrookulografia
EPSP	excitatory postsynaptic potential	postsynaptyczny potencjał pobudzający
FDR	false discovery rate	liniowy współczynnik fałszywych odkryć
FEP	flash-evoked potential	komponent potencjału wywołanego przez błysk
GABA	gamma-aminobutyric acid	kwas gamma-aminomasłowy
GAD	glutamate decarboxylase	dekarboksylaza kwasu glutaminowego
GIRK	G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel	kanał potasowy sprzężony z białkiem G rektyfikujący do wewnątrz
GPCR	G protein-coupled receptors	receptory sprzężone z białkiem G
HbO ₂	oxyhemoglobin	oksyhemoglobina
HbR lub HHbCO ₂	deoxygenated blood or carbamino hemoglobin	karbaminohemoglobina
HFS	high-frequency stimulation	stymulacja o wysokiej częstotliwości

hM3Dq	human muscarinic type-3 excitatory DREADD	ludzki muskarynowy receptor typu 3 pobudzający DREADD
hM4Di	human muscarinic type-4 inhibitory DREADD	ludzki muskarynowy receptor typu 3 hamujący DREADD
IPSP	inhibitory postsynaptic potentials	hamujący potencjał postsynaptyczny
ISOI	intrinsic signal optical imaging	obrazowanie optyczne wewnętrznych sygnałów / spektrometria optyczna
LTD	long-term depression	długotrwałe osłabienie synaptyczne
LTP	long-term potentiation	długotrwałe wzmocnienie synaptyczne
LTS	low-threshold spiking	potencjały niskoprogowe
m.c	-	masy ciała
mA	miliampere	miliamper
ML	media-lateral	oś przyśrodkowa
n.s.	not significant	nieistotny
NA	noradrenaline	noradrenalina
NIRS	near-infrared spectroscopy	spektroskopia w bliskiej podczerwieni
OD	ocular dominance	dominacja oczna
OSH	orientation-selective habituation	adaptacja do specyficznej orientacji bodźca
PET	positron emission tomography	pozytonowa tomografia emisyjna
PLC	point luminance change	punktowa zmiana luminancji
PND	postnatal day	postnatalny dzień życia
PNG	portable network graphics	<i>brak oficjalnego polskiego odpowiednika</i>
PTSD	post-traumatic stress disorder	zespół stresu pourazowego
PV	parvalbumin	parwalbumina
RASSL	receptors activated solely by a synthetic ligand	receptory aktywowane wyłącznie przez syntetyczny ligand
RBG	red blue green	czerwień-niebieski-zielony
ROI	region of interest	obszar zainteresowania
ROI%	the percentage amount of light reflectance in ROI	procent ilości światła odbitego w ROI
RT	room temperature	temperatura pokojowa
SPECT	single-photon emission computed tomography	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
SRP	stimulus-selective response potentiation	selektywne wzmocnienie odpowiedzi na bodziec
SRT	signal-to-noise ratio	stosunek sygnału do szumu
SST	somatostatin	somatostatyna
STDP	spike-timing-dependent plasticity	plastyczność zależna od czasu wyładowania
TK, CT	computed tomography	tomografia komputerowa

UCS	unconditioned stimulus	bodziec bezwarunkowy
VEP	visual evoked potentials	wzrokowe potencjały wywołane

Struktury anatomiczne

A1	primary auditory cortex	pierwszorzędowa kora słuchowa
ACC	anterior cingulate cortex	kora przyśrodkowa
FEF	frontal eye field	ośrodek skojarzonego spojrzenia w bok
FEP	flash-evoked potential	komponent potencjału wywołanego przez błysk
IGL	intergeniculate leaflet	listek międzykolankowaty
LGN	lateral geniculate nucleus	ciało kolankowate boczne
LIP	lateral intraparietal cortex	boczna kora śródcieniowa
LP	lateral posterior nucleus	jądro boczno-tylne wzgórza
MST	medial superior temporal	przyśrodkowy górny obszar skroniowy
MT	middle temporal;	środkowe pole skroniowe
NGFC	neurogliaform cells	komórki glejowe
PAG	periaqueductal gray	istota szara okołowodociągowa
PFC	prefrontal cortex	kora przedczołowa
PNN	perineuronal nets	sieci perineuronalne
PR	dorsal perirhinal cortex	grzbietowa kora okołowęchowa
RSC	retrosplenial cortex	kora retrosplenialna
SCN	suprachiasmatic nucleus	jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza
TE2	temporal association cortical area 2	skroniowy obszar 2
V1	primary visual cortex	pierwszorzędowa kora wzrokowa
V2	secondary visual cortex	drugorzędowa kora wzrokowa
VCx	visual cortex	kora wzrokowa

6 WSTĘP

Pierwszorzędowe zmysłowe obszary kory mózgowej, w tym również pierwszorzędowa kora wzrokowa, aktywne podczas doznania czuciowego, ulegają zmianom plastycznym w celu przechowywania pamięci długotrwałej. Mimo że hipokamp uważa się za główny ośrodek powstawania pamięci, kluczowy w powstawaniu śladu pamięciowego podczas uczenia asocjacyjnego, obszary korowe również ulegają modyfikacjom w procesie uczenia się. Na przykład pierwszorzędowa kora słuchowa dostraja częstotliwość wyładowań swoich neuronów w celu podkreślenia tonów, które sygnalizują wyraźne wzmocnienie (Bakin & Weinberger, 1990; D. T. Blake i in., 2006; Gao & Suga, 1998; Kisley & Gerstein, 2001; X. Zhang i in., 2015). Również w innych obszarach korowych, korze somatosensorycznej (Galvez i in., 2006; Siucinska & Kossut, 1996, 2004; Y. Di Zhou & Fuster, 2000), czy wzrokowej (Gavornik i in., 2009; Knight i in., 2004; Shuler & Bear, 2006) zaobserwowano zmiany świadczące o tworzeniu się długotrwałego śladu pamięciowego. Te zmiany to asocjacyjność (Bakin i in., 1992; Bakin & Weinberger, 1990), specyficzność fizycznych właściwości bodźca, które były istotne behawioralnie (Edeline i in., 1993; Kisley & Gerstein, 2001; Polley i in., 2006), szybki rozwój (Edeline i in., 1993), konsolidacja (wzrost siły w ciągu dni) (Galván & Weinberger, 2002) i długotrwała retencja (przez co najmniej 2 miesiące) (Edeline i in., 1993; Weinberger i in., 1993) zwiększenie się obszaru aktywnego podczas prezentacji bodźca (Recanzone i in., 1993). Pierwszorzędowa kora wzrokowa wydaje się być, tak jak wyższe obszary korowe, zdolna do zmian plastycznych w wyniku warunkowania klasycznego (Headley & Weinberger, 2015).

W przeciągu ostatniej dekady mysz stała się coraz bardziej popularnym modelem do badania układu wzrokowego (Jimenez i in., 2018; Kondo i in., 2016). Wiele cech charakteryzujących korowy układ wzrokowy myszy jest analogicznych do cech występujących u naczelnych (Van Hooser, 2007): posiadają one zorganizowane retinotopowo, przestrzennie ograniczone pola recepcyjne (Niell & Stryker, 2008; Vaiceliunaite i in., 2013), pierwotną korę wzrokową, która stanowi główny punkt odbioru bodźców siatkówkowych poprzez jądro kolankowate boczne wzgórza (Lien & Scanziani, 2013), a także wiele wzajemnie połączonych wyższych obszarów wzrokowych (Garrett, Nauhaus, Marshel, & Callaway, 2014; Palagina i in., 2017).

6.1 OGÓLNA BUDOWA I CHARAKTERYSTYKA DRÓG WZROKOWYCH I PIERWSZORZĘDOWEJ KORY WZROKOWEJ

Mysz stała się najczęściej używanym modelem do badania funkcji układu wzrokowego w ciągu ostatnich dwóch dekad (Baker, 2013; Żakowski, 2020). Kilka czynników przyczyniło się do tej popularności. Po

pierwsze, z powodu ich podatności na manipulacje genetyczne oraz niewielkich rozmiarów mózgu, co umożliwia badanie populacji neuronalnych w obrębie całych reprezentacji korowych (Q. Wang & Burkhalter, 2007). Po drugie, ta przewaga została ostatnio dodatkowo poszerzona dzięki rozwojowi nowych technologii obrazowania opartych na świetle, takich jak mikroskopia dwufotonowa (Helmchen i in., 2001), czy optogenetyka. Monitorowanie i manipulacja dużymi grupami komórek pozwala na badanie konkretnych aspektów przetwarzania informacji sensorycznej u zwierząt w trakcie zachowania.

Innym powodem, dla którego myszy stały się modelem do badań nad układem wzrokowym ssaków, jest to, że neurony w pierwszorzędowej korze wzrokowej myszy (V1) wykazują podobne właściwości odpowiedzi, jak opisano dla wyższych ssaków, obejmujące dostrojenie do częstotliwości przestrzennej, selektywność odpowiedzi na orientacją bodźca i orientację niezmienną w kontraście (Niell & Stryker, 2008). Mimo że myszy są stosunkowo nowym modelem do badań nad wzrokiem, główne etapy przetwarzania bodźców wzrokowych są dobrze znane.

Niemniej, trzeba nadmienić, że u myszy jako zwierzęcia nocnego, większy udział w odbieraniu bodźców ma układ somatosensoryczny oraz węchowy, niż wzrok, który używany jest w mniejszym stopniu. Dlatego mysz charakteryzuje się dość niską ostrością wzroku (0,5 do 0,6 cpd - cykle na stopień ang. *cycles per degree*) (Gianfranceschi et al., 1999) w porównaniu do ludzi (60 cpd) (F. W. Campbell & Green, 1965). Mysz ma większe pola recepcyjne (średnio 14° (Métin i in., 1988)) w porównaniu do kotów (1°, (Wilson & Sherman, 1976)) i ograniczone pole widzenia obuoczne (30-40° (Dräger, 1975; Drager, 1978)). Mimo tych ograniczeń, układ wzrokowy myszy dzieli wiele podstawowych schematów działania takich, jakie znajdziemy u ssaków wyższych.

6.1.1 Siatkówka – pierwszy etap przetwarzania bodźca wzrokowego

Złożone środowisko wzrokowe i wszystkie jego różnorodne cechy są najpierw wykrywane jako wiązki światła, stymulujące fotoreceptory, pręciki i czopki znajdujących się w siatkówce oka, które w procesie fototransdukcji przekształcają sygnał świetlny w sygnały neuronalne. Liczba i lokalizacja pręcików i czopków w siatkówce różnią się znacznie w zależności od gatunku zwierzęcia (Wernet i in., 2014). U myszy, w przeciwieństwie do ludzi i naczelnych, nie istnieje plamka żółta, czyli centralna część siatkówki, charakteryzująca się wyższą gęstością czopków w porównaniu do obwodu siatkówki. Ze względu na bycie gatunkiem nocnym stosunek pręcików do czopków wynosi 98:2 (Jeon i in., 1998). W oku myszy występują trzy rodzaje czopków o różnych wrażliwościach spektralnych na podstawie ekspresji fotopigmentu: zielony, niebieski i mieszany zielony/niebieski. Ich rozmieszczenie w siatkówce jest zróżnicowane, co wskazuje na selektywne przetwarzanie określonych cech koloru i kontrastu w polu widzenia (Jeon i in., 1998).

Sygnal neuronalny, wywołany przez fotoreceptory, o charakterze pobudzającym lub hamującym, jest odbierany pośrednio lub bezpośrednio przez inne komórki siatkówki: komórki poziome, dwubiegunowe i amakrynowe. Te komórki skutecznie modulują sygnał, ostatecznie przekazując go do komórek zwojowych siatkówki.

Komórki zwojowe siatkówki przekształcają otrzymywane informacje na serie impulsów, przekazując je do różnych obszarów mózgu. Aksony komórek zwojowych siatkówki wychodzą z oka, tworząc nerwy wzrokowe, który spotykają się w skrzyżowaniu wzrokowym. Skrzyżowanie to dzieli aksony na te, których dalsza droga wzrokowa będzie tożsronna oraz w większości na te, których droga wzrokowa będzie przeciwstronna w stosunku do oka. Następnie szlakiem wzrokowym biegną ku ciału kolankowatemu bocznemu LGN (ang. *lateral geniculate nucleus*) (Colello & Guillery, 1990; Drager, 1985; Godement i in., 1987; Sretavan, 1990) oraz ku wzgórkowi czworaczemu górnemu (Y. Zhang & Zhang, 2021). Pozostałe struktury, które dostają bezpośrednie projekcje z siatkówki to: jądro nadskrzyżowaniowe, pretectum, jądro przedwzrokowe. Co istotne, kilka innych struktur podkorowych bierze udział w przetwarzaniu bodźców wizualnych, dostając informację z pierwszorzędowej kory wzrokowej, takich jak jądro podstawne, jądro siatkowate wzgórza, jądro boczne, zakręt obręczy czy pień mózgu (Y. Zhang & Zhang, 2021). Ilościowy stosunek połączeń tożsronnych i przeciwstronnych różni się pomiędzy gatunkami i zależy od położenia oczu. Wraz z przemieszczeniem oczu ku bokom, obszar nakładania się widzenia obuocznego maleje, a liczba komórek zwojowych siatkówki dokonujących projekcji tożsronnych ulega zmniejszeniu. W przypadku myszy, charakteryzującej się ograniczoną zdolnością do widzenia obuocznego, jedynie około 3-5% komórek zwojowych w wieku dorosłym projektuje tożsronnie (Williams, 2004).

Sugeruje się, że w siatkówce myszy istnieją co najmniej 33 różne typy komórek zwojowych (Baden i in., 2016). Każdy z tych 33 typów koduje inne cechy środowiska wzrokowego. Najbardziej klasycznymi przykładami są komórki zwojowe reagujące preferencyjnie na wzrost lub spadek luminescencji bodźca w małej zlokalizowanej części pola widzenia, podczas gdy pobudzenie otocza tego miejsca daje odwrotną odpowiedź na wzrost lub spadek luminescencji bodźca (klasyczne komórki zwojowe typu ON-center i OFF-center (Hartline, 1969; Kuffler, 1953).

Przeciętne pola recepcyjne (RF) komórek zwojowych siatkówki myszy mają średnicę od 2° do 10° i charakteryzują się organizacją centrum-obrzeże. W porównaniu do innych ssaków, myszy wykazują stosunkowo niską ostrość wzroku, z maksymalną wartością częstotliwości przestrzennej wynoszącą około 0,2 cpd (Leamey i in., 2008). Niektóre podtypy komórek zwojowych siatkówki myszy wykazują bardziej złożone właściwości funkcjonalne, podobne do obserwowanych u naczelných, obejmujące cechy takie jak

selektywność kierunkowa (Gao i in., 2010; Passaglia i in., 2002) i nieliniowe sumacje przestrzenne (Leamey i in., 2008).

6.1.2 Podkorowe obwody wzrokowe – ciało kolankowate boczne i wzgórek czworaczy górny

Najbardziej znane i intensywnie badane projekcje komórek zwojowych siatkówki to ciało kolankowate boczne i wzgórek czworaczy górny. Ciało kolankowate boczne bezpośrednio projektuje do obszarów korowych, podczas gdy wzgórek czworaczy górny jest połączony z korą poprzez jądro boczno-tylne. Co ciekawe, w układzie wzrokowym myszy około 85-90% wszystkich komórek zwojowych projektuje do wzgórka czworaczo-górnego (Ellis i in., 2016), podczas gdy tylko około 10% komórek zwojowych projektuje do wzgórka czworaczo-górnego u naczelných (Dhande & Huberman, 2014; Perry i in., 1984; Perry & Cowey, 1984). Ogólnie rzecz biorąc, wzgórek czworaczy górny kieruje ruchami oczu w określone miejsce w przestrzeni wzrokowej (Douglas i in., 2005), kontrolując między innymi ruchy skokowe oczu oraz kontroluje ułożenie głowy związane z dostosowaniem ciała w przestrzeni stosunkowo do bodźca zewnętrznego (N. J. Gandhi & Katnani, 2011). Dodatkowo, wzgórek czworaczy górny jest także obszarem, w którym integrowane są informacje z różnych modalności (Drager & Hubel, 1975; Ghose i in., 2014) nie tylko wzrokowe, ale też słuchowe i somatosensoryczne (S. Ito & Feldheim, 2018).

Ciało kolankowate boczne to tylna i boczna część wzgórza, bezpośrednio przekazująca informacje z siatkówki do kory wzrokowej. Mysie ciało kolankowate boczne zawiera kompletną mapę retinotopową pola widzenia i może być podzielone na część rdzeniową i grzbietowo-boczną. Około połowa komórek pobudliwych wykazuje wrażliwość na kontrast (centrum-otoczka), podczas gdy pozostałe komórki charakteryzują się bardziej selektywną wrażliwością na kierunek ruchu lub orientację bodźca (Piscopo i in., 2013). Ponadto, istnieją dowody na to, że wejścia siatkówki do wszystkich warstw ciała kolankowatego bocznego przenoszą informacje o orientacji bodźca (Sun i in., 2015). Dodatkowo, przekazywane informacje o kierunku wpływają prawdopodobnie na charakterystyki odpowiedzi w ciele kolankowatym bocznym i korze wzrokowej (Barlow & Hill, 1963; Huberman et al., 2009; Olsen et al., 2012; Rivlin-Etzion et al., 2011). Warto również zaznaczyć, że komórki wrażliwe na kierunek w ciele kolankowatym bocznym otrzymują informacje nie tylko od komórek zwojowych siatkówki (C. Chen & Regehr, 2000), lecz także od lokalnych interneuronów i sygnałów z kory wzrokowej (Olsen i in., 2012). To z kolei sugeruje możliwość regulacji aktywności ciała kolankowatego bocznego poprzez połączenia korowego zwrotnego (ang. *feedback*) pochodzące z kory pierwszorzędowej (Olsen i in., 2012; Zhao, Chen, i in., 2013).

W tradycyjnym podejściu, ciało kolankowate boczne jest zazwyczaj postrzegane jako struktura przekazująca aktywność komórek siatkówki do obszaru kory V1, gdzie informacje z poszczególnych oczu są analizowane oddzielnie. Dopiero komórki binokularne w V1 wykazują wrażliwość na sygnały z obu oczu.

Wzgórek czworaczy górny to trójwymiarowa struktura zorganizowana w szereg blaszek, z których każda charakteryzuje się mapą retinotopową ustawioną względem pola widzenia i reprezentująca mapę retinotopową. Struktura ta promuje ruchy gałek ocznych czy głowy, podobnie do ruchów u naczelnych, jednak nie jest jeszcze jasne, dlaczego, głównie ze względu na brak plamki żółtej w siatkówce myszy. Niemniej jednak wiadomo, że ta struktura zaangażowana jest w przy detekcji cech bodźca, tj.: aktywność związana z komórkami typu ON-OFF, selektywna wrażliwość na przemieszczający się punkt, ruszające się czarno-białe paski, różnice w luminancji bodźca (Gale & Murphy, 2014; Inayat et al., 2015; Ito et al., 2017; L. Wang et al., 2010; Zhao et al., 2014) czy wrażliwość na kontrast (S. Ito i in., 2017). Najnowsze badania pokazują, że neurony wzgóрка czworaczego górnego przyczyniają się do procesów selektywnej uwagi w zadaniach z elementem lokalizacji bodźca (L. Wang i in., 2022) czy zmiany orientacji (L. Wang et al., 2020).

Dodatkowo, wzgórek czworaczy górny uczestniczy w promowaniu zachowań obronnych, takich jak ukrywanie się czy zamieranie u myszy (De Franceschi i in., 2016; Liang i in., 2015; Yilmaz & Meister, 2013) co nie zostało jeszcze potwierdzone u innych gatunków (S. Ito & Feldheim, 2018).

Wzgórek czworaczy górny pośredniczy w zachowaniach obronnych związanych z bodźcami wzrokowymi. Badania nad funkcją wzgóрка u myszy, wykorzystujące narzędzia optogenetyczne, ujawniły szlak prowadzący od środkowego obszaru warstw pośrednich wzgóрка (przy udziale komórek PV-IN) przez boczne jądro tylne do ciała migdałowatego, co jest kluczowe dla reakcji zamierania (Liang et al., 2015; Wei et al., 2015). Dodatkowo, badania z wykorzystaniem optogenetyki i transsynaptycznego śledzenia połączeń pokazały, że projekcje z kory słuchowej i wzrokowej do komórek wzgóрка mogą wywoływać różne zachowania obronne, takie jak ucieczka i zamieranie (Zingg i in., 2017). Te badania podkreślają rolę wzgóрка czworaczego górnego w różnicowaniu ścieżek behawioralnych w zależności od rodzaju bodźców i kontekstu środowiskowego, co może wpływać na wyniki behawioralne (S. Ito & Feldheim, 2018).

6.1.2.1 Rola listka międzykolankowego (IGL) w przetwarzaniu wzrokowym

Listek międzykolankowaty IGL (ang. *intergeniculate leaflet*) odgrywa kluczową rolę w funkcjach wzrokowych i okołodobowych u myszy. IGL uczestniczy w regulacji rytmów okołodobowych poprzez projekcje do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza SCN (ang. *suprachiasmatic nucleus*). Komórki zwojowe siatkówki, w tym komórki samoistnie światłoczułe i komórki kadheryny-3-dodatnie, zapewniają gęste unerwienie IGL (Bienkowski i in., 2019). Ten siatkówkowy sygnał wejściowy do astrocytów

wzgórzowych wydziela czynnik wzrostu fibroblastów 15, który jest niezbędny do migracji i połączeń interneuronów ze wzgórzem.

IGL zawiera neurony o różnych profilach neurochemicznych, między innymi takie jak GABA, neuropeptyd Y (NPY) i enkefalina (Ciftcioglu i in., 2020; Marchant & Morin, 1999), co prawdopodobnie przyczynia się do hamującego i modulującego wpływu IGL na przetwarzanie informacji wzrokowej i generowanie rytmów okołodobowych. Badania anatomiczne wykazały, że IGL wysyła projekcje do kilku obszarów mózgu zaangażowanych w funkcje wzrokowe i okołodobowe, w tym do jądra nadskrzyżowaniowego, pretectum i innych podjednostek bocznego kompleksu gałkoruchowego (Gall i in., 2014).

Dzięki tym połączeniom anatomicznym, IGL może integrować różne bodźce sensoryczne i sygnały fizjologiczne w celu kształtowania reakcji zwierzęcia na zmiany w środowisku świetlnym. Wykazano, że zaburzenia funkcjonowania IGL upośledza normalną integrację fotonów i osłabia przesunięcia faz rytmu okołodobowego w odpowiedzi na bodźce świetlne, podkreślając jego kluczową rolę w zdolności układu okołodobowego do właściwej oceny i reagowania na sygnały świetlne. Na przykład, uszkodzenia IGL u szczurów prowadzi do reorganizacji regulacji okołodobowej i odwrócenia reakcji na światło i ciemność (Gall i in., 2013). Podobne zakłócenia w zachowaniu okołodobowym i światłowstręt obserwuje się u gryzoni, które naturalnie wykazują fenotyp nocnego biegania (H. Y. Shi i in., 2020). Co więcej, połączenia IGL z pretectum sugerują potencjalną rolę w modulowaniu odruchów źrenicznych na światło, który jest zwężeniem lub rozszerzeniem źrenicy w odpowiedzi na zmiany natężenia światła (Moore i in., 1994), a także innych podkorowych funkcji wzrokowych. Wzajemne połączenia między IGL a dalszymi obszarami mózgu mogą odgrywać rolę w określaniu kierunku reakcji behawioralnej na światło (Ciftcioglu i in., 2020; Horowitz i in., 2004; Moore i in., 1994; Morin & Blanchard, 1999).

6.2 PIERWSZORZĘDOWA KORA WZROKOWA – V1

W tylnej części kory nowej myszy podobnie, jak u wszystkich ssaków, znajduje się kora wzrokowa, zajmując obszar o powierzchni około 3 mm² (Dräger, 1975; Gordon i in., 1996; Kalatsky & Stryker, 2003). Składa się ona z pierwszorzędowej kory wzrokowej V1 oraz kilku wyższych obszarów wzrokowych (przegląd w Glickfeld & Olsen (2017)) (patrz Rycina 1).

Wyższe obszary wzrokowe kory otrzymują albo bezpośrednie wejście wzrokowe z ciała kolankowatego bocznego, albo projekcje z pierwszorzędowej kory wzrokowej lub drogi wzgórek górny — jądro boczno-tylne (Froudarakis i in., 2019).

V1 pełni rolę głównego odbiornika bodźców wzrokowych z ciała kolankowatego bocznego, które głównie tworzy synapsy pobudzające na dendrytach komórek warstwy IV (B. H. Liu i in., 2009). Obszar V1 przekazuje informacje wyprzedzająco do warstw II/III i IV, V wyższych obszarów wzrokowych, a z kolei otrzymuje silne projekcje zwrotne w warstwie I (D'Souza i in., 2019; Q. Wang & Burkhalter, 2007). Pierwszorzędowa kora wzrokowa przesyła informacje albo poprzez połączenia zwrotne do ciała kolankowatego bocznego lub do drugorzędowej kory wzrokowej V2 (ang. *secondary visual cortex*) (Bullier et al., 1996; Casagrande & Kaas, 1994; Sincich & Horton, 2005) a ta dalej do kolejnych obszarów korowych, których liczba i złożoność budowy morfologicznej zależą od rzędu zwierzęcia (Chino i in., 1995; Kaas i in., 1990).

Dodatkowo kora myszy otrzymuje projekcje spoidłowe z przeciwstronnej kory poprzez włókna spoidłowe kończące się głównie w warstwach I, II/III i V oraz retinotopowo w obszarach bocznych, najbardziej obuocznych regionach mapy korowej V1 (Mizuno i in., 2007; Restani i in., 2009).

Sugeruje to, że te projekcje spoidłowe stanowią częściowe wyjaśnienie wysokiego stopnia obustronności w korze mysiej, pomimo stosunkowo niewielkiej liczby komórek zwojowych dostarczających sygnały do ciała kolankowatego bocznego. Co ciekawe, u myszy obserwuje się tę samą zależność, co u naczelnych — każdy z wyższych obszarów wzrokowych wykazuje większe pola recepcyjne niż V1 (Van Den Bergh i in., 2010; Q. Wang & Burkhalter, 2007).

6.2.1 Anatomia i morfologia pierwszorzędowej kory wzrokowej

W niniejszej pracy badany przeze mnie obszar była pierwszorzędowa kora wzrokowa V1. Kora wzrokowa jest częścią kory nowej mózgu i ma typową dla kory nowej ssaków sześciowarstwowa budowę. Jej ewolucja najprawdopodobniej zaczęła się już 600 milionów lat temu (Kaas, 2006, 2020). U wszystkich ssaków kora wzrokowa jest obecna w płacie potylicznym (pole 17 Brodmanna) (Glickfeld & Olsen, 2017; Kaas, 2020). Kora wzrokowa jest obszarem parzystym, występującym w prawej i lewej półkuli. Każda odbiera informacje przez promienistość wzrokową z tożstronnego ciała kolankowatego bocznego, ale większość informacji biegnie z przeciwstronnego pola wzrokowego. U myszy dodatkowo, poza V1 i V2 (mająca 3 podjednostki), określono obszary przednio-przyśrodkowe (RM1–4). Łącznie, kora wzrokowa myszy obejmuje 8 podjednostek (Glickfeld & Olsen, 2017) (patrz Rycina 1).

Sposób klasyfikacji obszarów wzrokowych może się różnić, jednak dzięki zastosowaniu potrójnych iniekcji (ang. *triple-tracer injections*), umożliwiających jednoczesne oznaczenie trzech lokalizacji pól retinotopowych w V1, udało się wyodrębnić obszary otaczające pierwszorzędową korę wzrokową V1: część przednio-boczną, w której można wyodrębnić część przednią, część wzrokową przednią. Dalsze obszary to część wzrokowa

przednio-boczna, od której możemy wyodrębnić część boczno-boczną przednią, które możemy zaklasyfikować do kory wzrokowej trzeciorzędowej V3.

Po stronie bocznej można wyodrębnić obszar boczno-środkowy oraz tylny. Od tych obszarów przy pomocy rejestracji sygnałów optycznych dodatkowo scharakteryzowano obszar boczno-środkowy i węchowy. Te obszary wzrokowe razem z częścią wzrokową przednią, można przypisać do drugorzędowej kory wzrokowej V2.

Dodatkowymi obszarami są obszar przednio-środkowy oraz tylny-środkowy, od którego dodatkowo można wyodrębnić obszar środkowy. Kolejno, można te obszary przypisać do środkowego obszaru wzrokowego części kaudalna Vm-c oraz części przedniej, Vm-r. Obszary V2, V3, Vm-c, Vm-r wyodrębniono przy pomocy technik elektrofizjologicznych (za Glickfeld & Olsen, 2017).

Obszary wzrokowe kory są zorganizowane hierarchicznie w oparciu o projekcje zwrotne i przodujące, jednak te połączenia pomiędzy pierwszorzędową korą wzrokową a obszarami wyższymi obszarami wzrokowymi nie zostały jeszcze dokładnie scharakteryzowane (Morimoto i in., 2021).

Korę drugorzędową korę V2, którą można podzielić na 3 podobszary: tylny-boczny V2, przednio-boczny V2, przyśrodkowy wtórny obszar widzenia V2 (Van Der Gucht i in., 2007). Granicę anatomiczną pomiędzy V1 a V2 określają zmiany w różnicach ekspresji białek neurofilamentowych, profil rozgałęzienia dendrytów, typologia komórkowa, zagęszczenie i rozkład przestrzenny komórek. Obserwuje się te różnice, stanowiące granice dla V1 i V2, pomiędzy warstwami II-VI.

Co więcej, badania pokazują, że obszar V1 nie jest anatomicznie jednolity, a różnice w profilu rozgałęzienia dendrytów, typologii komórkowej, zagęszczenia i rozkładzie przestrzennym komórek oraz w ekspresji białek neurofilamentowych są różne dla obszarów jedno- i obuocznych. Różnice te w szczególności występują między warstwami III i V, rozdzielając obszary V1 (Van Der Gucht i in., 2007).

6.2.2 Połączenia pierwszorzędowej kory wzrokowej

Pierwszorzędowa kora wzrokowa przekazuje informacje albo poprzez połączenia zwrotne do ciała kolankowatego bocznego (Mazade & Alonso, 2017) lub do drugorzędowej kory wzrokowej (Goldbach i in., 2021), a ta dalej ku kolejnym obszarom kor wzrokowych, których liczba oraz złożoność budowy morfologicznej zależy od rzędu zwierzęcia (Chino i in., 1995; Kaas i in., 1990).

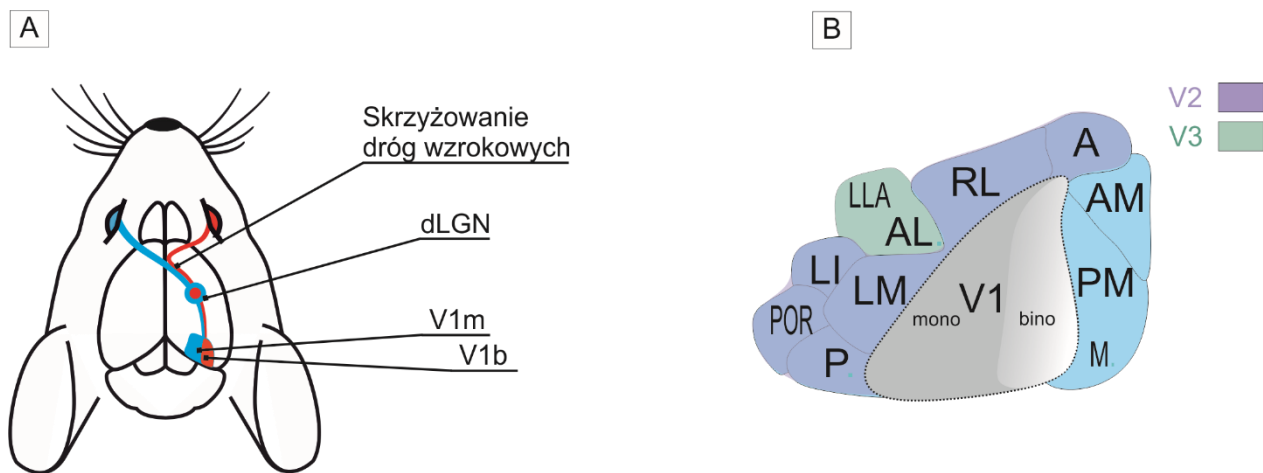
Badania sugerują, że u myszy można, na podobieństwo funkcjonalnej struktury układu wzrokowego u naczelnych, charakteryzować ścieżkę grzbietową „gdzie” w części przyśrodkowej i przedniej części kory potylicznej oraz ścieżkę brzuszную „co” w części bocznej kory potylicznej, co zostało potwierdzone w

badaniach histologicznych (Q. Wang i in., 2011, 2012) i funkcjonalnych (Garrett, Nauhaus, Marshel, Callaway, i in., 2014; Matsui & Ohki, 2013; Y. Zhang i in., 2019).

6.2.3 Połączenie typu zwrotnego i przodującego pierwszorzędowej kory wzrokowej z innymi obszarami mózgu

Pierwszorzędowa kora wzrokowa charakteryzuje się, u naczelnych, połączeniami blisko z trzydziestoma innymi obszarami mózgu wpływającymi na przetwarzanie informacji wzrokowej (Heider i in., 2005; Lund i in., 2003; Markov i in., 2014). Bogactwo połączeń pierwszorzędowej kory wzrokowej z innymi obszarami mózgu odzwierciedlają wielopoziomowe przetwarzanie informacji.

Natomiast u myszy, pierwszorzędowa kora wzrokowa charakteryzuje się połączeniami z około dziewięcioma wzrokowymi obszarami mózgu i sześcioma z nie wzrokowymi (Q. Wang & Burkhalter, 2007) lub, w zależności od metodologii badań, dziesięcioma innymi wzrokowymi i niewzrokowymi obszarami mózgu (Y. Zhang i in., 2019). Dla myszy opisano połączenia z V1 obejmujące projekcje do i z obszarów mózgu takich jak: kora retrosplenia, hipokamp, prążkowe, wzgórze, podwzgórze, śródmózgowie, most i gałka biała (Garrett, Nauhaus, Marshel, Callaway, i in., 2014; W. Lu i in., 2020; Q. Wang i in., 2012; Q. Wang & Burkhalter, 2007), czyli obszary somatosensoryczne, ruchowe i limbiczne (Q. Wang & Burkhalter, 2007). Wymienione powyżej połączenia reprezentują tylko uproszczony model bezpośrednich i pośrednich projekcji do i z V1, ale bogata sieć połączeń oraz liczne obszary zaangażowane w procesowanie informacji wzrokowej świadczą jak wiele informacji dla organizmu i jak kluczowy do przetrwania jest ten zmysł.



Rycina 1- Droga wzrokowa i obszary wzrokowe.

- Schemat układu wzrokowego myszy, widok z góry.
- Pierwszorzędowa kora wzrokowa V1 i sąsiadujące z nią wyższe obszary wzrokowe. Skróty: dLGN (ciało kolankowate boczne, część grzbietowa), V1 mono (obszar monokularny V1), V1 bino (obszar binokularny). A (przedni), AL (przednio-boczny), AM (przednio-środkowy), LI (boczno-środkowy),

LL (boczno-boczny), LLA (boczno-boczny przedni), LM (boczno-środkowy), M (środkowy), P (tylny), PL (tylnoboczny), PM (tylnośrodkowy), POR (przyśrodkowy), RL (przednioboczny), V1 (kora wzrokowa pierwszorzędowa), V2 (obszar wzrokowy 2), V3 (obszar wzrokowy 3) (Rycina zaadaptowana na podstawie Glickfeld & Olsen (2017) oraz Petrucco, L. (2020). Mouse head schema. Zenodo <https://doi.org/10.5281/zenodo.3925903>).

6.2.4 Funkcjonalna budowa pierwszorzędowej kory wzrokowej

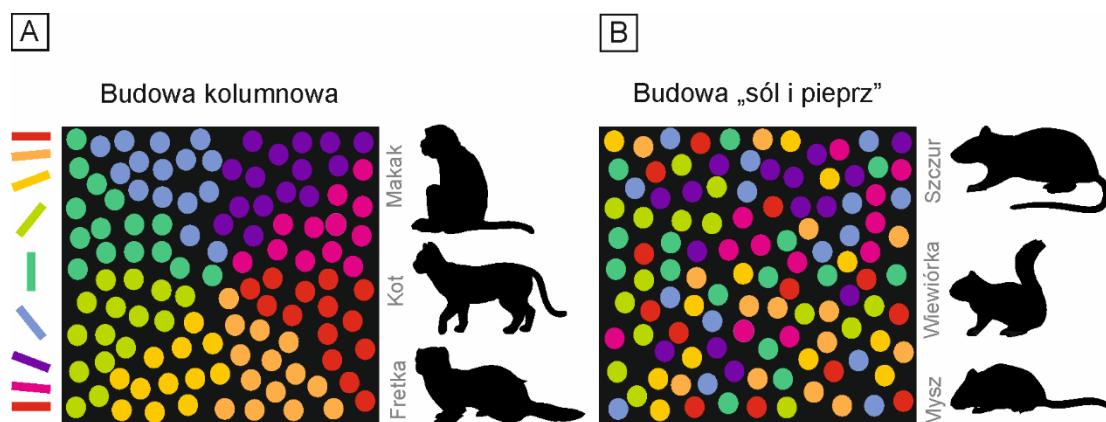
6.2.4.1 Dominacja oczna

V1 myszy jest podzielona na obszar jednooczny i mniejszy obszar obuoczny. W obszarze jednoocznym neurony otrzymują sygnały z przeciwstronnego oka, podczas gdy neurony w obszarze obuocznym muszą integrować dane wejściowe z oka tożstronnego i przeciwstronnego (Dräger, 1975; Métin i in., 1988; L. Tan i in., 2022). Neurony w korze pierwszorzędowej ssaków charakteryzują się preferencją odpowiedzi na sygnały z jednego lub drugiego oka, czyli dominacji ocznej (ang. *ocular dominance*, OD) (Hubel & Wiesel, 1959). Interesująco, najnowsze badania sugerują, że dominacja oczna oraz wrażliwość neuronalna na bodźce orientacyjne różnią się między poszczególnymi warstwami kory. Co więcej, ta wrażliwość wydaje się być niezależna od siebie, co jest przykładem tzw. niezależności laminarnej (za L. Tan i in. (2022)). Informacje z tożstronnego i przeciwstronnego oka wchodzą do osobnych warstw ciała kolankowatego bocznego, również w takiej formie przez promienistość wzrokową dochodzą do IV warstwy pierwszorzędowej kory wzrokowej. U zwierząt, których oczy są skierowane bocznie, takich jak myszy, szczury czy króliki tylko 5% komórek w pierwszorzędowej korze wzrokowej preferuje wyłącznie pobudzenie pochodzące z tożstronnie położonego oka (Dräger, 1975; Hübener, 2003; Mangini & Pearlman, 1980; Métin i in., 1988) Komórek preferujących przeciwstronne oko jest najwięcej, bo około 95% (Dräger, 1975; Hübener, 2003; Mangini & Pearlman, 1980; Métin i in., 1988), ale jednocześnie około 70% z nich wykazuje cechy komórek obuocznych (Métin i in., 1988; Salinas i in., 2017). Podobną charakterystykę, gdzie sygnał z oka przeciwstronnego jest preferowanych przez większą liczbę komórek (Hong i in., 2020; Pielecka-Fortuna i in., 2015; Salinas i in., 2017), powoduje deprywacja jednooczna (zamknięcie podczas okresu krytycznego rozwoju dominacji ocznej jednego z oczu) (Hubel & Wiesel, 1965). Co oznacza, że u myszy nie ma kolumn dominacji ocznej, znalezionych u kotów, małp i człowieka.

6.2.4.2 Selektywność orientacji bodźca

Charakterystyczną cechą kory wzrokowej ssaków jest wyraźny podział na zwierzęta z kolumnową organizacją funkcjonalną V1 i bez niej. Badania Hubela i Wiesela pokazały, że u makaków i kotów komórki wrażliwe na orientację bodźca zorganizowane są w kolumny, ułożone prostopadle do powierzchni kory, a neurony o podobnych preferencjach orientacyjnych są zgrupowane razem w domenach izo-orientacyjnych

(Blasdel & Salama, 1986; Bonhoeffer & Grinvald, 1993; Hubel & Wiesel, 1959, 1968, 1977). Z drugiej strony, niektóre V1 ssaków mają wrażliwe na orientację bodźca wzrokowe neurony, które wydają się być ułożone losowo, w to, co nazywa się mapą pieprz-i-sól (ang. *salt-and-pepper organization*) (Cogno & Mato, 2015; Jang i in., 2020; Niell & Stryker, 2008; Ringach i in., 2016; Sohya i in., 2007; Tanaka i in., 2004; Van Hooser, 2007; L. Wang i in., 2010). W przeciwieństwie do uporządkowanej mapy kolumn orientacji obserwowanej np. u kotów (Blasdel & Salama, 1986; Bonhoeffer & Grinvald, 1993; Hubel & Wiesel, 1959, 1968, 1977), **mysia kora wzrokowa jest zorganizowana w stylu "pieprz i sól", gdzie komórki o bardzo różnych preferowanych orientacjach znajdują się obok siebie** (patrz Rycina 2 i Rycina 3) (Dräger, 1975; Glickfeld & Olsen, 2017; Kondo & Ohki, 2016; Murakami i in., 2017; Ohki & Reid, 2007). Pomimo tych różnic, wrażliwość orientacyjna myszy jest na podobnym poziomie co u kotów czy małp (Hubel & Wiesel, 1962, 1968; Livingstone & Hubel, 1984; Niell & Stryker, 2010; Reid, 2012). Co ciekawe, w przeciwieństwie do kotów, pola recepcyjne kory wzrokowej myszy wykazują pewien stopień rozproszenia w przestrzeni wzrokowej (Bonin i in., 2011; S. L. Smith & Häusser, 2010). Dodatkowo, te pola recepcyjne są znacznie większe u myszy (10° - 12°) niż u kotów ($\sim 1^{\circ}$) lub małp ($<1^{\circ}$) (Hübener, 2003).



Rycina 2 – Struktura kolumnowa (A) oraz struktura typu "sól-i-pieprz" (B)

pierwszorzędowej kory wzrokowej dla neuronów reagujących na konkretne orientacje u różnych gatunków ssaków (Rycina zaadaptowana na podstawie (Jang et al., 2020) oraz "Species Template", by BioRender.com (2024). Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates.'>).

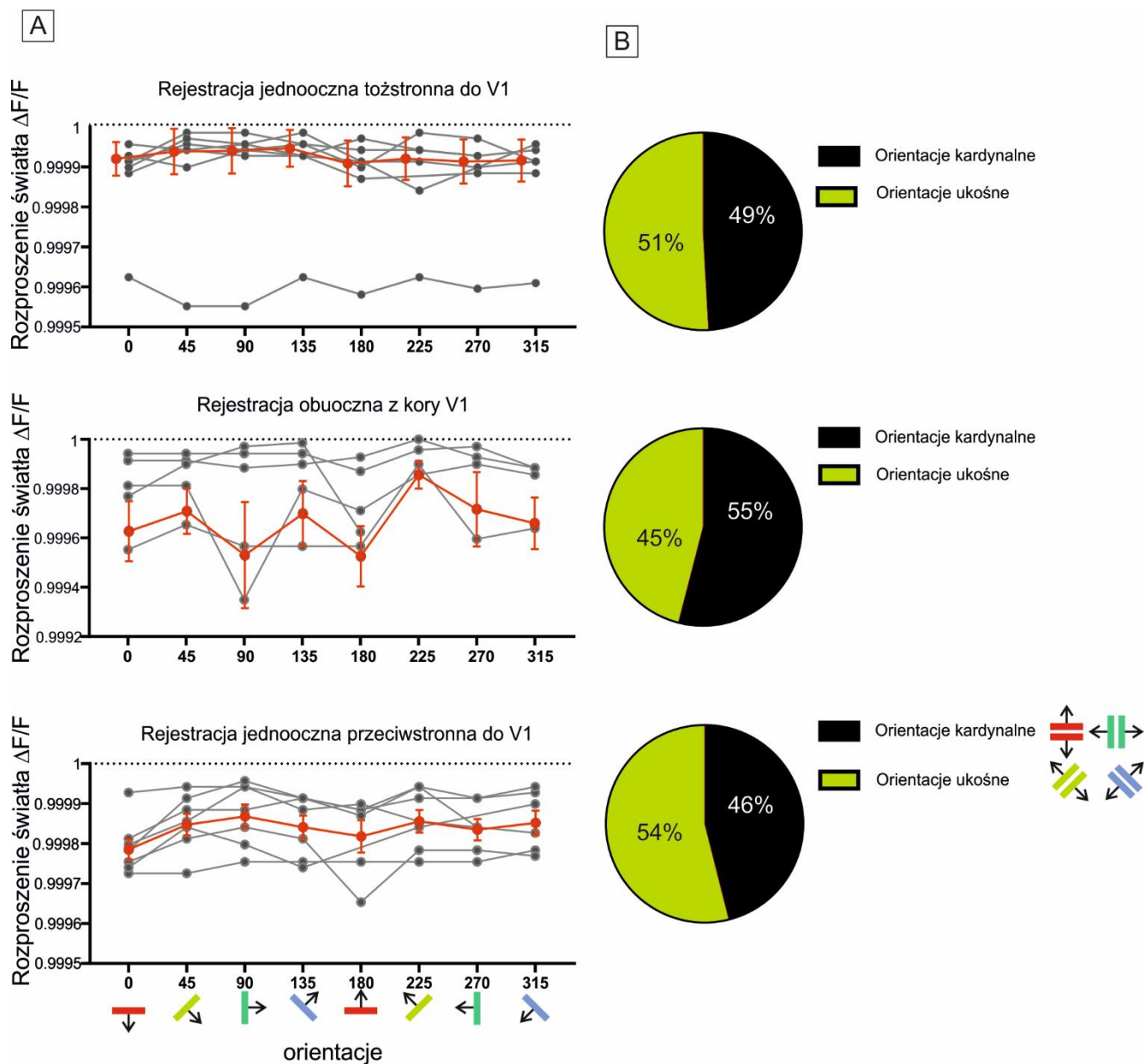
Do tej pory najczęstszymi technikami *in vivo* stosowanymi do badania wrażliwości neuronalnej na orientację bodźca u myszy jest rejestracja elektrofizjologiczna i obrazowanie wapnia. Metody te ujawniły, że korowe obszary wzrokowe aktywowane obuocześnie przez bodźce wzrokowe, czarno-białe paski o różnej orientacji charakteryzują się różnymi wielkościami aktywnych obszarów. Na przykład, obrazowanie wapnia (Yoshida i in., 2012) wykazało, że rozmiar aktywowanego obszaru kory wzrokowej był około dwa razy większy podczas stymulacji za pomocą poziomych (orientacja $\sim 0^{\circ}$) niż zorientowanych ortogonalnie (60 - 90°) bodźców wzrokowych (Yoshida i in., 2012). Podobnie, obuocześnie prezentowane czarno-białe paski o

orientacji pionowej wywoływały największe wzrokowe potencjały korowe (ang. *visual evoked potential*, VEP), w odpowiedzi na poziomy kierunek ruchów (Frenkel, Sawtell, Diogo, i in., 2006). Niell & Stryker (2008) potwierdzili wcześniejsze doniesienia (Métin i in., 1988), że w mysiej korze wzrokowej wyższą selektywnością na bodźce orientacyjne charakteryzują się komórki z warstw powierzchniowych kory oraz dużej liczby słabo selektywnych orientacyjnie jednostek z dużymi polami recepcyjnymi w warstwie V. Te obserwacje pozwalają stwierdzić, że wysoka selektywność orientacyjna może istnieć w organizacji typu pieprz-i-sól, nawet w przypadku braku map orientacyjnych u zwierząt takich jak myszy (Niell & Stryker, 2008), szczury (Goghari i in., 2000; Ohki i in., 2005) czy wiewiórki (Van Hooser i in., 2005a).

Przy pomocy mikroskopii dwufotonowej, zaobserwowano, że liczebnie neuronów wrażliwych na orientację poziomą i pionową w korze wzrokowej V1 myszy, przeciwstawnej do oka stymulowanego, jest więcej w porównaniu z neuronami reagującymi na ukośne orientacje ruchomych pasków (Kreile et al., 2011; Roth et al., 2012), a podobnie częstotliwość ich spontanicznej aktywności elektrofizjologicznej była dwukrotnie wyższa (B. S. Wang i in., 2010). Co ciekawe, w tym samym czasie neurony wrażliwe na orientację w korze wzrokowej, tożstronnej do oka stymulowanego lepiej reagowały na ukośne czarno-białe paski niż te w przeciwstronnej korze V1 (Wang i in., 2010). Praca B. S. Wang i in. (2010) o preferencji orientacji bodźców w zależności od obszaru rejestracji eksponuje fakt, że badania, zarówno behawioralne jak i fizjologiczne, wskazujące na preferencje bodźców o orientacji kardynalnej u gryzoni, wykorzystywało stymulację wzrokową obuoczną. Salinas i in. (2017) wykazali, że odpowiedź neuronalna zarejestrowana w obszarze oka przeciwstronnego była bardziej selektywna względem orientacji bodźca kardynalnej (ale tylko dla częstotliwości przestrzennej wyższej niż 0,24 cpd, niż aktywność neuronalna obszarów tożstronnych do oka podczas stymulacji obuocznej. Podobne wyniki uzyskali B. S. Wang i in. (2010), stwierdzając, że u młodych zwierząt komórki obszaru wzrokowego obuocznego wykazywały silniejszą reakcję na stymulację oka przeciwstronnego przez bodźce wzrokowe zorientowane kardynalnie, a także stymulowane przez oko tożstronne.

Ogólnie przyjęło się twierdzenie, że gatunki o odrębnej organizacji korowej znajdują się na oddzielnych gałęziach filogenetycznego drzewa ssaków, a organizacja kolumnowa lub typu pieprz-i-sól odzwierciedla specyficzne dla gatunku zasady ewolucji leżące u podstaw rozwoju obwodów korowych (Kaschube, 2014; Kaschube i in., 2010; Keil i in., 2012). Jednak kolejne prace pokazały, że organizacja kory pierwszorzędowej nie zależy od wielkości (Meng i in., 2012), zakresu interakcji obszarów korowych (Philips i in., 2017), liczby neuronów (Weigand i in., 2017), ani od wielkości czy podobieństw anatomicznych zwierząt (Van Hooser i in., 2005b). Dla przykładu, takie zwierzęta jak: fretka, ryjówka, królik i wiewiórka szara, mysz i szczur mają V1 porównywalnej wielkości. Jednak fretka (Chapman i in., 1996) i ryjówka (Van Hooser i in., 2005b) mają

kolumnową organizację pierwszorzędowej kory wzrokowej, wiewiórka (Kaschube i in., 2010) organizacje blisko kolumnowej, ale dalej typu sól i pieprz, a królik, mysz u szczur mają organizacje komórek typu pieprz-i-sól (Ibbotson & Jung, 2020). U myszy, losowe rozmieszczone neurony wrażliwe na orientację bodźca stanowią od 18% (Yoshida i in., 2012) do 39% (Bhaumik & Shah, 2014) komórek w V1. Wydawało się, że kora wzrokowa myszy charakteryzuje się brakiem wyraźnej organizacji wrażliwości na orientację (Hübener, 2003; Ohki & Reid, 2007). Jednak zastosowanie bardziej czułych technik rejestracji, takich jak obrazowanie wapnia wskazuje, że mimo braku organizacji kolumnowej pierwszorzędowej kory wzrokowej myszy to rozmieszczenie typu pieprz-i-sól może być pozorne, a neurony wrażliwe na orientację mogą być zgrupowane w domenach orientacyjnych (Fahey i in., 2019). **Wynika z tego, że wiedza dotycząca wrażliwości neuronów kory na orientację bodźca i wpływ stymulacji wzrokowej, pozostaje niepełna** (Fahey i in., 2019; Jang i in., 2020; Kaschube i in., 2010; Meng i in., 2012).



Rycina 3 - Preferencje orientacji bodźców wzrokowych w mysiej V1 badane metodą ISOI

- A) Dystrybucja preferowanych orientacji prezentowanych bodźców, przedstawiona na podstawie czarno-białych pasków poruszających się w odpowiednim kierunku. Sygnały optyczne zostały zarejestrowane metodą ISOI z prawej V1 podczas stymulacji jednoocznej (prawego i lewego oka) oraz obuocznej.
- B) Procentowy rozkład obszarów aktywnych podczas rejestracji sygnałów optycznych metodą ISOI, zarejestrowanych z prawej V1 podczas stymulacji jednoocznej (prawego i lewego oka) oraz obuocznej. Rycina na podstawie danych z rejestracji własnych.

6.3 INTERNEURONY HAMUJĄCE W KORZE MÓZGOWEJ

6.3.1 Interneurony – informacje ogólne

Mechanizmy synaptyczne oraz ich rola w plastyczności korowej są stopniowo coraz lepiej zrozumiane. Więcej dowodów wskazuje na to, że zarówno rozwijająca się (Chapman i in., 1996; Frenkel & Bear, 2004), jak i dorosła kora wzrokowa (Letzkus i in., 2006; Maffei i in., 2006) kontrolowana jest przez aktywność interneuronów hamujących. To właśnie interneurony hamujące modulują aktywność innych neuronów w korze, wpływając na trwałe zmiany w synapsach pobudzających. Plastyczność rozwojowa koreluje z równowagą aktywności obu oczu i jest kierowana przez sygnały prowadzące do zmian w sprzężeniu wyprzedzającym i zwrotnym, co powoduje modyfikacje w siłach połączeń synaptycznych. Natomiast plastyczność w dorosłej korze mózgowej wymaga aktywności synaps dojrzałych oraz dodatkowych mechanizmów zależnych od neuroprzekaźników, które wpływają na hamowanie, a następnie na wzmocnienie odpowiedzi (Sur i in., 2013).

Interneurony hamujące zawierające GABA, chociaż stanowią mniejszość w populacji komórek kory, stanowią tylko ~ 20-30% u naczelnych (Hendry i in., 1987), a ~15-20% u gryzoni (White, 1989), odgrywają kluczową rolę w synchronizacji i kontroli aktywności komórek piramidalnych. Te ostatnie, będące większością, mają decydujący wpływ na generowanie aktywności kory mózgowej oraz realizację jej funkcji (Kanari i in., 2019; Kubota i in., 2015). W ośrodkowym układzie nerwowym wyodrębniamy również inne komórki GABAergiczne - neurony projekcyjne, stanowiące zaledwie 0,5% całej populacji (Tamamaki & Tomioka, 2010).

Istotne jest zrozumienie zróżnicowanych właściwości interneuronów w układzie GABAergicznym, gdyż pełnią one różnorodne i kluczowe funkcje w ośrodkowym układzie nerwowym. Ich rola obejmuje m.in. modulację aktywności obwodów nerwowych, utrzymanie równowagi między pobudzeniem a hamowaniem, synchronizację rytmów korowych, regulację pobudzenia mózgu, kontrolę wyładowań komórek pobudzających, selektywne przetwarzanie bodźców oraz udział w plastyczności związanej z uczeniem się (Cardin i in., 2009; Pouille i in., 2009; Runyan i in., 2010; Sachidhanandam i in., 2013). Mikro-obwód złożony z komórek piramidalnych i interneuronów ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego rozwoju kory oraz jej plastyczności neuronalnej (Donato i in., 2013; Hensch, 2005). Coraz więcej dowodów sugeruje, że zaburzenie równowagi między pobudzeniem a hamowaniem, utrzymywanej przez te dwie grupy komórek, może przyczynić się do wystąpienia różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak epilepsja, autyzm, schizofrenia, (Dani i in., 2005; Gonzalez-Burgos i in., 2010; Levitt, 2005; Lewis i in., 2005; Rubenstein & Merzenich, 2003), a także uzależnienia i zaburzenia lękowe (Tremblay i in., 2016).

Zatem zakłócenie interakcji interneuronów GABAergicznych i komórek piramidalnych może stanowić powszechny mechanizm patofizjologiczny, który leży u podstaw wielu schorzeń neuropsychiatrycznych (Gelman & Marín, 2010). W związku z tym, system GABAergiczny oraz jego komponenty, w tym różne klasy interneuronów, stanowią obecnie obszar intensywnych badań neurobiologicznych. Ze względu na bogactwo różnych typów i podtypów interneuronów, a także ich stosunkowo niewielką liczbę w populacji neuronów, badania nad nimi pozostają wyzwaniem dla nauki.

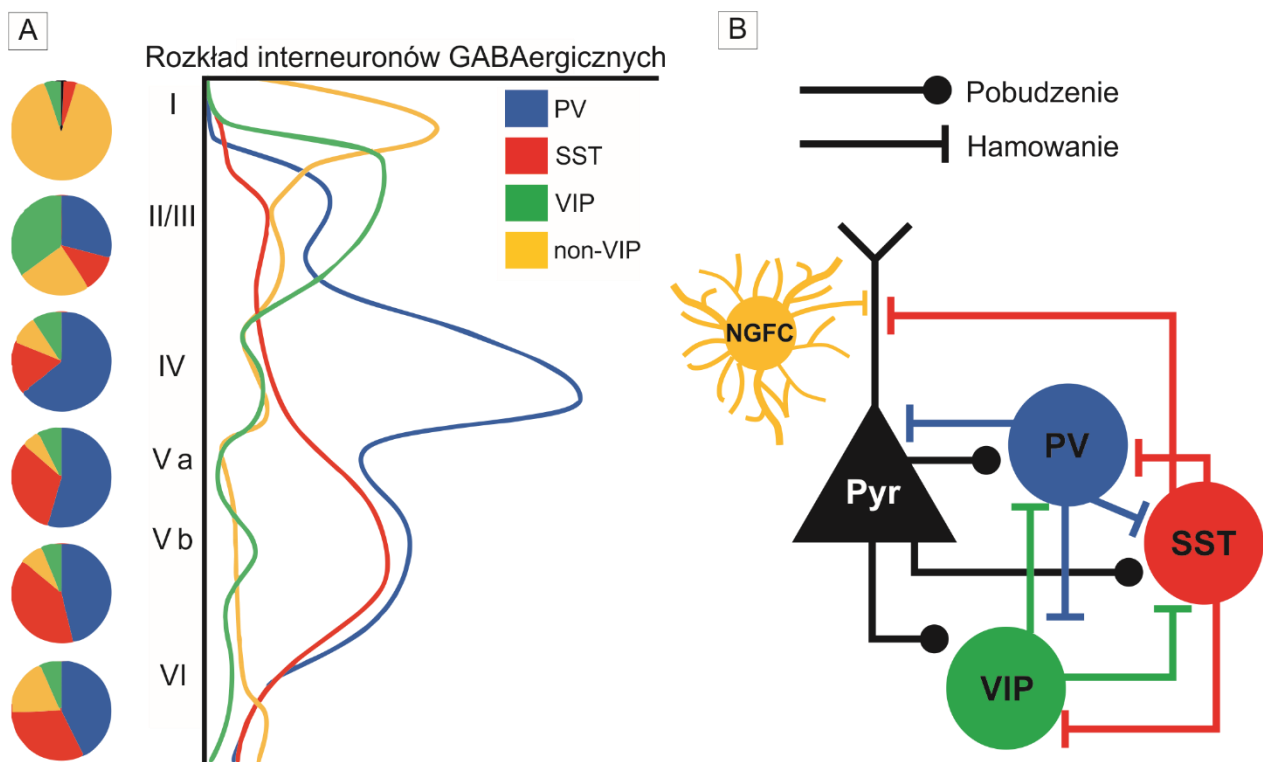
6.3.2 Interneurony – charakterystyka ogólna

Interneurony, obecne we wszystkich warstwach kory, różnią się między sobą w wyrażaniu różnych białek, takich jak kanały jonowe, receptory, neuropeptydy, hormony czy białka wiążące wapń (patrz Rycina 4A) (Kawaguchi & Kubota, 1997; Kubota i in., 2011; Le Moine & Gaspar, 1998; Toledo-Rodriguez i in., 2004). Większość interneuronów kory charakteryzuje się bezkolczastymi dendrytami (Todd Pressler & Strowbridge, 2019; Wonders & Anderson, 2006). Interneurony mogą być sklasyfikowane na podstawie wielkości i kształtu ciała komórki, a także sposobu i profilu rozgałęzienia dendrytów i aksonów. Różnice anatomiczne obejmują miejsca unerwienia neuronu docelowego, takie jak ciało komórki, dendryt lub część inicjalna aksonu (Kawaguchi & Kubota, 1997; Somogyi i in., 1998; Y. Wang i in., 2002). Elektrofizjologicznie, interneurony różnią się w wzorcach wyładowań, oporze elektrycznym wejścia oraz wartościach stałej czasowej błony (Kubota, 2014; H. Xu i in., 2013; Zaitsev i in., 2009). Różnice te obejmują również własności ich pobudzających wejść synaptycznych, które mogą ulegać czasowemu osłabieniu lub wzmocnieniu w odpowiedzi na powtarzające się pobudzenie (Reyes i in., 1998). Niektóre podtypy interneuronów hamujących połączone są ze sobą synapsami elektrycznymi, co pozwala na błyskawiczne wyhamowanie dużych obszarów kory.

Klasyfikacja interneuronów, która początkowo opierała się głównie na ich cechach elektrofizjologicznych i morfologicznych, stopniowo jest wzbogacana o znaczniki molekularne (Cruz-Santos i in., 2022; S. N. Jiang i in., 2023; Jiménez i in., 2020) oraz czynniki transkrypcyjne (Fishell & Kepecs, 2020; Garma i in., 2023; Mihaljević i in., 2018; Muñoz-Manchado i in., 2018). Dodatkowo, analiza mikro-obwodów, jakie interneurony tworzą z innymi komórkami (patrz Rycina 4B) (Ascoli i in., 2008; Tremblay i in., 2016), pozwala na jeszcze bardziej precyzyjne sklasyfikowanie ich populacji (Ascoli i in., 2010; Mihaljević i in., 2018). Prace nad klasyfikacją interneuronów są wciąż kontynuowane, a badacze poszukują nowych specyficznych znaczników molekularnych oraz genetycznych (Gouwens i in., 2020), jednocześnie opracowując matematyczne modele interneuronów (D. Lee i in., 2024), aby lepiej zrozumieć ich różnorodność i funkcje.

6.3.3 Mikro-obwody złożone z interneuronów i komórek piramidowych

Długofalowe badania wykazują istotną rolę interneuronów GABAergicznym w różnorodnych aspektach funkcjonowania kory mózgowej. Ich wpływ obejmuje kontrolę wzmocnienia oraz regulację dynamicznego zakresu działania obwodów korowych, selektywną obróbkę cech sensorycznych, plastyczność, synchronizację czasową wyładowań komórek piramidalnych, a także regulację częstotliwości ich wyładowań oraz generację rytmów korowych (Tremblay i in., 2016). Te różnorodne funkcje są możliwe dzięki kompleksowym interakcjom między neuronami piramidalnymi a różnymi podtypami interneuronów (Kawaguchi & Kubota, 1997; Toledo-Rodriguez i in., 2004). **Interneurony mogą wywierać wpływ na komórki piramidalne zarówno w sposób pasywny (podczas tonicznego hamowania lub w stanie spoczynku układu nerwowego), jak i aktywny (podczas modulowania długo- i krótkotrwałych zmian w sile synaptycznej, synchronicznego hamowania i generowaniu oscylacji o częstotliwości gamma i theta, hamowanie podczas wzbudzonego układu nerwowego)** (Kawaguchi & Kubota, 1997; Toledo-Rodriguez i in., 2004), dokonując precyzyjnych oddziaływań w określonych miejscach, takich jak połączenia na ciele neuronu, dendrytach czy kolcach dendrytycznych (Kubota, 2014). Ostatnie badania sugerują, że skala i czas trwania hamujących potencjałów postsynaptycznych, a także wpływ na aktywność różnych obszarów korowych (lokalnych lub bardziej rozległych), zależą od specyfiki połączeń między interneuronami a komórkami piramidalnym (Gidon & Segev, 2012; Holderith i in., 2012; S. H. Lee & Dan, 2012). Różne podtypy interneuronów różnią się także w dynamice krótkoterminowej, kinetyce i skuteczności synaptycznych wejść i wyjść (Ali & Thomson, 2008; Freund i in., 2003), a receptory dla pojedynczego neuronu mogą wykazywać zróżnicowanie w składzie podjednostkowym (Ali & Thomson, 2008; Freund i in., 2003).



Rycina 4 - Rozkład laminarny interneuronów GABAergiczných w korze (A) oraz mikro-obwody złożone z interneuronów i komórki piramidowej (B).

- A) Interneurony GABAergiczne są nierównomiernie rozmieszczone w kory mózgowej. PV-IN jest dominującym składnikiem we wszystkich warstwach poza warstwą I. SST-IN występują we wszystkich warstwach, ale są szczególnie liczne w warstwach V-VI. Istnieje wyraźne rozgraniczenie laminarne między VIP-IN, a non-VIP dominujące w warstwie I (np. komórki NGFC). Te wzorce rozmieszczenia laminarnego obserwuje się w kory somatosensorycznej myszy, a bardzo podobne rozkłady zaobserwowano także w korze czołowej i wzrokowej (zaadaptowane za Tremblay i in. (2016))
- B) Schematyczny diagram połączeń podkreślający kluczowe związki między różnymi typami interneuronów i komórki piramidowej (Pyr) w mikro-obwodzie (zaadaptowane za Mazza i in. (2021)).

6.3.4 Podział z uwzględnieniem neuromodulatorów

W ostatnich latach, dzięki postępowi w dziedzinie molekularnych metod genetycznych, które umożliwiają znakowanie, monitorowanie i manipulowanie specyficznymi populacjami interneuronów, nastąpił znaczący rozwój badań nad interneuronami korowymi (Tremblay i in., 2016). Zróżnicowana ekspresja receptorów wśród tych komórek wskazuje na ich różnorodność funkcjonalną i reakcje na neuromodulatory, takie jak acetylocholina (ACh), serotonina (5HT), dopamina (DA) i noradrenalina (NE), które odgrywają kluczową rolę w regulacji funkcji obwodów kory nowej oraz są odpowiedzialne za dynamiczne zmiany związane z różnymi stanami aktywności mózgu i reakcjami behawioralnymi (Muñoz & Rudy, 2014). Dla przykładu ACh, uwalniana przez neurony cholinergiczne podstawy przodomózgowia, rekonfiguruje mikro-obwody

neuralne, wpływając na pobudliwość neuronów i dynamikę transmisji synaptycznej (Colangelo i in., 2019), a pobudzając neurony piramidowe kory przez receptory nikotynowe i modulując różne domeny poznawcze (Hedrick & Waters, 2015). NE produkowana przez miejsce sinawe, moduluje plastyczność korową, wywierając efekty pobudzające, hamujące i dwufazowe na neurony korowe (Salgado i in., 2016). ACh, 5HT, NE i DA, są obecne w strukturach kory słuchowej i biorą udział w regulacji przetwarzania dźwięków w zależności od stanu wewnętrznego i wyrazistości bodźca, co sugeruje, że ich wpływ rozciąga się na modulację sensoryczną (Schofield & Hurley, 2018). Te neuromodulatory wpływają również w różny sposób na homeostazę jonów potasu w komórkach astrocytów, modulując przez to sygnał somatosensoryczny i funkcje sieciowe (Wotton i in., 2019).

Interneurony różnią się także ekspresją biologicznie aktywnych molekuł, takich jak białka wiążące wapń: parwalbumina (PV), kalbindyna (CB) i kalretynina (CR); neuropeptydy: somatostatyna (SST), polipeptyd jelitowy (VIP), neuropeptyd Y (NPY), cholecystokinina (CCK); oraz substancja P i neuronalna forma tlenu azotu (NOS) (Kawaguchi & Kubota, 1997)(Frändolig i in., 2019; Gonchar i in., 2007, 2008; Hubel & Wiesel, 1968; Kanamaru i in., 2013; Kelsom & Lu, 2013; Naka & Adesnik, 2016; S. J. Smith i in., 2020; Tepper i in., 2010; Tremblay i in., 2016).

W korze przedczołowej, wzrokowej i somatosensorycznej szczurów oraz w obszarze V1 u myszy, zidentyfikowano oddzielne grupy interneuronów wyrażających markery molekularne takie jak parwalbumina (PV), somatostatyna (SST) i kalretynina (CR), a także neurony posiadające jonotropowy receptor serotoniny 5HT (HT3aR1) (Gonchar i in., 2007; Kubota i in., 1994, Rudy et al. 2013 chyba) (Sultan i in., 2016; Tremblay i in., 2016). SST i CR RUDY 2011 często współwystępują, pojawiając się razem w 19% neuronów GABAergicznym (Gonchar i in., 2008), co skłania do kategoryzacji interneuronów na grupy wyrażające PV, SST oraz receptor serotoniny 5HT3Ar. Te trzy markery - PV, SST i 5HT3Ar - są obecne na różnych typach interneuronów w korze nowej, co pozwala na kształtowanie prawie całej populacji interneuronów GABAergicznym (S. H. Lee i in., 2010; Tasic i in., 2016, 2018; Zeisel i in., 2015). Interneurony z ekspresją parwalbuminy stanowią około 40% tej populacji, a te wyrażające somatostatynę około 30%. Pozostałe interneurony posiadają receptor 5HT3Ar (S. H. Lee i in., 2010), z czego około 40% z nich to komórki wyrażające VIP (Tremblay i in., 2016). Komórki z ekspresją PV, SST i VIP (Gonchar i in., 2007; Heintz i in., 2022; Scheyltjens & Arckens, 2016), szczególnie te zaangażowane w modulację aktywności w układzie SST-VIP, odgrywają kluczową rolę w procesach percepcji wzrokowej pierwszorzędowej kory wzrokowej (Adler, Zhao, Shin, Yasuda, & Gan, 2019; Ayzenshtat i in., 2016; Pfeiffer i in., 2013; Ringach i in., 2016; Scheyltjens & Arckens, 2016) i są uznawane za istotne dla indukcji neuroplastyczności (Chaplin & Margrie, 2020; Liguz-Leczna i in., 2022; Ribeiro i in., 2018; Scheyltjens & Arckens, 2016).

6.3.5 Morfologiczna klasyfikacja interneuronów kory

Pomimo znaczącej różnorodności podtypów interneuronów GABAergicznym i licznych kryteriów ich klasyfikacji, większość badań koncentruje się na modelu szczurzym, obejmującym różne obszary korowe (Ascoli i in., 2008). Interneurony pierwszorzędowej kory wzrokowej myszy wykazują podobieństwa do tych u szczurów (X. Xu i in., 2008), a pod względem morfologicznym można wyróżnić cztery główne typy interneuronów GABAergicznym, takie jak **komórki wykazujące ekspresje PV, komórki wykazujące ekspresje SST, komórki wykazujące ekspresję VIP** oraz **komórki non-VIP wykazujące obecność receptora 5HT3Ar**. Chociaż ten podział klasyfikacyjny jest uproszczony, ilustruje zróżnicowanie funkcjonalne i morfologiczne interneuronów GABAergicznym w korze mózgowej (Ascoli i in., 2008).

Pierwszą, najliczniejszą grupę interneuronów stanowią **interneurony wykazujące ekspresje PV**. Komórki te dzielimy na **komórki koszyczkowate** (ang. *basket cells*) i **kandelabrowe** (ang. *chandelier cells*), są typami interneuronów wykazujących ekspresję parwalbuminy (PV), białka kluczowego dla buforowania stężenia wapnia w cytoplazmie (Permyakov & Uversky, 2022). W układzie nerwowym, PV bierze udział w prawidłowym funkcjonowaniu synaps tworzonych przez interneurony PV-IN oraz prawdopodobnie reguluje transport aksonalny (Arif, 2009). Te komórki hamują wzajemnie swoją aktywność, a interneurony PV-IN biorą udział w szybkim hamowaniu ze sprzężeniem zwrotnym i wyprzedzającym, ukierunkowane na ciało komórkowe i proksymalne dendryty neuronów pobudzających (Kubota, 2014; S. H. Lee i in., 2010; Pfeffer i in., 2013), co przyczynia się do zwiększenia niezawodności impulsów i zmniejszenia stosunku sygnału do szumu (Grier i in., 2023). Są one szczególnie liczne w IV warstwie kory (X. Xu i in., 2010). Komórki koszyczkowate charakteryzują się aksonami o licznych rozgałęzieniach, które unerwiają ciała i dendryty proksymalne innych neuronów, tworząc wokół komórki docelowej rodzaj "koszyczka" (Freund i in., 1983; Jiang i in., 2015; Markram i in., 2004). Interneurony PV-IN modulują aktywność poprzez połączenia z proksymalnymi dendrytami, wywołując krótkotrwałe i szybkie potencjały czynnościowe typu FS (Markram i in., 2004). To właśnie przez potencjały czynnościowe typu FS komórki koszyczkowate wpływają na aktywność interneuronów somatostatynowych (E. M. Goldberg i in., 2011).

Drugim typem komórek wyrażających PV są komórki kandelabrowe. Zlokalizowane głównie w II warstwie (Woodruff i in., 2011) oraz międzywarstwowo w V/VI warstwach kory (Taniguchi i in., 2013). Ich gęsto rozgałęzione aksony tworzą liczne lokalne odgałęzienia, skoncentrowane na wzniesieniu aksonalnym komórek piramidalnych, co jest znaczącą cechą wskazującą na ich intensywną rolę w przekazywaniu sygnałów w obrębie kory (Taniguchi i in., 2013). Dodatkowo, posiadają rozbudowane drzewka dendrytyczne, które wykazują charakterystyczną asymetrię w warstwach I oraz II/III (Woodruff i in., 2011). Interneurony kandelabrowe modulują aktywność neuronów przez synapsy na aksonach, generując krótkotrwałe, szybkie

potencjały czynnościowe typu FS (Taniguchi i in., 2013). Te komórki również charakteryzują się wyższym oporem błonowym, dłuższą stałą czasową błony, krótszą latencją potencjału czynnościowego od momentu depolaryzacji oraz mniejszą adaptacją w porównaniu z komórkami koszyczkowymi (Taniguchi i in., 2013). Badania przeprowadzone na korze przedczołowej szczurów sugerują, że neurony kandelabrowe mogą wykazywać wyższą częstotliwość wyładowań niż komórki koszyczkowe. W zależności od stanu aktywności mózgu, PV-IN kandelabrowe mogą działać depolaryzująco, wpływając zarówno hamująco jak i pobudzająco na neurony piramidalne, co wpływa na prawdopodobieństwo generowania potencjałów czynnościowych w komórkach postsynaptycznych (Povysheva i in., 2013; Woodruff i in., 2011).

W korze mózgowej zidentyfikowano również inne typy komórek PV-IN, takie jak komórki *multipolar bursting* (Blatow i in., 2003) komórki z międzywarstwowymi aksonami (Bortone i in., 2014), komórki *shrub* (SC) oraz komórki wydłużone poziomo - *horizontally elongated cells* (HEC) (Buchanan i in., 2012; Jiang i in., 2015).

Kolejnym typem interneuronów są komórki wykazujące ekspresję peptydu naczyniowo-jelitowego VIP, które można podzielić na dwie główne grupy: interneurony o morfologii bipolarnej oraz interneurony o wielobiegunowej morfologii. Interneurony bipolarne typu VIP-IN wyróżniają się wrzecionowatymi ciałami komórkowymi oraz charakterystyczną, dwubiegunową morfologią, zwykle z pojedynczym pęczkiem dendrytów ukierunkowanym w jednym kierunku (Bayraktar i in., 1997; Cauli i in., 2014). Są rozproszone we wszystkich warstwach kory, od I do VI, z największą liczebnością w warstwach II/III, a najmniejszą w warstwach V/VI (Bayraktar i in., 1997; Prönneke i in., 2015; Tremblay i in., 2016). Ich aksony często utrzymują pionową orientację, unerwiając głównie warstwy poniżej ciała komórkowego (Bayraktar i in., 1997, 2000). Dendryty tych interneuronów, zwykle węższe, przebiegają przez liczne warstwy kory, co pozwala na integrację informacji z różnych poziomów kory (Prönneke i in., 2015). Komórki te preferencyjnie hamują aktywność komórek SST oraz piramidalnych (Pfeffer i in., 2013). Natomiast interneurony wielobiegunowe VIP-IN zazwyczaj występują na granicy warstw I i II, chociaż mogą być również obecne w głębszych warstwach II/III oraz VI (He i in., 2016)(Prönneke i in., 2015). Mają okrągłe lub wieloboczne ciała komórkowe z czterema lub więcej dendrytami (Prönneke i in., 2015), które rozchodzą się promieniście lub mają orientację horyzontalną (Caputi i in., 2009; He i in., 2016; Prönneke i in., 2015), a ich aksony mają organizację poziomą (Prönneke i in., 2015). Taka struktura umożliwia im obficie unerwiać lokalne komórki i tworzyć dodatkowe odgałęzienia w ramach tej samej warstwy oraz kolumny macierzystej (Kawaguchi & Kubota, 1996, 1997; Markram i in., 2004; Y. Wang i in., 2002). Interneurony te wykazują zróżnicowane wzory wyładowań, które mogą się prezentować jako adaptacyjne lub nieregularne (Schuman i in., 2019), a także w

formie wzoru typu *burst*, a ich właściwości elektrofizjologiczne różnią się od SST-IN i PV-IN (Schuman i in., 2019).

Komórki non-VIP to kolejny typ interneuronów charakteryzujące się obecnością receptora 5HT3Ar, są obecne we wszystkich warstwach kory mózgowej i stanowią około 60% wszystkich interneuronów korowych z tym receptorem (Lee i in., 2010; Tremblay i in., 2016). Wśród nich znajdują się neurony o morfologii przypominającej komórki glejowe NGFC (ang. *neurogliaform cells*), duże komórki koszyczkowe wykazujące obecność cholecystokininy oraz komórki z zstępującymi aksonami (Schuman i in., 2019; Tremblay i in., 2016).

Kolejnym, ostatnim typem interneuronów są **komórki wykazujące ekspresję somatostatyny** (ang. *somatostatin*, SST lub SOM). Zostaną one opisane szerzej w poniższych podrozdziałach.

6.3.5.1 Korowe interneurony hamujące zawierające somatostatynę

Somatostatyna to niewielki peptyd występujący w trzech wariantach: SS-14, SS-28 i SS-28(1-12), które są pochodnymi tego samego prekursora, preprosomatostatyny (Benoit i in., 1985). SS-14 i SS-28 oddziałują na pięć typów receptorów somatostatynowych (SSTRs1-5), sprzężonych z białkiem G, które przekazują sygnały poprzez wiele ścieżek wtórnych przekaźników (Dobrzanski i in., 2022; Liguz-Leczmar i in., 2022). Somatostatyna, będąc neurotransmiterem i neuromodulatorem, wywiera głównie działanie hamujące poprzez aktywację różnych kanałów potasowych (Tallent & Siggins, 1997). SST-IN regulują aktywność neuronów poprzez działanie na ich dendryty, hamując wyładowania lub przez efekt dyzinhibicji, co zwiększa pobudliwość neuronów piramidalnych (Rudy i in., 2011). Zauważono, że komórki SST-IN charakteryzują się różną aktywnością przy różnych stanach behawioralnych (za Urban-Ciecko & Barth, 2016). Na przykład, ekspozycja na bodźce awersyjne zwiększa ich aktywność w hipokampie (Lovett-Barron i in., 2014). Z drugiej strony, gdy zwierzę jest blisko osiągnięcia celu w zadaniach na lokalizację nagrody, aktywność SST-IN w korze przedczołowej maleje (Kvitsiani i in., 2013).

W obszarze pierwszorzędowej kory wzrokowej (V1), SST-IN pełnią istotną rolę w przetwarzaniu informacji wzrokowych, wspierając hamowanie (Adesnik i in., 2012), co wpływa na integrację sygnałów w sieci neuronalnej (Adesnik i in., 2012; Phillips & Hasenstaub, 2016). Kontrolują one aktywność sieci zarówno przez synapsy na dendrytach, jak i na ciałach komórek piramidalnych, wpływając na ich wrażliwość na bodźce wzrokowe (Rikhye i in., 2021). Interneurony SST mają zdolność do wzajemnego hamowania, zarówno między sobą, jak i w stosunku do innych typów interneuronów (Pfeffer i in., 2013) oraz komórek piramidalnych (Jiang i in., 2015; Pfeffer i in., 2013). Dodatkowo, interneurony te mogą być połączone za pomocą synaps elektrycznych, co może prowadzić do zwiększonej synchronizacji hamowania na komórki

piramidalne i inne typy interneuronów, takie jak PV-IN. Elektryczne sprzężenie między neuronami SST-IN może wzmacniać efektywność ich działania przez wspólną aktywację, co sprzyja utrzymaniu równowagi wewnątrz kory i regulacji aktywności neuronalnej (Fanselow i in., 2008; Gibson i in., 1999; Hu & Agmon, 2015).

Co ciekawe, komórki SST-IN wydają się być w okresie krytycznym plastyczności odpowiedzialne za wysoką wrażliwość kory na bodźce wzrokowe, promując neuroplastyczność (Millman i in., 2020; Song i in., 2020; Yaeger i in., 2019). W okresie dorosłym komórki SST-IN nadal wspierają neuroplastyczność kory wzrokowej, zwłaszcza podczas biegania, co podkreśla ich rolę jako kluczowych modulatorów zmienności aktywności w zależności od stanów behawioralnych (Yaeger i in., 2019). Reakcje SST-IN na bodźce wzrokowe wykazują silną zależność od aktualnego stanu behawioralnego (Pakan i in., 2016). Badania przeprowadzone przez Pakan i in. (2016) ujawniły, że reakcje tych interneuronów na bodźce wzrokowe są ściśle powiązane z bieżącym stanem organizmu. Wyniki te wskazują, że komórki SST, zwłaszcza te znajdujące się w warstwach II/III kory V1, są integralnym elementem procesu przetwarzania informacji wzrokowej, ułatwiając adaptacyjne modyfikacje w przetwarzaniu sygnałów wzrokowych (Grier i in., 2023).

6.3.5.2 Rozmieszczenie interneuronów SST w korze nowej na przykładzie kory wzrokowej

Rozmieszczenie interneuronów SST-IN w korze nowej jest zróżnicowane, zarówno pod względem ilościowym, jak i funkcjonalnym, różniąc się między takimi obszarami jak kora przedczołowa, baryłkowa czy wzrokowa (Scala i in., 2019). W korze wzrokowej myszy, interneurony SST-IN, które stanowią ~23% wszystkich komórek GABAergicznym są obecne we wszystkich warstwach (Gonchar i in., 2008). Te komórki można podzielić na dwa główne podtypy występujące w korze nowej: typ Martinotti oraz typ nie-Martinotti (Tremblay i in., 2016).

W przeciwieństwie do kory wzrokowej u szczura (Gonchar & Burkhalter, 1997), w mysiej korze wzrokowej interneurony SST wykazują koekspresję z kalretyniną, co stanowi ~13-19% wszystkich komórek GABAergicznym, w zależności od fazy rozwojowej (Gonchar & Burkhalter, 1997; X. Xu i in., 2010). Taki typ interneuronów jest nazywany komórkami typu Martinotti, jego obecność potwierdzają badania w korze somatosensorycznej (Miyoshi i in., 2007; X. Xu i in., 2008). Liczba komórek GABAergicznym zmienia się w czasie rozwoju zwierzęcia. Po 30 dniach życia postnatalnego, stosunek liczby komórek SST-IN osiąga swoje docelowe proporcje, jak określono w badaniach X. Xu i in. (2010). W warstwie I SST-IN stanowią mniej niż 1% wszystkich komórek GABAergicznym, około 10% w warstwach II/III, 12% w warstwie IV, 23% w V i 18% w VI (X. Xu i in., 2010).

6.3.5.3 Interneurony SST typu Martinotti

6.3.5.3.1 Charakterystyka morfologiczna

Komórki typu Martinotti charakteryzują się zwykle owalnym lub wrzecionowatym kształtem ciała komórkowego, z 2-4 dendrytami rozchodzącymi się w przeciwnych kierunkach, tworząc charakterystyczne „pęczki” (Markram i in., 2004; Y. Wang i in., 2004). Niektóre z tych komórek mogą również wykazywać wielobiegunową strukturę (Tremblay i in., 2016), z dendrytami rozchodzącymi się w różne strony, co jest jedną z najbardziej rozbudowanych form dendrytycznych wśród interneuronów (Wang i in., 2002). Badania za pomocą mikroskopii elektronowej pokazują, że aksonalne zakończenia komórek SST-IN formują synapsy na początkowych segmentach aksonów komórek piramidowych w drugiej warstwie kory wzrokowej u szczurów i małp. W przeciwieństwie do aksonów komórek kandelabrowych, które wyrażają PV, SST-IN unerwiają różne struktury, w tym ciała komórek, dendryty oraz kolce, wpływając na aktywność synaptyczną na różnych etapach przewodzenia sygnału (Gonchar i in., 2002).

Aksony komórek Martinotti przebiegają pionowo, docierając do górnych warstw kory i tworząc liczne kolaterale w warstwach II/III, a także w pierwszej warstwie, gdzie unerwiają dystalne dendryty i kolce komórek piramidowych (McGarry i in., 2010). Ich odgałęzienia w pierwszej warstwie często rozchodzą się horyzontalnie, unerwiają dendryty komórek glutaminianergicznymi w sąsiednich kolumnach oraz wysyłając rozgałęzienia do niższych warstw (Y. Wang i in., 2004). Aksony interneuronów somatostatynowych typu Martinotti mają zdolność do modulowania aktywności apikalnych dendrytów komórek piramidowych z warstwy V (Murayama i in., 2009) oraz bazalnych dendrytów warstwy II, a w korze wzrokowej mogą nawet tworzyć synapsy na innych aksonach (Gonchar i in., 2002).

Komórki Martinotti warstwy II/III są stosunkowo jednorodne, ale w warstwie V można je podzielić na dwie główne podgrupy: neurony *T-shaped*, które głównie projektują do warstwy I oraz neurony *Fanning-out* z intensywnie rozgałęzionymi aksonami w warstwach II/III (Nigro i in., 2018). W warunkach *in vivo*, komórki *T-shaped* wykazują obniżoną aktywność podczas rytmicznych ruchów wibryss, podczas gdy aktywność komórek *Fanning-out* wzrasta (Muñoz i in., 2017).

Komórki typu Martinotti zawierają SST, a około połowa z nich zawiera dodatkowo inne markery dla interneuronów, takie jak kalbindyna, kalretynina, neuropeptyd Y, cholecystokinina, reelina, a prawdopodobnie także preprodynorfina (X. Xu i in., 2010c).

6.3.5.3.2 Charakterystyka elektrofizjologiczna

W nowej korze mózgowej, interneurony SST-IN typu Martinotti wykazują zróżnicowane wzorce elektrofizjologiczne, które zostały dokładnie zbadane zarówno pod kątem morfologicznym, jak i funkcjonalnym. Typowy dla tych komórek jest adaptacyjny wzorzec wyładowań, w którym częstotliwość impulsów zmniejsza się z czasem, a czas trwania wyładowań wydłuża się (Y. Wang i in., 2004). Takie wyładowania są również klasyfikowane jako niskoprogowe (ang. *low-threshold spiking*, LTS), co zostało zdefiniowane przez Kawaguchi & Kubota (1997). Badacze ci zidentyfikowali dwie podgrupy komórek Martinotti w korze czołowej szczura: te, które wywołują regularne potencjały czynnościowe w warstwach II/III i V oraz te, które generują LTS głównie w warstwie V. LTS są typowe po hiperpolaryzacji, obserwowanej po aplikacji prądu hiperpolaryzującego (J. H. Goldberg i in., 2004). Komórki te łatwo generują potencjały czynnościowe, nawet przy aktywacji pojedynczego neuronu piramidowego (Kozloski i in., 2001). Chociaż LTS są charakterystyczne dla SST-IN, podobne właściwości mogą również występować w innych typach interneuronów, takich jak VIP-IN (Ma i in., 2006). Większość badań elektrofizjologicznych nad komórkami Martinotti wykazała ich adaptacyjny profil odpowiedzi na prąd depolaryzujący, co jest kluczowe dla monitorowania i regulacji poziomu pobudzenia oraz hamowania zwrotnego w sieci neuronalnej (Y. Wang i in., 2004). Niektóre komórki Martinotti, podobnie jak komórki nie-Martinotti, mogą również charakteryzować się szybkimi FS oraz nieregularnym wzorcem wyładowań z losowymi przerwami między szybkimi wyładowaniami (Ma i in., 2006; Nigro i in., 2018; Y. Wang i in., 2004).

Charakterystyczna dla komórek Martinotti jest także możliwość generowania potencjałów czynnościowych typu "rykoszet", które pojawiają się po nagłym powrocie potencjału błonowego komórki ze stanu silnie spolaryzowanego do poziomu zbliżonego do potencjału spoczynkowego (J. H. Goldberg i in., 2004; Ma i in., 2006). Zjawisko to jest związane z obecnością kanałów wapniowych typu T, które są aktywowane przez prądy dokomórkowe indukowane hiperpolaryzacją (Ascoli i in., 2010; J. H. Goldberg i in., 2004). Co więcej, część komórek Martinotti wykazuje dwufazową hiperpolaryzację po potencjale czynnościowym, składającą się z szybkiego i wolnego komponentu. Ta cecha odróżnia je od komórek typu nie-Martinotti, które wyładowują się z mniejszą częstotliwością (Beierlein i in., 2003; Ma i in., 2006).

6.3.5.4 Interneurony SST typu nie-Martinotti

6.3.5.4.1 Charakterystyka morfologiczna

Interneurony SST typu nie-Martinotti wyróżniają się brakiem wyraźnie rozgałęzionych aksonów w I warstwie kory (Tremblay i in., 2016), co zostało zidentyfikowane w badaniach na liniach transgenicznym

myszki (Ma i in., 2006; Oliva i in., 2000; Scheyltjens & Arckens, 2016; X. Zhou i in., 2020). Te komórki są obecne we wszystkich warstwach od II do VI, ale najliczniej występują w warstwach IV i V, a mniej licznie w warstwach II/III (Ma i in., 2006). Mimo że stanowią mniejszą populację niż komórki Martinotti (H. Xu i in., 2013), odnotowano ich dominację w warstwie IV kory somatosensorycznej, podczas gdy w warstwie IV kory wzrokowej przeważają komórki Martinotti (Scala i in., 2019).

Aksony tych komórek, szczególnie te znajdujące się w warstwie IV, charakteryzują się gęstym rozgałęzieniem w tejże warstwie oraz tworzeniem odgałęzień w warstwach II/III. W warstwach V/VI aksony również unerwiają warstwę IV, tworząc lokalne rozgałęzienia. W przeciwieństwie do komórek Martinotti, aksony komórek nie-Martinotti rzadko przekraczają granice swojej macierzystej kolumny (Ma i in., 2006; Nigro i in., 2018; H. Xu i in., 2013).

Brak specyficznego znacznika molekularnego dla wszystkich komórek nie-Martinotti sprawia, że istnieje niedostatek pełnych danych molekularnych i elektrofizjologicznych dotyczących tej populacji (Ma i in., 2006; Scheyltjens & Arckens, 2016; X. Zhou i in., 2020). Badania immunocytochemiczne i hybrydyzacji *in situ* sugerują obecność lub brak kalbindyny w komórkach nie-Martinotti w zależności od linii transgenicznych zwierząt (Ma i in., 2006; Naka i in., 2019). Ponadto, obecność kalretyniny została zidentyfikowana w niewielkiej subpopulacji tych komórek (Nigro i in., 2018), a niektóre badania sugerują także możliwość występowania neuropeptydu Y (Ma i in., 2006).

6.3.5.4.2 Charakterystyka elektrofizjologiczna

Interneurony SST typu nie-Martinotti, podobnie jak komórki Martinotti, wykazują różnorodność w swoich właściwościach elektrofizjologicznych. Charakterystyczne dla nich jest przejawianie różnych wzorców wyładowań, takich jak szybkie FS lub nieregularne IR oraz mogą wykazywać nieregularny wzorec wyładowań z przypadkowymi przerwami między szybkimi impulsami (Y. Wang i in., 2004).

W odróżnieniu od komórek Martinotti, komórki nie-Martinotti mają niższy opór wejściowy, co rzadziej prowadzi do tzw. wyładowań "rykoszetowych". Te wyładowania rykoszetowe charakteryzują się generowaniem potencjałów czynnościowych po nagłym powrocie potencjału błonowego z silnie spolaryzowanego stanu do wartości zbliżonych do potencjału spoczynkowego (H. Xu i in., 2013). Komórki te często wykazują szybką hiperpolaryzację po potencjale czynnościowym, co w połączeniu z ich innymi pasywnymi cechami elektrofizjologicznymi sprawia, że ich odpowiedź jest szybsza w porównaniu do komórek Martinotti. Taka dynamika sprawia, że komórki nie-Martinotti przypominają interneurony PV-IN i charakteryzują się wzorcem szybkich wyładowań FS (H. Xu i in., 2013).

6.3.5.5 Modulacja aktywności interneuronów somatostatynowych

Aktywność interneuronów GABAergiczných wykazujących ekspresję SST jest regulowana przez interakcje z różnymi typami komórek, w tym komórkami piramidalnými (X. Jiang i in., 2015) oraz innymi interneuronami, przede wszystkim tymi wykazującymi ekspresję VIP (Pfeffer i in., 2013), a w mniejszym stopniu przez interneurony PV (Tremblay i in., 2016). Najnowsze badania wykazały, że selektywna nadekspresja Lypd6, endogennego modulatora sygnalizacji nikotynowej, w dojrzałej pierwszorzędowej korze wzrokowej (V1), może efektywnie wzmacniać aktywność tych interneuronów (Kecskés i in., 2020). Nikotyna, która działa na nikotynowe receptory ACh, może zwiększać immunoreaktywność podobną do somatostatyny i liczbę specyficznych receptorów SST w korze mózgowej, co wskazuje, że aktywność cholinergiczna może regulować komórki SST-IN (Barrios i in., 1990). Co więcej, ACh wzmacnia połączenia synaptyczne między neuronami piramidowymi a neuronami somatostatynowymi, co sugeruje rolę w modulowaniu mikroobwodów korowych (Chevy & Kepecs, 2018) i możliwe, że wpływa na reakcje kory wzrokowej na bodźce i przetwarzanie sygnału specyficznie dla typu komórki i warstwy występowania (Soma i in., 2013). ACh oddziałuje na interneurony wykazujące ekspresję somatostatyny w warstwie II/III kory wzrokowej, co ma kluczowe znaczenie dla modulowania plastyczności i stanu aktywności korowej (Sugihara i in., 2016). Badania pokazały również, że astrocyty mogą regulować aktywność SST-IN (Y. Li i in., 2020), co obserwowano w astrocytach hipokampa i kory wzrokowej (Henriques i in., 2022; Y. Li i in., 2020). Zaskakująco, astrocyty hipokampa modulują aktywność tylko interneuronów SST (bez zmian dla interneuronów PV), podczas gdy astrocyty korowe skutecznie przeszkadzają w formowaniu się śladu pamięciowego strachu w V1 (Y. Li i in., 2020).

Komórki SST-IN typu Martinotti przyczyniają się do występowania lokalnych wyhamowań aktywności neuronalnej, zwanego *blanket inhibition* w promieniu do około 200 μm , poprzez rozległą sieć aksonalną w warstwie I, tworząc synapsy na wierzchołkowych dendrytach komórek piramidalnych. Są one aktywowane przez sprzężenie zwrotne z neuronów piramidowych i dezaktywowane przez VIP-IN, co umożliwia regulację aktywności kory i integrację sygnałów z połączeń korowo-korowych (Karnani i in., 2014; Liguz-Leczna i in., 2022). Na komórki SST-IN mogą również oddziaływać komórki glejopodobne NGFC, stanowiące odrębny typ interneuronów GABAergiczných, występujące w szczególności w warstwie I (Tremblay i in., 2016). NGFC wykazują unikalne właściwości elektrofizjologiczne i morfologiczne oraz pośredniczą w powolnych hamujących prądach postsynaptycznych, w których pośredniczy receptor GABA_A (Ibáñez-Sandoval i in., 2011) działające na receptor metabotropowy GABA_B (Sanchez-Vives i in., 2021; Tamás i in., 2003). Te komórki angażują się w wzajemne połączenia hamujące i elektryczne z komórkami piramidalnými i interneuronami warstwy II/III, wpływając na procesy integracji sygnałów w warstwach nad-

podziarnistych (A. J. Lee i in., 2015). Komórki NGFC w dalszych warstwach IV oraz V selektywnie hamują aktywność interneuronów (Chittajallu i in., 2013; Tremblay i in., 2016), choć dokładne mechanizmy ich interakcji z interneuronami SST nie są jeszcze w pełni poznane, a dostępne badania dostarczają sprzecznych informacji (za Tremblay i in. (2016)).

6.4 MECHANIZMY PLASTYCZNE - LTP, LTD, STPD ORAZ PLASTYCZNOŚĆ HOMEOSTATYCZNA

Zmiany zachodzące w komórkach podczas uczenia się asocjacyjnego (warunkowania klasycznego) zachodzą po pierwsze na poziomie synaps. W ogromnym uproszczeniu synapsy neuronów aktywnych podczas uczenia się podlegają długotrwałemu wzmocnieniu synaptycznemu (ang. *long-term potentiation*, LTP). Pod wpływem długotrwałego wzbudzenia (*in vivo* oraz *in vitro*) powodowanego serią stymulacji o wysokiej częstotliwości, niektóre z synaps ulegają wzmocnieniu, czyli łatwiej i szybciej ulegają aktywowaniu przez kolejną prezentację tego samego bodźca. Taka zmiana plastyczności synaps utrzymuje się od minut, do dni lub tygodni. LTP zaobserwowane i opisane po raz pierwszy na neuronach hipokampa (Bliss & Lømo, 1973). LTP zaobserwowano również w korze nowej (m.in. kora motoryczna (Rioult-Pedotti i in., 2000), kora słuchowa (Kudoh & Shibuki, 1994), kora wzrokowa (Cooke & Bear, 2010), płat skroniowy (W. R. Chen i in., 1996), w ciele migdałowatym (Schafe i in., 2005), w rdzeniu kręgowym (Ji i in., 2003) i w wielu innych miejscach.

Procesem odwrotnym do LTP, jest długotrwałe osłabienie synaptyczne (ang. *long-term depression*, LTD) (Kerr i in., 1994). LTD to przedłużający się spadek reakcji synaps, gdy synapsy są pobudzane z małą częstotliwością. Wydaje się, że LTP i LTD razem pośredniczą w modyfikacjach funkcjonalnych wywołanych doświadczeniem (Kerr i in., 1994), także w pierwszorzędowej korze wzrokowej (Pandey i in., 2022).

Mimo lat badań nad zrozumieniem podstaw adaptacji synaptycznej procesów LTP - LTD, ich dynamicznych zmian w czasie, mechanizmów molekularnych czy funkcjonalnych, to, dokładne zrozumienie, w jaki sposób procesy biochemiczne i komórkowe łączą się w homeostatyczny układ zwrotny, nadal nie zostało w pełni wyjaśnione (S. D. Sun i in., 2024).

W układzie nerwowym, poza LTP i LTD występuje również plastyczność zależna od czasu wyładowania (ang. *spike-timing-dependent plasticity*, STDP). STDP odnosi się do formy asocjacyjnej plastyczności synaptycznej, w której czasowa kolejność presynaptycznych i postsynaptycznych potencjałów czynnościowych określa kierunek plastyczności, to znaczy, czy indukowana jest depresja synaptyczna, czy potencjalizacja. STDP reguluje siłę synaptyczną w zależności od czasu między potencjałami czynnościowymi pre- i postsynaptycznymi. Presynaptyczny potencjał czynnościowy presynaptycznym postsynaptycznym potencjałem czynnościowym wzmacnia synapsę, a im krótszy odstęp czasowy między nimi, tym większa

zmiana masy synaptycznej. Natomiast postsynaptyczny potencjał czynnościowy przed presynaptycznym osłabia synapsę, przy krótkim czasie między skokami efekt jest większy (Rubenstein i in., 2020; Shouval i in., 2010). STDP wykorzystuje precyzyjne określenie czasu potencjałów czynnościowych. Co interesujące, właściwości czasowe STDP mogą być modyfikowane przez neuromodulatory, takie jak dopamina (Fröhlich, 2016), czy acetylocholina (Brzosko i in., 2019). W korze wzrokowej najprawdopodobniej plastyczność zachodząca w polach recepcyjnych jest związana z STPD. Zauważono, że skoordynowane wzmocnienie niektórych kolców dendrytycznych przy jednoczesnym osłabieniu innych wiąże się z redystrybucją receptora AMPA poprzez działanie białka Arc (El-Boustani i in., 2018). Badania w ostatniej dekadzie dodatkowo wskazały, że plastyczność STPD może poprawić selektywność orientacji u dorosłych myszy (Cogno & Mato, 2015).

6.4.1 Rola interneuronów GABAergicznycy wykazujących ekspresję somatostatyny w neuroplastyczności wywołanej uczeniem się

Rola aktywności interneuronów GABAergicznycy w procesach plastyczności korowej i uczenia się asocjacyjnego i przetwarzania pamięci jest coraz dogłębniej poznawana i dokumentowana (Ferrer & De Marco García, 2022; Gass & Chandler, 2013). Interneurony GABAergiczne z ekspresją somatostatyny wydają się ważne w procesach pamięciowych podczas warunkowania klasycznego (Dobrzanski et al. 2022, Cummings i Clem, 2020), ale też pamięci kontekstowej (Kluge i in., 2008). W badaniach mysiej kory przedczołowej interneurony SST aktywowały i wzmacniały lokalnie i selektywnie przekazywanie synaptyczne (wyższa częstotliwość pobudzających potencjałów postsynaptycznych w SST, ale nie w interneuronach PV w warstwie II/III) podczas prezentacji bodźca wyuczonego. Zaobserwowano wzrost sygnału wapniowego w obrębie interneuronów SST tylko na bodziec wyuczony. Dezaktywacja interneuronów SST po warunkowaniu klasycznym wpłynęła znacząco na reakcję behawioralną (redukcja odruchu zamierania). Wskazuje to, że mimo wcześniejszych doniesień, to nie interneurony z ekspresją parwalbuminy są konieczne do wywołania reakcji zamierania, a te z ekspresją SST (a proces ten oparty jest o aktywność pętli odhamowującej, w której interneurony SST pobudzają aktywność neuronów pobudzeniowych przez hamowanie interneuronów PV) (Cummings & Clem, 2020). Podsumowując, dla kory przedczołowej, podczas asocjacyjnego uczenia się, interneurony SST są kluczowe do konsolidacji śladu pamięciowego, kontroli i akwizycji pamięci. Tak jak w korze przedczołowej, jak w i korze słuchowej i baryłkowej zaobserwowano związek między warunkowaniem strachu a interneuronami GABAergicznymi z ekspresją SST. W korze baryłkowej aktywność interneuronów SST nawet bez udziału interneuronów VIP jest konieczna do zaobserwowana zmian plastycznych (Dobrzanski i in., 2022).

W korze wzrokowej SST-IN współwystępują razem z PV-IN oraz VIP-IN, gdzie wspólnie są zaangażowane w plastyczność korową podczas uczenia się. Badania pokazały, że trening dyskryminacji wzrokowej zmienił profil odpowiedzi na istotne bodźce wzrokowe we wszystkich typach interneuronów (Khan i in., 2018). Jednak to właśnie SST-IN wydają się być ważne dla modulowania aktywności V1 zmniejszając pobudzającą transmisję synaptyczną poprzez unerwienie interneuronów PV-IN typu FS, powodując zwiększenie selektywności orientację neuronów V1 i możliwości różnicowania wzrokowego u myszy (Song i in., 2020).

Potwierdzają to inne badania nad interneuronami SST w pierwszorzędowej korze wzrokowej, pokazując plastyczność zależną od uczenia się i dynamiczną zmianę równowagi między oddolnymi i odgórnymi strumieniami informacji (ang. *top-down processing*), a wszystko kontrolowane jest przez interneurony SST (Makino & Komiyama, 2015). Makino & Komiyama zasugerowali, że uczenie się w korze czuciowej może prowadzić do zwiększenia modulacji przez wyższe obszary mózgu, jednocześnie zmniejszając oddolne wejścia sensoryczne. Aby zbadać mechanizmy obwodowe leżące u podstaw tego procesu, przeprowadzono badania aktywności neuronów podczas warunkowania klasycznego, a rejestrowano zmiany w sygnale wapnia z warstw II/III oraz IV w V1 myszy. Neurony warstwy IV są unerwiane głównie ze źródła oddolnych i dalekosiężnych projekcji z kory retrosplenialnej (ang. *retrosplenial cortex*, RSC), a neurony warstwy II/III otrzymują stymulacje między innymi z neuronów warstwy IV (da Costa & Martin, 2010). W trakcie uczenia się rejestrowany sygnał wapniowy z neuronów warstwy IV stopniowo słabł, podczas gdy wejścia z RSC stawały się silniejsze. Co więcej, neurony warstw II/III wykazywały stopniowy wzrost aktywności związany z uczeniem się, równoległy do podobnej zmiany wejść z RSC. Co ciekawe, po 4-dniowej sesji warunkowania klasycznego zaobserwowano zmniejszenia aktywności neuronów hamujących SST-IN w V1, które mogą potencjalnie regulować wejścia z wyższych obszarów mózgu. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki uzyskane przez Makino & Komiyama ujawniają dynamiczną zmianę równowagi między oddolnymi i odgórnymi strumieniami informacji zależną od procesu uczenia się oraz odkrywają rolę SST-IN w kontrolowaniu tego procesu.

Badania nad plastycznością kory ruchowej wywołanej warunkowaniem klasycznym wskazały, że somatostatyna istotnie wpływa na neurony piramidalne warstwy II/III, które wykazywały sekwencyjną aktywację w pierwotnej korze ruchowej myszy podczas uczenia się umiejętności motorycznych (Adler, Zhao, Shin, Yasuda, & Gan, 2019). Istotnie, po warunkowaniu klasycznym komórki piramidowe w pierwszorzędowej korze wzrokowej charakteryzują się zmniejszoną częstotliwością wyładowań spontanicznych w warstwie IV (Bekisz i in., 2017). Podobne wyniki w pierwszorzędowej kory słuchowej (A1) dla komórek piramidowych warstwy II/III, których aktywność została istotnie wyhamowana przez komórki SST-IN uzyskał zespół Kato i in. (2015).

Wyhamowanie aktywności interneuronów SST poprzez interneurony VIP wpłynęło negatywnie na uczenie się sekwencji ruchowej i poprawność wykonywanego zadania. Odkrycia te wskazują, że interneurony SST umożliwiają i utrzymują sekwencyjną aktywację komórek piramidowych zależną od plastyczności synaptycznej podczas uczenia się umiejętności motorycznych (Adler, Zhao, Shin, Yasuda, & Gan, 2019). Co więcej, interneurony SST zapobiegają interferencji przy tworzeniu się oddzielnych śladów pamięciowych podczas nauki więcej niż jednego ruchu na raz (Adler, Zhao, Shin, Yasuda, & Gan Correspondence, 2019; J. O. Lee i in., 2023).

Aktywacja interneuronów somatostatynowych jest również obserwowana podczas zadań z podejmowaniem decyzji, a silniejszy sygnał wapniowy i wyhamowanie komórek piramidowych było obserwowane tuż przed podejmowaniem reakcji związanej z nagrodą (Pinto & Dan, 2015). W korze słuchowej interneurony SST, w przeciwieństwie do PV, są kluczowe do integracji dźwięku o różnych częstotliwościach oraz do przestrzennej dyskryminacji dźwięku, czyli zdolności percepcyjnej do rozróżniania źródła dźwięku na podstawie jego położenia przestrzennego w otoczeniu (Lakunina i in., 2020). Poza rolę w tworzeniu śladu pamięciowego interneurony GABAergiczne z ekspresją somatostatyny wydają się również pełnić rolę w odczuwaniu bólu (Cichon i in., 2017) empatii i prosocjalnych zachowaniach (S. W. Kim i in., 2021) oraz w wywoływaniu strachu przeniesionego (Keum i in., 2018).

6.4.2 Anatomiczne drogi zaangażowane w proces uczenia się poprzez warunkowanie klasyczne

Oprócz obszarów kory, które ulegają zmianom plastycznym w celu przechowywania pamięci długotrwałej (Goltstein i in., 2021) obszary kluczowe do zaistnienia pamięci, konsolidacji jej z bodźcem i wytworzenia odpowiedniej reakcji behawioralnej to ciało migdałowe, hipokamp (Fendt & Fanselow, 1999) oraz wzgórze (C. Shi & Davis, 2002).

Podczas prezentacji bodźca wzrokowego (neutralnego, warunkowanego) podczas warunkowania klasycznego z jednoczesnym sparowaniem go z bodźcem bezwarunkowym, indukującym uczucie strachu, aktywowana jest droga brzuszna poprzez wzgórze – ciało migdałowe oraz droga grzbietowa, połączenie wzgórzowo-korowo-migdałowe (Romanski & LeDoux, 1992; Shi & Davis, 2002).

Podczas prezentacji wzrokowego bodźca warunkowanego jądro boczne ciała migdałowego ulega zmianom plastycznym (LTP) indukowanym głównie poprzez drogę grzbietową. Sygnały płynące z pierwszorzędowej kory wzrokowej i/ oraz drugorzędowej kory wzrokowej, poprzez obszar TE2 (skroniowy obszar 2, ang. *temporal association cortical area 2*) do kory okołowęchowej PR (ang. *dorsal perirhinal cortex*). Z obszarów TE2 i PR sygnały trafiają do jądra podstawno-bocznego ciała migdałowego i do jądra centralnego ciała migdałowego (C. Shi & Davis, 2002).

Jednocześnie, poprzez stymulacje bodźcem bezwarunkowym neuronów czuciowych, które przez wzgórze pobudzają ciało migdałowe (C. Shi & Davis, 2002) przekazują informacje do jądra bocznego, a dalej do jądra centralnego i do prążkowiec. Z jądra centralnego informacja trafia do pnia mózgu (modulacja odruchów), do hipokampa (automatyzacja, modulacja hormonów stresu), istoty szarej okołowodociągowej (Asok i in., 2019), w której znajduje się jądro boczne nakrywki PAG (ang. periaqueductal gray). PAG jest uważany obszar zaangażowany w motoryczne wyrażanie strachu, modulujące odruch zamierania (ang. *freezing*) (LeDoux et al., 1988) oraz do jąder podwzgórza (Roelofs, 2017; Roelofs & Dayan, 2022). Farmakologiczne hamowanie tych komórek prowadziło do zmniejszonego warunkowego zamierania (jako odpowiedź na strach) i zwiększonego pobudzenia kory, zmieniając reakcje behawioralne na zagrożenie z pasywnych (zamieranie) na aktywne strategie radzenia sobie (eksploracyjne i ocenianie ryzyka) (Gozzi et al., 2010). Sugeruje się, że PAG reguluje wpływ układu współczulnego oraz przywspółczulnego, wpływając na powstawanie warunkowanej bradykardii oraz hipoksji (Roelofs & Dayan, 2022).

6.4.3 Warunkowana bradykardia jako predyktor uczenia się podczas warunkowania klasycznego

Warunkowanie klasyczne, nie tylko indukuje zmiany w obszarach kory odbierające bodziec warunkowy, ale, poprzez bodziec bezwarunkowy, dodatkowo indukuje zmiany w behawiorze, na przykład jak zamieranie (Bouton & Bolles, 1980), podwyższone ciśnienie krwi (LeDoux i in., 1988), nasilone przerażenie (Davis & Hendersen, 1985), nasilone mruganie oczami (Lam et al. 1996) i analgezja (Fanselow & Bolles, 1979) wokalizacja, tachykardia (Fendt & Fanselow, 1999) oraz bradykardia (Schreurs i in., 2011). Reakcja behawioralna występuje tuż przed spodziewanym wystąpieniem bodźca (Carmack i in., 2016) oraz po procesie uczenia się, można zaobserwować zamieranie na prezentację bodźca bezwarunkowego, wykorzystanego podczas warunkowania (Quinn i in., 2002).

Bradykardia wraz z niskim ciśnieniem tętniczym są indukowane przez drogi cholinergiczne układu przywspółczulnego oraz poprzez aktywację lokalnych receptorów muskarynowych w PAG, co skutecznie przeciwdziała indukowanej współczulnie tachykardii poprzez projekcje pochodzące z rdzenia kręgowego kluczowych dla ruchu i funkcji trzewnych (Hagenaars i in., 2014; Yoshimoto i in., 2010). Badania warunkowania, które łączą groźbę w postaci wstrząsu jako bodziec bezwarunkowy z bodźcem warunkowym, wykazały, że tachykardia wywołana współczulnie jest hamowana przez aktywność przywspółczulną po prezentacji bodźca warunkowego (Hagenaars i in., 2014; Roelofs, 2017). Spadek w częstotliwości pracy serca jako miary zmian podczas warunkowania klasycznego jest wykorzystywane u zwierząt (J. Liu i in., 2013) jak i ludzi (Maschke i in., 2002). Zaobserwowano, że tuż przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego częstotliwość pracy serca znacząco spada w porównaniu do sytuacji neutralnej (Liguz-Leczna i in., 2009; Supple & Leaton, 1990; Yoshimoto i in., 2010).

Zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, dominacja układu przywspółczulnego nad współczulną gałęzią autonomicznego układu nerwowego (AUN) podczas zamierania nie jest całkowita. Na przykład zwiększone napięcie mięśni, rozszerzenie źrenic i przewodnictwo skóry utrzymują się w dużym stopniu podczas wystąpienia zagrożenia, co jest zgodne z dominującym współczulnym unerwieniem tych układów (Roelofs, 2017). Dodatkowo aktywność obu układów prawdopodobnie jest zależna od wieku zwierzęcia. Na przykład młode szczury mogą wykazywać zamieranie, ale jeszcze nie wykazują typowej bradykardii (Hunt i in., 1998).

Te regulatory częstości akcji serca są uzupełniane przez regulatory na poziomie mózgu, czyli przez korę przyśrodkową (ang. *anterior cingulate cortex*, ACC) i korę przedczołową (ang. *prefrontal cortex*, PFC). Zaangażowanie ACC i PFC w kontrolę układu sercowo-naczyniowego zostało udowodnione zarówno u ludzi, jak i szczurów i prawdopodobnie obejmuje ich regulację przywspółczulnego aspektu baroreceptorów, ułatwioną przez receptory muskarynowe w ACC. (Hagenaars i in., 2014; Roelofs, 2017).

Istotne dla tych funkcji są neuroprzekazniki, takie jak noradrenalina i acetylocholina, które modulują przetwarzanie informacji neuronalnych oraz regulują działanie gałęzi współczulnej i przywspółczulnej AUN. Jednakże interakcje między układami autonomicznymi a mózgiem podczas zamierania oraz sposób, w jaki wspólnie koordynują reakcje, pozostają nie do końca zbadane. (Roelofs & Dayan, 2022).

6.5 PLASTYCZNOŚĆ UKŁADU WZROKOWEGO U DOJRZAŁYCH OSOBNIKÓW

Plastyczność, czyli zdolność mózgu do reorganizacji jego struktury, funkcji lub połączeń w zależności od bodźców wewnętrznych lub zewnętrznych (Konorski, 1949), może być indukowana przez dwie przeciwstawne procedury: indukowaną deprywację, tj. poprzez usuwanie bodźców sensorycznych (Hübener & Bonhoeffer, 2014; Ptito i in., 2012; Sale i in., 2014; Wiesel & Hubel, 1963) i indukowaną stymulację, tj. poprzez nakładanie nowych zestawów bodźców i wskazówek, poprzez wzbogacanie stymulującego środowiska lub poprzez uczenie się zasad (Gubert & Hannan, 2019; Holtmaat & Svoboda, 2009; Kohn, 2007). Pierwszy rodzaj plastyczności wynika z braku pobudzenia neuronów (K. Chen i in., 2020; Rittenhouse & Majewska, 2009; Teichert i in., 2019). Możemy do tego rodzaju plastyczności zaliczyć plastyczność dominacji ocznej (Sawtell i in., 2003). Drugi rodzaj plastyczności jest osiąganym poprzez pobudzenie neuronów (Bharmuria i in., 2019; Ghisovan i in., 2009; Patterson i in., 2013), i do tego rodzaju plastyczności możemy zaliczyć plastyczność na orientację (Cooke & Bear, 2010; T. Kim i in., 2020). Wyjątkowym przypadkiem plastyczności indukowanej stymulacją jest plastyczność indukowana adaptacją w dorosłym mózgu, która odnosi się do wymuszonej stymulacji bodźcem nowym, niepreferowanym dla neuronów (Kohn, 2007;

Yoshida i in., 2009, 2012). Plastyczność mózgu może być indukowana biernym doświadczaniem stymulacji lub brakiem odpowiedniej stymulacji, lub może zachodzić w sposób czynny, podczas uczenia się.

6.5.1 Plastyczność dominacji ocznej u dorosłych zwierząt

Plastyczność dominacji ocznej (ang. *ocular dominance*, OD) to temat, który od wielu lat przyciąga uwagę badaczy, szczególnie w kontekście procesów rozwojowych i dojrzewania. W okresie krytycznym zasłonięcie jednego oka przesunęło odpowiedzi neuronalne w korze wzrokowej na korzyść otwartego oka, pozostawiając połączenia zasłonięte oko- kora wzrokowa w stanie niedorozwinięcia (Fagiolini i in., 1994; Wiesel & Hubel, 1963). Uważano, że po zakończeniu okresu krytycznego taka zmiana w dominacji ocznej nie występuje, a kora wzrokowa jest ustabilizowana (Wiesel & Hubel, 1963). Badania naukowe skupiały się głównie na identyfikacji molekularnych i genetycznych procesów, które leżą u podstaw neuroplastyczności rozwojowej. Zrozumienie istnienia neuroplastyczności w dojrzałym układzie nerwowym otwiera ogromny potencjał w dziedzinie neurorehabilitacji.

Najnowsze doniesienia sugerują, że większość okresów krytycznych nie zamyka się nagle i całkowicie, ale stopniowo i często niecałkowicie. Na przykład zdolność do szybkiej plastyczności kory somatosensorycznej (S1) gwałtownie spada w niektórych warstwach kory wkrótce po urodzeniu, ale w innych utrzymuje się do dorosłości (Kaas i in., 1983; Kossut i in., 1988), a podobny wzór zaobserwowano w przypadku plastyczności OD u kotów (Daw i in., 1992). Mechanizmy plastyczności kory mózgowej są wydają się być uniwersalne. Na przykład u dorosłych ludzi wykazano, że kora ruchowa i przedczołowa utrzymuje wysoki poziom plastyczności przez całe życie, zwłaszcza w kontekście nauki ruchów (Kami i in., 1995).

Badania wykazały, że jakość plastyczności dominacji ocznej jest determinowana przez kilka czynników, takich jak czas trwania deprivacji (Fong i in., 2016), środowisko życia zwierzęcia (Greifzu i in., 2014), wychowanie w ciemności (Ranson i in., 2012), manipulacje neuroprzekazników (Vetencourt i in., 2008), ale przede wszystkim przez wiek, w którym pozbawienie widzenia ma miejsce (M. Sato & Stryker, 2008).

W pracy Sawtell i in. (2003) wykazali, że zmiana dominacji ocznej występuje u dorosłych myszy i wykorzystuje inne mechanizmy niż plastyczność w klasycznym okresie krytycznym (C. H. Liu i in., 2008) co zostało potwierdzone w późniejszych latach (Bennett, 2020; Karmarkar & Dan, 2006; Medini, 2014; Wu i in., 2023). Jednak przesunięcie dominacji ocznej występuje dopiero po przedłużonej (powyżej 5 dni) deprivacji jednoocznej oraz zależy od receptora NMDA (Buonomano & Merzenich, 1998; Sawtell i in., 2003). Zablokowanie receptora NMDA blokuje przesunięcie dominacji ocznej w korze wzrokowej dojrzałej myszy (>30 dni życia) wywołanej krótkotrwałą deprivacją (4 dni) (Wu i in., 2023), jednak trwałe zmiany można zaobserwować po dłuższej trwającej deprivacji (7 dni) (Wu i in., 2023). Co ciekawie, w dojrzałej korze

wzrokowej zaobserwowano zmiany w aktywności w warstwie V (Q. S. Fischer i in., 2007), a nie II/III warstwie, co można zaobserwować u młodych myszy podczas trwającego okresu krytycznego (Kasamatsu & Imamura, 2020). U młodych myszy podczas okresu krytycznego podczas zmiany dominacji ocznej obserwuje się zmniejszone hamowanie komórek piramidowych (Chen et al., 2011). Badania nad dotyczące plastyczności dominacji ocznej w korze wzrokowej u dorosłych osobników myszy, wykazały, że hamowanie wewnątrzkorowe przez obwody GABAergiczne jest podstawowym czynnikiem ograniczającym plastyczność kory (Maffei i in., 2006).

Kilka badań dostarczyło dowodów poszlakowych sugerujących, że PV-IN, wśród wszystkich korowych populacji komórek GABAergicznych, odgrywają centralną rolę w regulacji krytycznych okresów kory wzrokowej. Myszy transgeniczne, które wykazują wcześniej występujący okres krytyczny, wykazują również wczesne dojrzewanie PV-IN (Hanover i in., 1999; Krishnan i in., 2015). Plastyczność można przywrócić u transgenicznych zwierząt poprzez manipulowanie receptorami GABA_A, występujących na błonie komórek PV-IN (Fagiolini i in., 2004). Bardziej bezpośrednio, rozpuszczenie struktur zewnątrzkomórkowych specyficznych dla PV-IN (sieci perineuronalne, ang. *perineuronal nets*, PNN) przywraca plastyczność u dorosłych myszy (Pizzorusso i in., 2002).

Dowody przedstawione przez zespół Kuhlman (Kuhlman i in., 2011, 2013) wykazały, że PV-IN odgrywają permissywną rolę w plastyczności okresu krytycznego poprzez odhamowanie sieci pobudzającej. Jednak próby odtworzenia tego efektu poprzez chemogenetyczne i optogenetyczne tłumienie hamowania PV-IN po deprywacji jednoocznej u starszych myszy przyniosły mieszane wyniki (Kaplan et al., 2016; Kuhlman et al., 2013; Saiepour et al., 2015). Może to wynikać z różnic metodologicznych w parametrach stosowanych do manipulowania neuronami PV (El-Boustani & Sur, 2014; Ribic, 2020).

Badanie Sadahiro i in. (2020) potwierdziło, że można pobudzić neuroplastyczność u dorosłych osobników poprzez wzmocnienie lokalnych bodźców hamujących wywołanych przez interneurony wykazujących ekspresję somatostatyny (SST-IN), które w procesie dyzinhibicji hamują aktywność interneuronów wyrażających parwalbuminę (PV-IN) co odhamowuje lokalne neurony pobudzające (Sadahiro i in., 2020). Co ciekawe, ostatnie prace wykazały, że deprywacja jednooczna może drastycznie zmienić liczbę wejść synaptycznych PV-IN w pierwszorzędowej korze wzrokowej (Ribic, 2020). Można na tej podstawie wysnuć wniosek, że kontrolując aktywność komórek PV-IN, można kontrolować neuroplastyczność nawet w dojrzałym układzie nerwowym. Dlatego poznanie roli, jaką pełnią komórki SST-IN podczas procesów neuroplastycznych w dojrzałej korze wzrokowej wydaje się obiecującym kierunkiem badań.

W badaniu OD metoda rejestracji wewnętrznych sygnałów optycznych (ang. *intrinsic signal optical imaging*, ISOI) okazała się wielce skuteczna. ISOI umożliwiło wizualizację i pomiar zmian aktywności korowej w

odpowiedzi na bodźce wzrokowe i deprywację sensoryczną u myszy (Cang i in., 2005; Teichert i in., 2018; Zepeda i in., 2004). Technika ta była szczególnie użyteczna w mapowaniu plastyczności OD w okresach krytycznych, ocenie wpływu międzymodalnej deprywacji sensorycznej i zrozumieniu trwałości plastyczności w różnych obszarach korowych (Cang i in., 2005). Na przykład ISOI ujawniło, że plastyczność OD może różnić się w zależności od różnych obszarów kory wzrokowej, przy czym niektóre obszary zachowują plastyczność po okresie krytycznym, co podkreśla rolę tej techniki w zrozumieniu plastyczności hierarchicznej sieci neuronowej (Teichert i in., 2018).

6.5.2 Plastyczność selektywności orientacyjnej u dorosłych zwierząt

Preferencja orientacyjna neuronów w dojrzałej korze wzrokowej uważana była za stabilną właściwość neuronalną, która pozostaje zasadniczo niezmienną po wczesnym okresie życia (Dragoi et al., 2000). Jednak okazuje się, że V1 wykazuje plastyczność selektywności orientacyjnej u dorosłych myszy odgrywa kluczową rolę w ich zdolności do adaptacji do zmian środowiskowych. Ta forma plastyczności służy jako forma pamięci rozpoznawczej, która zmienia zachowanie. Zwiększona wrażliwość na określoną orientację u myszy prowadzi do wyższej selektywności orientacyjnej (Ayzenshtat i in., 2016).

Myszy z wrodzoną łatwością orientują się i przyglądają monitorowi komputerowemu wyświetlającemu nowe, odwracające fazy, wysokokontrastowe wizualne bodźce, czarno-białe paski o pojedynczej orientacji (Cooke i in., 2015). Ta reakcja behawioralna zanika, gdy jest testowana w kolejnych dniach, ale powraca, jeśli czarno-białe paski zostaną obrócone do nowej orientacji. Bodźce odwracające fazę, które wywołują adaptację do specyficznej orientacji bodźca (ang. *orientation-selective habituation*, OSH), wyzwalają również wizualne VEP, które można monitorować chronicznie przez kilka dni za pomocą elektrod rejestrujących z warstwy IV V1 (Frenkel & Bear, 2008). Wraz z rozwojem adaptację do specyficznej orientacji bodźca, VEP w odpowiedzi na znaną orientację bodźca rośnie, zjawisko zwane selektywnym wzmocnieniem odpowiedzi na bodziec (ang. *stimulus-selective response potentiation*, SRP) (Frenkel, Sawtell, Diogo, i in., 2006). Rejestracje sygnałów wapniowych w neuronach piramidowych warstwy IV ujawniły, że ciała neuronów na odwrócenie fazy znanego bodźca wzrokowego są zmniejszone i wykazują silną adaptację w trakcie sesji. W przeciwieństwie do tego, sygnały wapniowe i potencjały wywołane w neuropilu są wzmocnione podczas prezentacji znanego bodźca, a potencjały wywołane wykazują zmniejszoną adaptację w trakcie sesji. Wskazuje to na model, w którym wzrost szybkich odpowiedzi synaptycznych (dendrytycznych) o krótkiej latencji, objawiający się wzmocnionymi potencjałami wywołanymi w warstwie IV V1, prowadzi do hamowania w celu stłumienia aktywności komórkowej. Zmniejszona aktywność komórkowa w odpowiedzi na znany bodziec może wyjaśnić behawioralne korelaty SRP, tj. długotrwałą habituację selektywną na daną orientację (T. Kim i in., 2020). Kolejne badania wykazały, że adaptacja wzrokowa może prowadzić do zmian

w selektywności orientacji w korze wzrokowej, szczególnie w obszarach takich jak V1 i V2 (Craddock i in., 2023). Ta plastyczność pozwala neuronom dostosować swoje odpowiedzi do preferowanych orientacji, ułatwiając adaptację do nowych bodźców wzrokowych (Kang i in., 2014; A. Schoups i in., 2001; Vidyasagar i in., 2015). Co więcej, wpływ adaptacji na selektywność orientacji różni się w zależności od warstwy korowej, przy czym głębsze warstwy w V2 wykazują mniejszy wpływ w porównaniu z warstwami powierzchniowymi (Lussiez i in., 2021). Co więcej, wpływ adaptacji na selektywność orientacji różni się w zależności od warstwy korowej, przy czym głębsze warstwy w V2 wykazują mniejszy wpływ w porównaniu z warstwami powierzchniowymi (Lussiez i in., 2021). Co więcej, ekspozycja na określoną orientację poprzez doświadczenie wizualne może skutkować zmianą preferencji orientacji wśród neuronów wrażliwych na orientację, prowadząc do zwiększenia gęstości połączeń neuronów optymalnie reagujących na eksponowaną orientację (Bharmuria i in., 2022; Lazar i in., 2021). Co więcej, badania pierwszorzędowej kory wzrokowej (V1) myszy wykazały, że neuronalna rozróżnialność dwóch ortogonalnych orientacji wzrastała wraz z kontrastem, wskazując, że rozróżnialność orientacji neuronów V1 przy wysokim kontraście była wyższa, częściowo ze względu na zależną od kontrastu zdolność neuronów V1 do rozróżniania orientacji (Dai i in., 2018; Long i in., 2015). Badania przeprowadzone przez Hong Wang i in. (2006) wskazały na dwa odrębne, zależne od doświadczenia procesy plastyczności kory wzrokowej: jeden obejmujący zależne od białka Arc wzmocnienie specyficzności orientacji podczas okresu po otwarciu oczu, a drugi obejmujący niezależną od białka Arc adaptację występującą u dorosłych zwierząt wielokrotnie eksponowanych na określony bodziec wzrokowy. Brak białka Arc powoduje wzrost odsetka neuronów o niskiej selektywności orientacyjnej i większych możliwościach adaptacyjnych dla preferowanej adaptacji (Hong Wang i in., 2006).

6.5.3 Plastyczność indukowana adaptacją w dorosłym mózgu

Tak jak zostało to wspomniane na początku rozdziału, wyjątkowym przypadkiem plastyczności indukowanej stymulacją jest plastyczność indukowana adaptacją w dorosłym mózgu, która odnosi się do wymuszonej stymulacji bodźcem nowym, niepreferowanym przez neurony (Kohn, 2007; Yoshida i in., 2009, 2012). Adaptacja neuronów do silnego bodźca może zmniejszyć odpowiedzi na następne podobne bodźce. Ta właściwość została scharakteryzowana w odniesieniu do wielu wymiarów bodźców, takich jak orientacja, kontrast, częstotliwość przestrzenna, kierunek ruchu oraz prędkość (za Dragoi i in. (2000)).

Do lat 2000 zwiększona aktywność neuronów na nadreprezentowany lub wyróżniony bodziec wzrokowy była wyjaśniania takimi procesami jak oboczne hamowanie między neuronami wrażliwymi (Ganz, 1966; Tolhurst & Thompson, 1975) lub "zmęczeniem" neuronów korowych (Blakemore & Campbell, 1969; Blakemore & Nachmias, 1971).

Mechanizmy zjawiska adaptacji były niejasne, dlatego w 2000 roku Dragoi i in. zaproponowali hipotezę, że proces adaptacji kory wzrokowej na nadmiernie prezentowane bodźce nie jest biernym zjawiskiem, w którym wrażliwość na określoną orientację rośnie kosztem wrażliwości na inne orientacje w trakcie długotrwałej ekspozycji, ale raczej aktywnym procesem, który zależy od czasu prezentacji bodźca. Proces ten obejmuje interakcje w sieci neuronowej i uwzględnia zarówno osłabienie, jak i wzmocnienie odpowiedzi.

W 2006 roku zespół Frenkela opisał zmiany plastyczne, które zaszły w korze wzrokowej u myszy na doświadczenie powtarzającego się bodźca wzrokowego. Zwierzętom prezentowano od 3 do 8 dni poruszające się czarno-białe paski o wysokim kontraście, bez żadnej dodatkowej stymulacji nagrody/kary. Po doświadczeniu zaobserwowano zmianę w sile VEP w warstwie IV V1 (Frenkel, Sawtell, Diogo, i in., 2006). To wzmocnienie odpowiedzi korowej, czyli SRP, jest silnie selektywne pod względem cech wzrokowych, takich jak orientacja, kontrast i częstotliwość (Cooke i in., 2015; T. Kim i in., 2020).

Doświadczalne manipulacje aktywności pierwszorzędowej kory wzrokowej, które zakłócają selektywne wzmocnienie odpowiedzi na bodziec, działają podobnie na selektywną habituację orientacji. Mechanizm zarówno wzmocnienia odpowiedzi na bodziec, jak i selektywna habituacja orientacji zostały dogłębnie zbadane i wykazano, że oba wymagają aktywności receptorów NMDA oraz AMPA błony postsynaptycznej neuronów w V1, co sugeruje podobieństwo do zjawiska LTP (Frenkel, Sawtell, Diogo, i in., 2006). Lokalne zablokowanie powstawania LTP poprzez podanie blokerów lub manipulacje aktywnością PV-IN przeciwdziała powstaniu zarówno wzmocnienia odpowiedzi na bodziec, jak i LTP w obszarze wzgórzowo-korowym (Kaplan i in., 2016). Co ciekawe, zjawisko wzmocnienia odpowiedzi na bodziec oraz LTP są zależne od czasu trwania stymulacji elektrycznej impulsem theta (TBS). Przedwczesne wystąpienie wzmocnienia odpowiedzi na bodziec może zaburzyć wystąpienia LTP w obszarze V1 i *vice versa* (Cooke & Bear, 2010). Zatem zrozumienie jaka jest dynamika zjawiska selektywnego wzmocnienia odpowiedzi na bodziec w V1, może zapewnić kluczowy wgląd w pamięć rozpoznawania wzrokowego, przejawiającą się jako długoterminowa habituacja behawioralna dla znanych bodźców (T. Kim i in., 2020).

Plastyczność orientacji w korze wzrokowej myszy trzymanyh w warunkach ekspozycji na pojedynczą orientację pokazuje, że postnatalne doświadczenie wzrokowe może modyfikować selektywność orientacji zarówno u młodych, jak i dorosłych myszy (Yoshida i in., 2009). Badania przeprowadzone przez Yoshida i in. (2009, 2012) wykorzystujące gogle montowane na głowie w celu ograniczenia stymulacji wzrokowej do określonych orientacji wykazały, że selektywność orientacji może być zmieniana poprzez mechanizmy zależne od doświadczenia, z wyraźną nadreprezentacją eksponowanej orientacji w korze wzrokowej. Dwufotonowe obrazowanie sygnałów wapniowych ujawniło, że mechanizmy ukierunkowane odgrywają dominującą rolę w zmianie preferencji orientacji w kierunku doświadczanej wcześniej orientacji podczas

ekspozycji na pojedynczą orientację (Yoshida i in., 2012). Ogólnie rzecz biorąc, odkrycia te podkreślają dynamiczny charakter plastyczności orientacji w odpowiedzi na doświadczenie wzrokowe u myszy.

Badania ujawniły także, że tak samo jak w plastyczności kory wynikającej ze zmiany dominacji ocznej, i w tej neuroplastyczności interneurony hamujące pełnią istotną rolę, wskazując na rolę komórek PV-IN w modulacji siły prądów hamujących do pobudzających (Cooke & Bear, 2014; Kaplan i in., 2016).

6.5.4 Plastyczność wrażliwości na orientację indukowana uczeniem się

Mimo że bierna ekspozycja na bodziec wywołuje zmiany plastyczne w dojrzałej korze, niemniej większość przypadków plastyczności u dorosłych indukowana jest przez aktywne uczenie się. Podczas uczenia się percepcyjnego zwierzę uczy się wykrywać lub rozróżniać daną cechę po wielokrotnym ćwiczeniu. W uczeniu asocjacyjnym poprzez warunkowanie instrumentalne odróżnianie cechy jest powiązane z nagrodą lub karą. Metoda uczenia się percepcyjnego oraz asocjacyjnego zostały zaadaptowane do szerokiej gamy zadań sensorycznych, które skutkują silną reorganizacją kory mózgowej, jednak właściwości neuroplastyczne dojrzałej kory wzrokowej nie zostały tak dobrze zbadane jak kory słuchowej (Ribic, 2020).

Dotychczasowe badania neuroplastyczności wywołanej wyuczoną orientacją bodźca wzrokowego wskazują na zwiększoną aktywność neuronalną podczas jego prezentacji (Shiu & Pashler, 1992; Vogels i in., 1984), bez zwiększonej aktywności neuronalnej wobec innych bodźców wzrokowych (A. A. Schoups i in., 1995), chyba że mają one wspólne cechy z bodźcem wyuczonym (A. Schoups i in., 2001).

Podobnie jak w zmianie dominacji ocznej i plastyczności adaptacyjnej, przy plastyczności związanej z uczeniem się można zaobserwować znaczną rolę połączeń hamujących. W pierwszorzędowej korze wzrokowej, wejścia cholinergiczne ACh z jądra Meyerta mogą aktywować interneurony naczynioworuchowego peptydu jelitowego (VIP-IN), zwiększając plastyczność kory wzrokowej (Fu et al., 2014, 2015). Najprawdopodobniej dzieje się tak poprzez wzmocnienie procesów uwagi oraz zwiększenie potencjału plastyczności korowej w pierwszorzędowej kory wzrokowej, związanego z stosunkiem sygnałów hamujących do pobudzających (Kang et al., 2014).

Otwartym pytaniem pozostaje, czy dorosła kora wzrokowa wykazuje plastyczność selektywności orientacyjnej w kontekście plastyczności zależnej od uczenia się. Ten temat badałam eksperymentalnie w mojej pracy doktorskiej.

6.6 TECHNIKA SPEKTROMETRII OPTYCZNEJ ISOI

W badaniach przedstawionych w niniejszej rozprawie zastosowano metodę analizy selektywności orientacyjnej oraz jej plastyczności, wykorzystując optyczny zapis aktywności mózgu za pomocą techniki obrazowania optycznego sygnału własnego kory, znanej również jako spektrometria optyczna ISOI. Metoda ta umożliwia neuroobrazowanie aktywności obszarów korowych z rozdzielczością przestrzenną 50 – 100 μm (Ibbotson & Jung, 2020) i rozdzielczości czasowej 100 ms (Morone i in., 2017). Metoda ISOI jest również stosunkowo nieinwazyjna dla gryzoni i znajduje zastosowanie w badaniach podłużnych, przy rejestracjach wielokrotnie powtarzanych. Przeprowadzone badania porównawcze, z użyciem metody ISOI i rejestracji elektrofizjologiczne, wskazują, że sygnały ISOI ściśle odpowiadają sygnałom elektrofizjologicznym, jak wykazano w siatkówce żaby (Yao, 2009), korze baryłkowej myszy (Rector i in., 2005), grzbietowym pniu mózgu (Rector i in., 2001) i części grzbietowej rdzenia przedłużonego szczura (Rector i in., 1999), a także w korze wzrokowej małp i kotów (Frostig i in., 1990).

6.6.1 Opis techniki spektrometrii optycznej ISOI

Metoda spektrometrii optycznej ISOI jest technologią opartą na rejestracji zmian właściwości spektralnych hemoglobiny. Oksyhemoglobina HbO_2 , w przeciwieństwie do karbaminohemoglobiny HbCO_2 , dzięki natlenieniu absorbuje więcej światła. Zmiany w koncentracji oksyhemoglobiny i jej hemodynamika podczas (zwiększonej) aktywności neuronalnej odzwierciedlane są zmianami w absorpcji światła (Grinvald i in., 1986; Grinvald & Bonhoeffer, 1999). Metoda spektrometrii optycznej ISOI korzysta z tych samych założeń co funkcjonalny rezonans magnetyczny – fMRI i spektroskopia w bliskiej podczerwieni – NIRS. Wykorzystując kamerę CMOS jako wysokoczułą matrycę detekcji fotodetektorów, metoda mierzy zmiany w absorpcji, czyli rozproszenie światła (sygnał optyczny, ang. *optic signal*), który jest proporcjonalny do stężenia oksyhemoglobiny (sygnał wewnętrzny, ang. *intrinsic signal*), a tym samym związany z aktywnością neuronów (Frostig, 2006; Raichle i in., 1976). Zmiany rozproszenia światła wywołane aktywnością neuronalną są niewielkie, rzędu 1% mierzonej amplitudy sygnału (Morone i in., 2017).

Oksyhemoglobina absorbuje światło o długości fali elektromagnetycznej 600-630 nm., a karbaminohemoglobiny charakteryzuje się absorpcją fali elektromagnetycznej 530-570 nm., co pozwala na różnicowanie i kategoryzowanie sygnałów (Frostig i in., 1990). W celu jednolitego oświetlenia z określoną długością fali elektromagnetycznej wykorzystuje się system światłowodów z soczewkami skupiającymi oraz lampę 12V lampę HAL, wolframowo-halogenową z zintegrowanym filtrem termicznym KG1 z gniazdem na filtr świetlny (więcej w podrozdziale 8.2.6.2.2 Oświetlenie kory mózgowej).

6.6.2 Zastosowanie spektrometrii optycznej ISOI w neuronauce behawioralnej

Metoda spektrometrii optycznej ISOI została wykorzystana do badania aktywności obszarów pierwszorzędowej kory somatosensorycznej (Zepeda i in., 2004), pozwoliła sprecyzować architekturę funkcjonalną pierwszorzędowej kory wzrokowej u małp (Grinvald i in., 1999) oraz kory baryłkowej u szczurów (Sintsov i in., 2017). Metoda spektrometrii optycznej ISOI pozwoliła zobrazować kolumny orientacyjne kory wzrokowej u kotów (Grinvald i in., 1986) oraz organizacje retinotopową obszarów wzrokowych u myszy i kotów (Kalatsky & Stryker, 2003). Dotychczasowe badania wykorzystywały tę technikę do rejestracji aktywności ustrukturyzowanych obszarów korowych lub aktywowanych zróżnicowanymi bodźcami lokalizacji sąsiadujących, albo do rejestracji obszarów nieustrukturyzowanych aktywnych w celu lokalizacji obszarów o maksymalnej aktywacji (Pośluszny i in., 2022). **Nie zbadano jeszcze, czy metoda spektrometrii optycznej ISOI może być użyteczna w testowaniu funkcji korowych, które nie są ustrukturyzowane w organizacji kolumnowej, a praca eksperymentalna z wykorzystaniem tej techniki przedstawiona w niniejszej rozprawie jest pierwszą tego typu.**

6.6.3 Zastosowanie spektrometrii optycznej ISOI w badaniach kory wzrokowej

Większość badań dotyczących właściwości neuronów wrażliwych na orientację w mysim modelu zwierzęcym przy użyciu metody spektrometrii optycznej ISOI skupiała się na charakterystyce obszarów korowych aktywowanych przez stymulację wzrokową i pomijała ich zmiany w czasie oraz zależność od rodzaju bodźców wzrokowych i rodzaju stymulacji ocznej (Pielecka-Fortuna i in., 2015). W literaturze nie ma badań przedstawiających zmiany siły sygnału optycznego pod wpływem manipulacji eksperymentalnych (m.in. Tommerdahl i in. (2002)). Analiza zmian w czasie sygnału optycznego, zarejestrowanego podczas rejestracji ISOI, stanowi, poza mapami aktywacji ISOI, wiarygodne źródło informacji (Turley i in., 2017) i może być skutecznie stosowana w badaniach eksperymentalnych (Raciborska i in., 2024).

6.7 TECHNIKA DREADD

Technika DREADD (ang. *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs* – zaprojektowane receptory wybiórczo aktywowane przez zaprojektowane związki) stworzona została przez Bryana Rotha (B. L. Roth, 2016). Metoda ta pozwalają na odwracalną, selektywną kontrolę populacji neuronów lub całych szlaków neuronalnych (Alexander i in., 2009). W przeciwieństwie do optogenetyki kontrolującej komórki lub obwody neuronalne światłem, technika DREADD eliminuje potrzebę zastosowania światłowodów i obwodów elektrycznych, pozwalając zwierzęciu na swobodny ruch (Alexander i in., 2009; Armbruster i in.,

2007; E. J. Campbell & Marchant, 2018). W metodzie DREADD stosując manipulacje biotechnologiczne, wprowadza się do komórek sztucznie stworzone receptory, które w odpowiednich momentach są aktywowane poprzez biologicznie nieaktywne ligandy. Dodatkowymi zaletami tej techniki jest w pewności minimalna inwazja w tkankę i maksymalna kontrola nad obszarem manipulowanym: określoną klasą neuronów i/lub ścieżki neuronalnej. Co jest niezmiernie ważne, podczas badań behawioralnych z modelem uczenia się warunkowego, technika DREADD może być stosowana powtarzalnie, przez cały okres uczenia się (K. S. Smith i in., 2016).

6.7.1 Opis techniki DREADD

Wyróżnia się dwie najbardziej popularne klasy receptorów DREADD: hamujące hM4Di (ang. *human muscarinic type-4 inhibitory DREADD*) (Armbruster i in., 2007) oraz pobudzające aktywność neuronalną hM3Dq (ang. *human muscarinic type-3 excitatory DREADD*) (Alexander i in., 2009). Są to uzyskane drogą mutacji genetycznej ludzkie cholinergiczne receptory metabotropowe związane ze szlakiem białek G (E. J. Campbell & Marchant, 2018). Wprowadzono liczne mutacje, które spowodowały, że receptory przestały być wrażliwe na endogenne (acetylocholinę) lub egzogenne (karbachol) związki chemiczne – ligandy, a zyskały wrażliwość na nowo zaprojektowane związki, obojętne biologicznie (E. J. Campbell & Marchant, 2018). Białka G odgrywają kluczową rolę w procesie transdukcji sygnału. Gdy na receptor metabotropowy zadziała przekaźnik pierwotny (lub zaprojektowany ligand jak w przypadku zmutowanych receptorów hM3Dq lub hM4Di), w białkach G, odpowiednio $G_{q/11}$ i $G_{i/o}$, sprzężonych z tymi receptorami zachodzą wewnątrzkomórkowe kaskady zmian biochemicznych, prowadzących do depolaryzacji lub hiperpolaryzacji komórki (Armbruster i in., 2007). Receptor hM4Di działa na komórkę hiperpolaryzująco (hamująco) i jest konsekwencją blokady enzymu cyklicznej adenylowej oraz aktywacji kanałów GIRK (ang. *G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel*) a poprzez receptor hM3Dq depolaryzacja neuronu (aktywacja) wynika z uruchomienia ścieżki sygnalizacyjnej związanej z aktywacją fosfolipazy C, co prowadzi ostatecznie do uwolnienia jonów wapnia (Pierce i in., 2002). By uzyskać kontrolę nad populacją neuronów lub szlakiem neuronalnym, zaprojektowane receptory hM3Dq lub hM4Di wprowadza się za pomocą wektorów wirusowych i/lub odpowiednich zwierząt transgenicznych do neuronów wybranych struktur mózgu.

Jednymi z najpopularniejszych rekombinowanych wektorów wirusowych, wykorzystywanych do wprowadzania wirusów do komórek mózgu, są adenowirusy (AAV) (E. J. Campbell & Marchant, 2018). AAV są stosunkowo nietoksyczne i osiągają długotrwałą (miesiąc do roku) ekspresję (Morsy i in., 1998). Istnieje kilka różnych serotypów AAV wykorzystywanych do iniekcji, a każdy serotyp ma różne wydajności

transdukcji (Nair i in., 2015). Rodzaj użytego wektora, rodzaj promotora, ilość niesionego materiału genetycznego oraz typ celowanej komórki, może wpływać na transdukcję i ekspresję DREADD populacji neuronów. Kluczową zaletą wykorzystania wektorów wirusowych do pośredniczenia w ekspresji DREADD występuje w połączeniu z systemami Cre, czyli występowanie określonych markerów genetycznych w komórce. Pozwala to na ograniczenie ekspresji DREADD (ekspresji DNA transdukowanego) tylko do genetycznie zmanipulowanych populacji neuronów (E. J. Campbell & Marchant, 2018). Ta technika została szeroko przyjęta ze względu na jej skuteczność w ograniczaniu ekspresji receptorów DREADD do komórek, które wyrażają Cre (E. J. Campbell & Marchant, 2018), tworząc nowe, transgeniczne linie zwierząt, na przykład myszy (Vardy i in., 2015; Wakaizumi i in., 2016; Zhu i in., 2016), szczury (Bonaventura i in., 2019; Cerpa i in., 2020; MacLaren i in., 2016; Marchant i in., 2016; H. Zhang i in., 2021).

6.7.2 Zaprojektowany związek CNO

CNO, czyli N-tlenek klozapiny, jest metabolitem pierwszego atypowego leku przeciwpsychotycznego – klozapiny (Armbruster i in., 2007; Meyer & Stahl, 2019). CNO jako zaprojektowany związek cechujący się wysoką selektywnością względem DREADDów, został opracowany i opisany przez zespół Armbruster i in. (2007). Klozapina jako związek podstawowy, został wybrany do modyfikacji, ponieważ ma wysokie powinowactwo do receptorów metabotropowych i niewiele mutacji było wymaganych do stworzenia syntetycznego liganda, agonisty receptorów metabotropowych (Armbruster i in., 2007). Kolejne badania potwierdziły skuteczność wykorzystania CNO jako agonisty DREADD i pozwoliły określić charakterystykę odpowiedzi elektrofizjologicznej. Zauważono, że po podaniu CNO bezpośrednio do neuronu, receptor hM4Di powodował hiperpolaryzację komórki w przedziale milisekund, natomiast hM3Dq charakteryzuje się 5-sekundową latencją z następującą po niej depolaryzacją komórki; (Vardy i in., 2015) Okres półtrwania CNO, po podaniu dootrzewnowym myszy osiąga najwyższy poziom po ok. 15 minutach we krwi (Guettier i in., 2009), płazmie krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgu (Jendryka i in., 2019) i utrzymuje się na dość wysokim poziomie około 60 minut (Bender i in., 1994) i zachowuje skuteczność 5-10 godzin po podaniu (podobnie jak podaż CNO w wodzie pitnej) (Alexander et al. 2009a), przy dawkach u gryzoni są 0,1-3,5 mg/kg masy ciała (Bender i in., 1994). Najnowsze badania wskazują, że CNO jednak niekoniecznie jest nieaktywnym biologicznie ligandem. Badania zespołu MacLaren i in. (2016) wykazało, że podanie małych dawek zwierzętom bez ekspresji DREADD, małych dawek CNO (1 mg/kg masy ciała) wpłynęło hamująco na odruch wzdrygnięcia się u szczurów na głośny bodziec dźwiękowy, a większe dawki CNO (5 mg/kg masy ciała) obniżyły wywołany podaniem amfetaminy wzrost dopaminy w jądrach półleżących, nie wpływając na aktywność lokomotoryczną. Należy jednak zauważyć, że podczas gdy dwie różne dawki CNO wpłynęły odmiennie na zachowanie zwierzęcia przy braku receptorów DREADD, nie

zauważono tego wpływu na inne zachowania, takie jak spontaniczne poruszanie się (MacLaren i in., 2016). MacLaren i in. (2016) sugerują, że włączenie behawioralnych grup kontrolnych, mających na celu sprawdzenie, czy CNO bez obecności DREADDów nie wywołuje niezamierzonych efektów w badanym modelu, znacznie przyczyni się do rozwiązania tego ograniczenia. Dodatkowym ograniczeniem administracji zaprojektowanego ligandu, jakim jest CNO, są wyniki badań pokazujące, że u szczurów (Gomez i in., 2017), jak i myszy (Manvich i in., 2018) małp (Raper i in., 2017), więc najprawdopodobniej u ludzi (Chang i in., 1998), zachodzi metabolizm CNO do klozapiny, która jest właśnie tą substancją, która przechodzi przez barierę krew-mózg i wpływająca na aktywność neuronalną (Gomez i in., 2017). Jednak dzięki temu, że klozapina ma dużo większe powinowactwo do receptorów DREADD niż innych, natywnych dla siebie, jak receptorów serotonergicznym i dopaminergicznym (Meltzer i in., 1994) możliwym jest dostosowanie efektywnej dawki CNO (E. J. Campbell & Marchant, 2018).

6.7.3 Drogi administracji CNO

Zaprojektowany związek daje możliwość na administrację wieloma drogami. Podanie CNO bezpośrednio do tkanki mózgowej, wpływając na aktywność neuronalną bardzo lokalnie, co pozwala na bardzo selektywną manipulację subpopulacjami neuronów (Nakajima i in., 2016) lub szlaków neuronalnych (Mahler i in., 2014), jednak jest to najbardziej inwazyjna forma administracji CNO. Rzadziej stosowana jest metoda doustnej administracji rozpuszczonego CNO w wodzie (Zhan i in., 2019) lub w pożywieniu (Whissell i in., 2016). Uznawana jest za najmniej stresującą i najmniej inwazyjną, jednak działającą globalnie na organizm i niepozwalającą na pełną kontrolę administracji liganda (Cassataro i in., 2014). Dodatkową, nieinwazyjną metodą administracji CNO są krople do oczu (Zhan i in., 2019). Najpopularniejszą metodą administracji CNO do organizmu jest podawanie dootrzewnowe (Mahler & Aston-Jones, 2018) lub podskórne (Dobrzanski & Kossut, 2017; Hamm & Yuste, 2016). Wiąże się to z umiarkowanym stresem (Jain i in., 2013), ale zapewnia odpowiednią kontrolę badacza nad dawką ligandu, czasem podania i określeniem punktu czasowego najsilniejszego wpływu CNO na DREADD.

6.7.4 Zastosowanie techniki DREADD w neuronauce behawioralnej: i pamięć

Pojawienie się metod chemogenetycznej DREADD ułatwiło badania nad procesem uczenia się i pamięci. Jak wspomniano wcześniej, technika ta, dzięki wykorzystaniu zwierząt transgenicznym pozwala na wysoką selektywność manipulacji populacji lub obwodu neuronalnego w badaniach behawioralnych, lub elektrofizjologicznych. Spośród wielu prac można wymienić dla przykładu badania nad procesami uwagi i rozwoju (Koike i in., 2016) mechanizmami neuronalnymi pośredniczącymi w złożonych procesach poznawczych, takich jak zachowanie ukierunkowane na cel (Parnaudeau i in., 2015; Passetti i in., 2002),

procesami tworzenia śladu pamięciowego (Yau & McNally, 2015) i nadpisywania pamięci (Garner i in., 2012), uczenia się asocjacyjnego (Yau & McNally, 2015).

7 CEL PRACY

Dorośle myszy wykazują znaczną plastyczność kory mózgu. Określenie, w jaki sposób interneurony somatostatynowe wpływają na plastyczność kory wzrokowej V1 dorosłych zwierząt, zwłaszcza w kontekście procesów adaptacyjnych i uczenia się, może przyczynić się do głębszego zrozumienia mechanizmów hamowania korowego w procesach neuroplastycznych kory nowej.

Podstawowym celem niniejszej rozprawy było określenie zmian wrażliwości neuronów kory V1 na orientację bodźca wzrokowego zastosowanego przy uczeniu się dorosłych myszy oraz określenie zaangażowania interneuronów GABAergiczných SST-IN i PV-IN w proces uczenia się i plastyczności kory.

W tym celu sprawdzono:

1. Czy uczenie się w paradygmacie warunkowania klasycznego indukuje zmiany plastyczne w pierwszorzędowej korze V1. Za wskaźnik uczenia się przyjęto warunkowaną bradykardię. Pośrednim celem było sprawdzenie, jak daleko zachodzi proces różnicowania bodźca wykorzystanego podczas treningu na tle innych bodźców wzrokowych;
2. Które z interneuronów z ekspresją somatostatyny lub parwalbuminy zmieniają poziom ekspresji tych molekuł w korze wzrokowej po treningu. Pod szczególną uwagę wzięto lokalizację zmian (prawa a lewa pierwszorzędowa kora wzrokowa V1) i obszarowość (mono a binokularny), ale także zmiany w kolejnych warstwach kory (I-VI);
3. Czy zmiana plastyczna wywołana przez trening jest zależna od aktywności interneuronów zawierających somatostatynę.

Do indukcji potencjalnych zmian neuroplastycznych w pierwszorzędowej korze wzrokowej V1 u trzech grup zwierząt zastosowano: warunkowanie klasyczne jako formę uczenia się, pseudowarunkowanie i ekspozycję tylko na bodziec wzrokowy.

8 MATERIAŁY I METODY

8.1 ZWIERZĘTA

Opisane badania przeprowadzono za zgodą I Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Warszawie o numerach 647/2014, 676/2018 oraz 1001/2020, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami, określonymi przez następujące akty prawne: Ustawę z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. 2015 poz. 266) oraz Dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r. w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych (Dz. Urz. UE L 276 z 20.10.2010). Dołożono wszelkich starań, aby zminimalizować liczbę wykorzystanych zwierząt oraz ich cierpienie. Badania, które stanowią podstawę niniejszej pracy, wykonano w ramach projektu grantowego Symfonia 1 (2013/08/W/NZ4/00691) o tytule „Kontrola i regulacja zachowań metodami neuroinżynierii”.

W doświadczeniach dotyczących określenia wrażliwości neuronów pierwszorzędowej kory wzrokowej na orientację bodźca wzrokowego wykorzystano samce myszy szczepu C57/BJ6 (n = 55). W doświadczeniach dotyczących zbadania wpływu interneuronów GABAergicznnych z ekspresją somatostatyny w plastyczności pierwszorzędowej kory wzrokowej wykorzystano samce myszy szczepu SST-ires-Cre (n = 10) (patrz Tabela 1). Zwierzęta były utrzymywane w grupach do 6 osobników w indywidualnie wentylowanych klatkach wykonanych z polisulfonu, z karmnikami ze stali nierdzewnej na ściółce LignocelSelect, wykonanej z włókien drewna z topoli 2 mm (Premium hygienic Animal Bedding®). Rozmiar klatki ok. 500 cm². Dostęp do wody i pożywienia był zapewniany *ad libitum* zarówno przed rozpoczęciem eksperymentów, jak i pomiędzy wszystkimi procedurami. Środowisko było wzbogacane: kołki osikowe, materiał gniazdowy (włosy drzewne), bawełniane wałeczki, rolki papierowe. Temperatura: 20 – 23°C, wilgotność: 50-60%, cykl świetlny, 12 godzin/12 godzin, liczba wymian powietrza na godzinę: 10-15. Wiek myszy podano w opisie procedur eksperymentalnych.

Zwierzęta pochodziły z hodowli Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego w Warszawie.

<i>Procedura</i>	<i>Strategie treningu behawioralnego</i>	<i>Liczba zwierząt</i>	<i>Szczep</i>	<i>Przedział wiekowy</i>
Mapowanie wrażliwości orientacyjnej w prawej korze V1 metodą ISOI w celu charakteryzacji wrażliwości na orientację u młodej myszy	Grupa naiwna	9	C57BJ/6	PND 21-40
Oznaczenie ekspresji SST i PV w interneuronach V1 metodą immunohistochemii fluorescencyjnej	Grupa trenowana warunkowaniem klasycznym CS+UCS	11	C57BJ/6	PND 21-40
	Grupa kontrolna	11		
Wpływ różnych strategii treningu na zmiany pracy serca na prezentowane bodźce wzrokowe i zmiany w sygnałach optycznych rejestrowanych metodą ISOI rejestrowanych z kory V1	Grupa trenowana warunkowaniem klasycznym CS+UCS	6	C57BJ/6	PND 21-40
	Grupa kontrolna	6		
	Grupa PSEUDO	6		
	Grupa CS	6		
Wpływ modulacji aktywności interneuronów SST na plastyczność w pierwszorzędowej korze V1. Rejestracje zmian pracy serca na prezentowane bodźce wzrokowe i zmiany w sygnałach optycznych rejestrowanych metodą ISOI rejestrowanych z kory V1	Grupa warunkowa klasycznie CS+UCS z podaniem modulującego aktywność komórek CNO i iniekcją wirusów ssAVV8/2	5	SST-ires-Cre	PND 21-40
	Grupa warunkowa klasycznie CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl i iniekcją wirusów ssAVV8/2	5		

Tabela 1 - Tabela prezentująca liczbę, szczep oraz przedział wiekowy zwierząt wykorzystanych w kolejnych procedurach eksperymentalnych.

Dokładny opis procedur i treningów behawioralnych w rozdziale 8.2 Procedury eksperymentalne.

8.2 PROCEDURY EKSPERYMENTALNE

Poniżej opisanym procedurom eksperymentalnym poddano wszystkie zwierzęta z każdej z grup, z wyjątkiem zwierząt ($n = 9$) z grupy naiwnej, wykorzystanych do mapowania wrażliwości orientacyjnej w korze V1, które poddano rejestracji ISOI bez wcześniejszych procedur. Dodatkowo, do rejestracji sygnałów optycznych ISOI wykorzystano inny rodzaj kamery, opisany w podrozdziale 8.2.6.2 Rejestracja sygnałów optycznych, oraz w ramach grupy naiwnej wykonano rejestrację, przetwarzanie i analiza sygnału elektrookulograficznego (ang. *electrooculography*, EOG) na pojedynczym zwierzęciu. Pozostałe procedury eksperymentalne, w tym rejestracja sygnałów optycznych, akwizycja i analiza danych, były przeprowadzone w identyczny sposób we wszystkich grupach.

8.2.1 Habitacja

Procedurze habituacji do uczenia unieruchamiającego poddawane były wszystkie zwierzęta. Po osiągnięciu odpowiedniego wieku 3 tygodni (PND 21-25), samce myszy były przenoszone do klatek bytowych w grupach do 6 osobników i przez okres kolejnych 14 dni były przyzwyczajane do czasowego unieruchomienia głowy. Myszy były unieruchamiane w uchwycie, gdzie średnica otworu na szyje uniemożliwiała wyciągnięcie głowy lub przecięnięcie reszty ciała. Konstrukcja uchwytu pozwalała na swobodne oddychanie i delikatną zmianę położenia ciała, ale zmuszała zwierzę do patrzenia na wprost. Okres unieruchomienia zaczynał się od 1 minuty, przedłużając do ostatecznych 10 minut unieruchomienia. Po upływie 14 dni myszy przyzwyczajają się do unieruchomienia i znajdując się w urządzeniu, zachowują się spokojnie. Podczas treningu zwierzęta znajdowały się w identycznym przyrządzie unieruchamiającym.

8.2.2 Trening

Po przeprowadzonej procedurze habituacji, w wieku 5 tygodni (PND 35-40), myszy poddawane były treningowi behawioralnemu. Trening trwał przez 7 kolejnych dni przez 10 minut, a okres między kolejnymi treningami wynosił 20-24h. Procedura habituacji i treningu rozpoczynały się tak, by każde zwierzę odbyło równą liczbę dni habituacji i treningu przed zaplanowanym doświadczeniem.

W doświadczeniach dotyczących różnych strategii treningu, zwierzęta podzielono na 4 grupy doświadczalne: grupę kontrolną, grupę CS+UCS (poddaną warunkowaniu klasycznemu), grupę CS (eksponowana na bodziec wzrokowy CS) i PSEUDO (pseudotrenowana). W doświadczenia dotyczących zmian w ekspresji SST i PV w interneuronach GABAergicznym w V1 podzielono zwierzęta na 2 grupy doświadczalne: kontrolną i warunkowaną klasycznie. W doświadczeniach modulujących aktywność interneuronów GABAergicznym z ekspresją somatostatyny zwierzęta podzielono na 2 grupy doświadczalne: SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem

CNO w celu zablokowania aktywności interneuronów z ekspresją SST i na grupę CS+UCS z podaniem NaCl 0.9% bez wpływu na aktywność interneuronów z ekspresją SST.

Schemat treningu:

1. Grupa kontrolna – przez 7 kolejnych dni przechodziła 10-minutową ekspozycję na bodziec wzrokowy, którym był jednolicie szary ekran.
2. Grupa CS+UCS – przez 7 kolejnych dni przechodziła 10-minutowy trening, w czasie którego przez 9 sek. pojawiały się bodźce wzrokowe (bodziec warunkowy CS), czarno-białe paski o sinusoidalnej luminancji, poruszające się pod kątem 45° , a w 8 sek. prezentacji bodźca wzrokowego przez 0.5 s sek. stosowano drażnienie ogona prądem elektrycznym (bodziec bezwarunkowy UCS), o natężeniu 0.5 mA. W czasie przerwy pomiędzy bodźcami prezentowano jednolicie szary ekran przez 6 sek.
3. Grupa CS, której prezentowano tylko wzrokowy bodziec – przez 7 kolejnych dni przechodziła 10-minutową procedurę, w której przez 9 sek. pojawiały się bodźce wzrokowe (czarno-białe paski poruszające się pod kątem 45°). W czasie przerwy prezentowano jednolicie szary ekran przez 6 sek.
4. Grupa PSEUDO – przez 7 kolejnych dni przechodziła 10-minutowy trening, w którym oba bodźce – CS i UCS były prezentowane w sposób losowy. W czasie przerwy prezentowano szary ekran (okres trwania przerwy był zmienny).

Stymulowano bodźcem wzrokowym jednoocześnie, wyłącznie przez oko lewe w celu pobudzenia V1 półkuli prawej. Oko prawe, na czas treningu behawioralnego, zaklejano ciemnym plastrem (patrz Rycina 5 i Rycina 6).

Wyniki z grupy CS miały za zadanie wykluczyć możliwość, że zaobserwowane zmiany mogą wynikać jedynie z prezentacji bodźca przez 7 kolejnych dni, a nie z warunkowania.

Wyniki z grupy PSEUDO miały za zadanie wykluczyć możliwość asocjacji bodźców oraz tego, że zaobserwowane zmiany mogą wynikać tylko ze stresu związanego z drażnieniem elektrycznym ogona, a nie z procesu warunkowania.

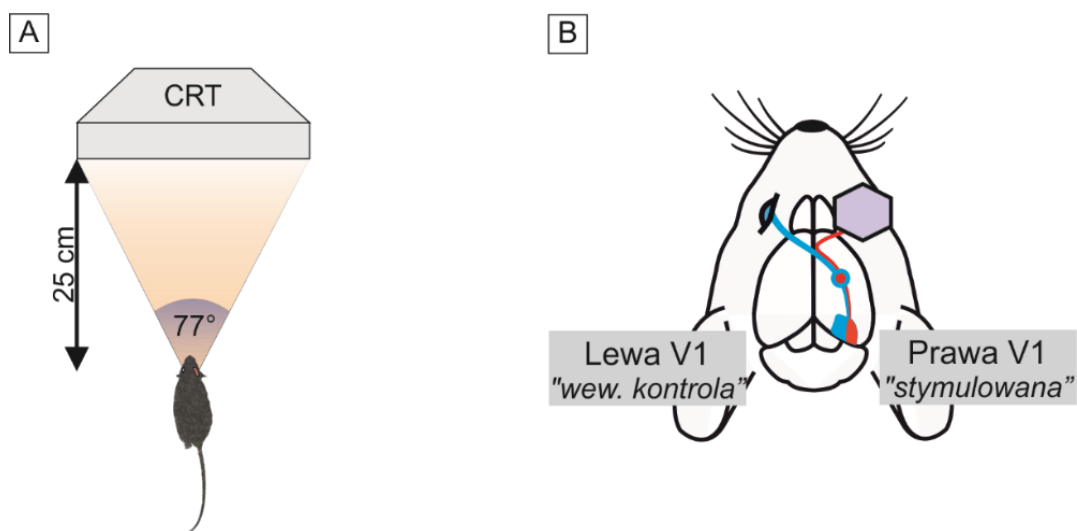
W celu sprawdzenia wpływu interneuronów SST na proces zmian plastycznych podczas warunkowania klasycznego schemat treningu wyglądał następująco:

Schemat treningu:

5. Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO w celu zablokowania aktywności interneuronów z ekspresją SST – trening warunkowania klasycznego przeprowadzany był przez 7 kolejnych dni tak samo jak u CS+UCS, a 30 minut przed sesją dootrzewnowo podawano CNO.

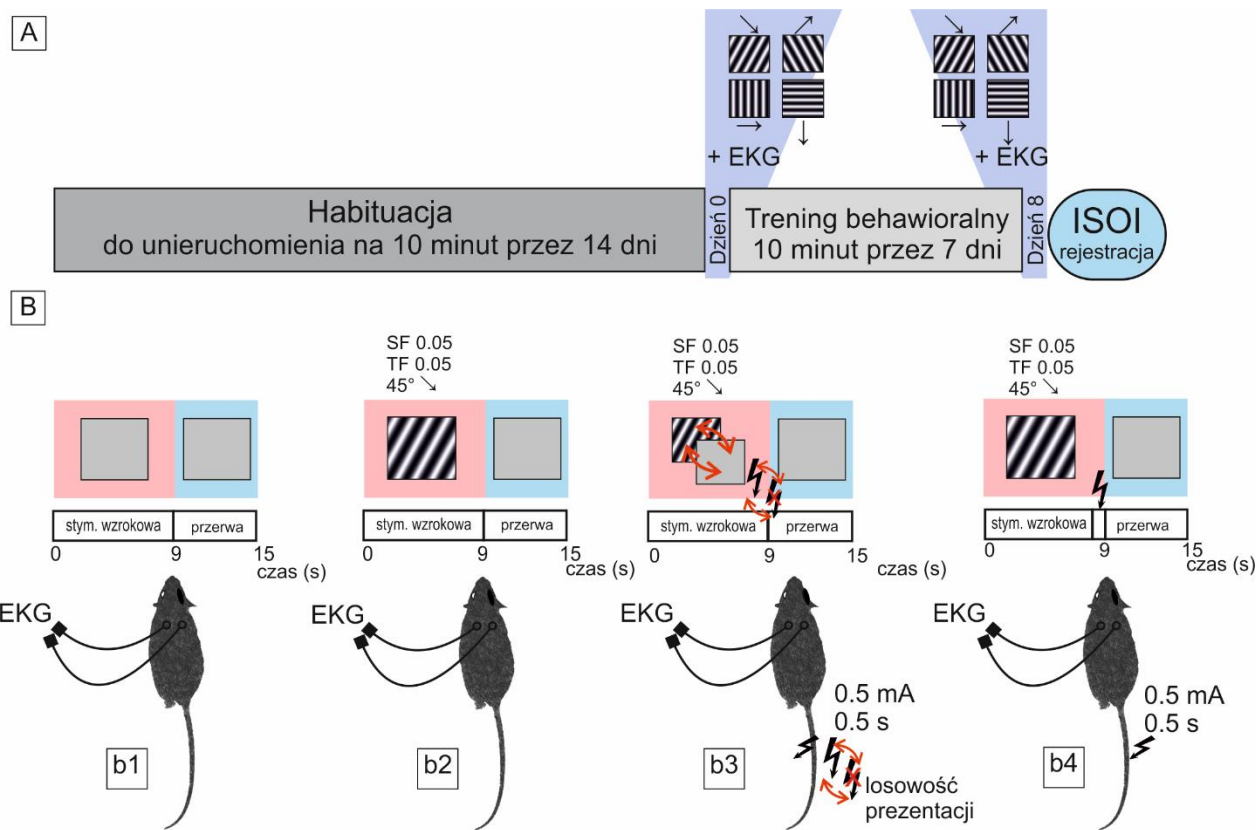
6. Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem NaCl 0.9% trening warunkowania klasycznego przeprowadzany był przez 7 kolejnych dni tak samo jak w grupie CS+UCS, jednak 30 minut przed treningiem dootrzewnowo podawano 0.9% roztwór NaCl (patrz Rycina 7).

Wyniki z grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO miały na celu wskazać skalę wpływu interneuronów SST w pierwszorzędowej korze V1 na proces zmian plastycznych zachodzących podczas treningu warunkowania klasycznego. Wyniki z grupy SST-ires-Cre warunkowanie z podaniem NaCl 0.9%, miały za zadanie potwierdzić, że nanoiniekcja wirusów do kory V1 oraz dootrzewnowe podawanie substancji nie wpływają na trening.



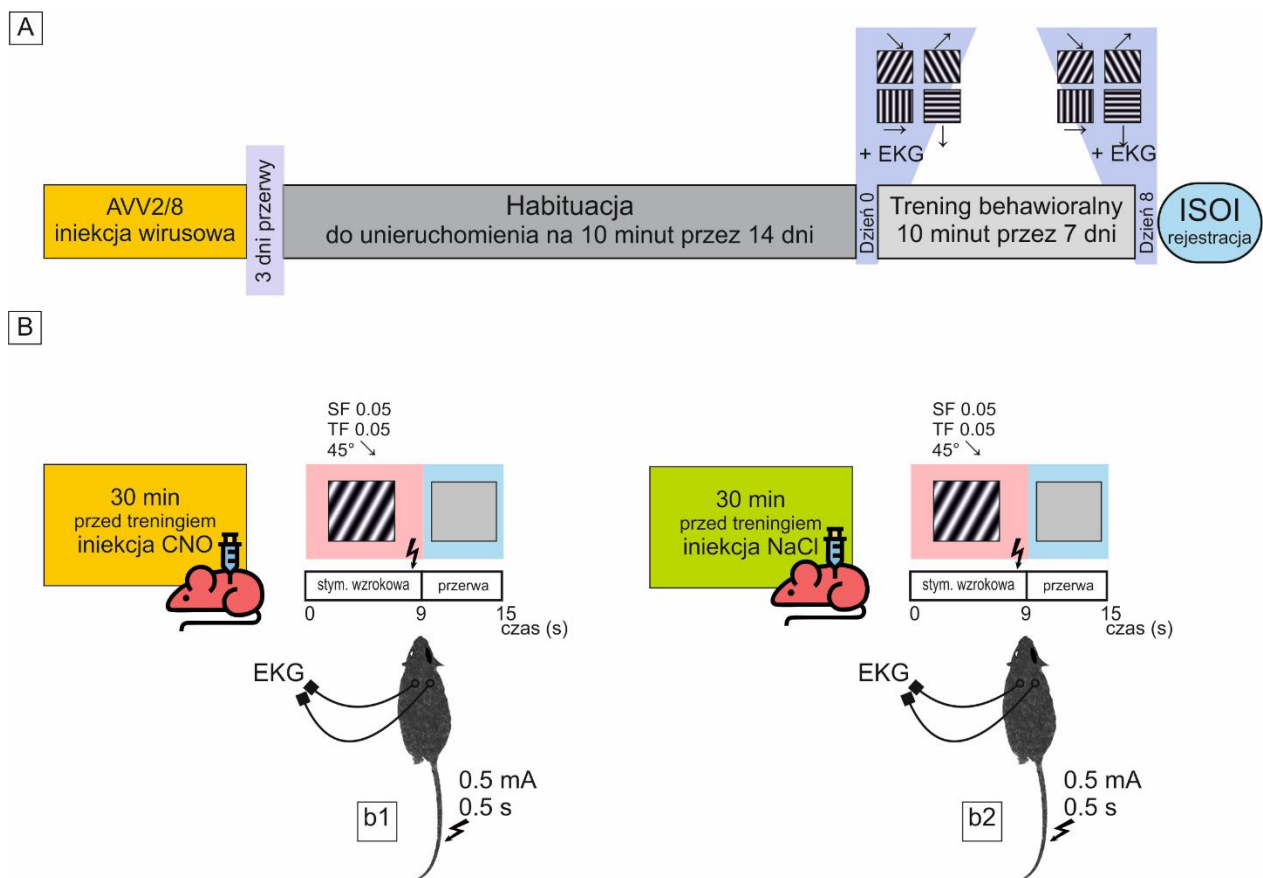
Rycina 5 - Ustawienie monitora CRT oraz stymulacja wzrokowa podczas treningu

- A) Podczas treningu, odległość między nosem zwierzęcia a monitorem CRT wynosiła 25 cm, obejmując pole widzenia: pionowe 61°, poziome 77°.
- B) Schemat przygotowania zwierzęcia do treningu, w trakcie którego prawe oko było zaślepięte, a stymulacja prawej V1 pochodziła z lewego oka.



Rycina 6 - Schemat treningu wzrokowego oraz grup treningowych.

- A) Schemat kolejnych dni przeprowadzania habituacji, treningu, kolejnych rejestracji EKG oraz rejestracji ISOI dla myszy C57BJ6;
- B) Schemat treningu dla kolejnych grup; **b1**. grupa kontrolna; **b2**. grupa CS; **b3**. grupa PSEUDO; **b4**. grupa CS+UCS.



Rycina 7 - Schemat treningu wzrokowego oraz grup treningowych SST-ires-Cre

- A) Schemat kolejnych dni habituacji, treningu, kolejnych rejestracji EKG oraz rejestracji ISOI dla myszy dla myszy SST-ires-Cre.
- B) Schemat treningu dla kolejnych grup; **d1**. grupa SST-ires-Cre, która przed każdym treningiem otrzymywała iniekcje CNO; **d2**. grupa SST-ires-Cre, która przed każdym treningiem otrzymywała iniekcje 0.9% NaCl.

8.2.3 Bodźce wykorzystywane w treningu

W tym badaniu zastosowane dwa rodzaje bodźców w treningu warunkowania klasycznego:

- 1) Bodziec warunkowy, czyli stymulacja wzrokowa, czarno-białe paski pod kątem 45° stopni, pojawiające się z częstotliwością czasową 1 Hz i przestrzenną 0.05 cpd, o charakterze sinusoidalnym. Czas trwania 9 sek. Luminancja bieli – 20 cd/m² i czerni 1 cd/m².
- 2) Bodziec bezwarunkowy (UCS), czyli doogonowe podanie impulsu prądowego o natężeniu 0.5mA i czasie trwania 0.5 sek., w 8 sek. trwania CS.

Kolejne podanie bodźców były poprzedzane 6-sekundową przerwą. Ekran CRT prezentował wtedy jednolicie szary ekran, o luminancji 1 cd/m². Łączna liczba cykli bodźców CS i UCS z przerwą to 40 (9 sek. (CS+UCS) + 6 sek.(przerwa) x 40 = 600 sek., czyli 10 min.) dla grupy grupie CS+UCS, trenowanej SST-ires-Cre

z podaniem CNO i trenowanej SST-ires-Cre z podaniem 0.9%NaCl. Grupa CS - 40 cykli (9 sek. + 6 sek.(przerwa) x 40 = 600 sek., czyli 10 min.) tak samo jak grupa kontrolna (9 sek. (jednolicie szary ekran) + 6 sek.(przerwa) x 40 = 600 sek., czyli 10 min.) Grupa PSEUDO z powodu losowości prezentacji bodźców CS i UCS nie miała prezentowanej stałej liczby cykli, ale czas strategii treningowej trwał 600 sek., czyli 10 min.

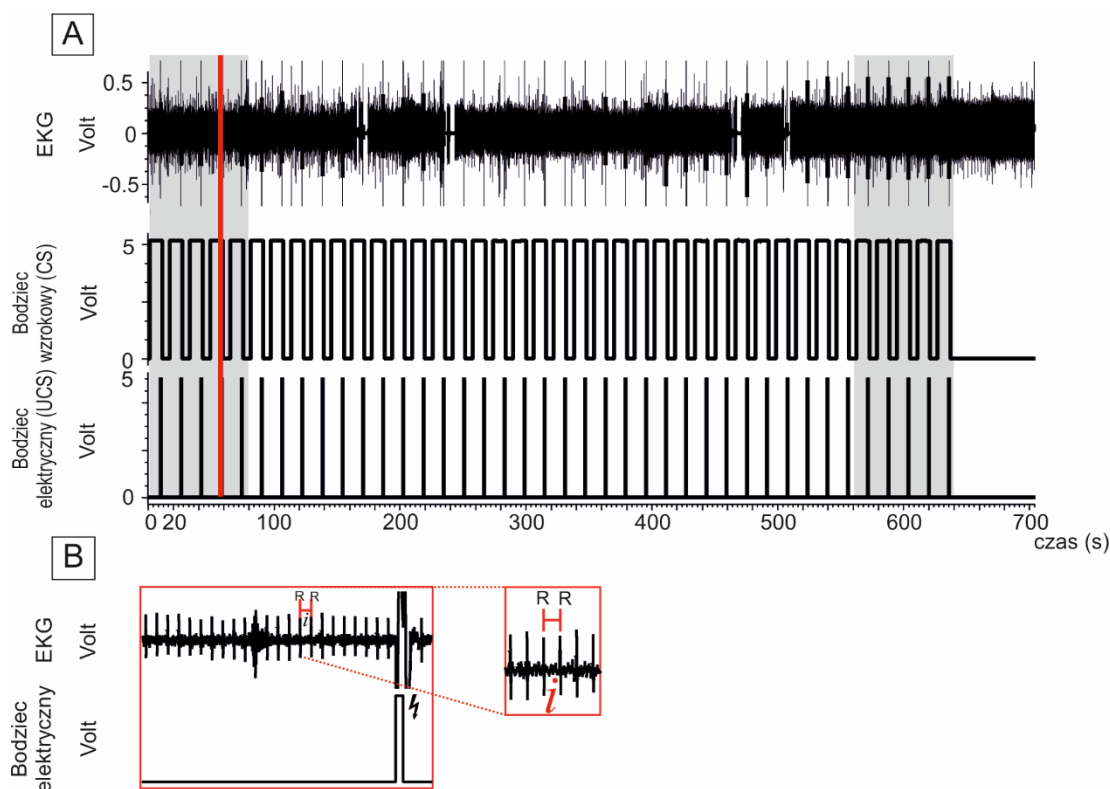
8.2.4 Bodźce prezentowane przed i po treningu

Przed (dzień 0) i po (dzień 8) procedurze warunkowania klasycznego prezentowano zwierzętom dodatkowo 4 rodzaje bodźców wzrokowych, czarno-białe paski pod kątem 0° i 90° (kardynalne, czyli odpowiednio poziome i pionowe) i czarno-białe paski pod kątem 45° i 135° (ukośne odpowiednio w prawo i w lewo), z częstotliwością czasową 1 Hz i przestrzenną 0.05 cpd, o luminancji bieli - 20 cd/m² i czerni 1 cd/m². **Dalej te bodźce będą nazywane bodźcami orientacyjnymi.**

Dla każdej orientacji bodźców była zaprojektowana oddzielna procedura zawierająca 10 cykli, z czasem trwania bodźca wzrokowego 9 sek. na 6 sek. przerwy (jednolicie szary ekran, o luminancji 1 cd/m²). Czas pojedynczej procedury wynosił 150 sek., czyli 2.5 min. Łączny czas trwania wszystkich 4 procedur to 10 min. Procedury dla kolejnych orientacji prezentowano w sposób losowy dla każdego zwierzęcia w każdej grupie treningu behawioralnego. Celem prezentacji dodatkowych bodźców było ustalenie czy proces reagowania na bodźce wykorzystane podczas treningu dotyczy tylko bodźca wykorzystanego podczas treningu.

8.2.5 Monitorowanie pracy serca podczas treningu

W trakcie warunkowania klasycznego monitorowano EKG z użyciem elektrod podskórnych. Elektrody EKG umieszczano na grzbiecie zwierzęcia. Przed umieszczeniem elektrod skóra została oczyszczona spirytusem i posmarowana środkiem znieczulającym – lidokainą w żelu (Lidocainum hydrochloricum 2%, 0.2 ml/100 g m.c.). Nigdy nie zauważono, aby myszy odczuwały dyskomfort z powodu rejestracji EKG. Rejestrację pracy serca przeprowadzano 1, 3, 5 i 7 dnia treningu behawioralnego oraz dzień przed treningiem (dzień 0) i dzień po treningu (dzień 8). Schemat rejestracji EKG zaprezentowano na Rycinie 8.



Rycina 8 – Schemat rejestracji sygnału EKG, prezentacji bodźca wzrokowego i doogonowej aplikacji bodźca elektrycznego (UCS) w trakcie sesji treningowej.

- A) Schemat rejestracji sygnału EKG, prezentacji bodźca wzrokowego i doogonowej aplikacji bodźca elektrycznego (UCS) w trakcie sesji treningowej. Dla CS i UCS każdy „skok” sygnału do 5V świadczy o prezentacji bodźca w czasie. Po prawej schemat prezentowania bodźców CS i UCS dla każdej z grup.
- B) Powiększenie sygnału EKG na ~0.5 sek. przed wystąpienie UCS. Po prawej powiększenie sygnału EKG. Do analizy statystycznej zliczano czas i pomiędzy kolejnymi załamkami R.

8.2.6 Rejestracje technikami spektrografii optycznej ISOI

8.2.6.1 Przygotowanie zwierzęcia

Odpowiednio przygotowane zwierzę, po procedurze habituacji i treningu, dwadzieścia cztery godziny po ostatniej sesji treningowej, było poddawane rejestracjom aktywności neuronalnej pierwszorzędowej kory wzrokowej V1 techniką spektrografii optycznej ISOI. Na początku zwierzę ogólnie znieczulano wziewnie Izofluranem (2-2.5% rozpuszczonego w powietrzu, 0.5-1.5% podtrzymanie znieczulenia), a następnie podano podskórnie roztwór leku przeciwbólowego i przeciwzapalnego deksametazon (Dexamethasone, 0.1 ml/kg m.c.) i tolfedinę (Tolfedine 5%, 0.1 ml/kg m.c.), w stosunku 1:50. Mysz była przekładana do aparatu stereotaktycznego dopiero po ustaniu odruchu rogówkowego i nie wciągania języka z powrotem. Oczy podczas przygotowań były nawilżane preparatem Lacrimal i przykrywane opatrunkiem hemostatycznym (Spongostanem) nasączonym solą fizjologiczną (0.9% NaCl). Ponieważ mysz nie była później wybudzana,

podskórnie podawano roztwór lidokainy (3 mg/kg m.c.), a skóra na głowie była usuwana w celu odsłonięcia czaszki. Kość była starannie oczyszczona i wysuszona, po czym pokrywana roztworem soli fizjologicznej (0.9% NaCl) i czystego agaru (Agarose) w stosunku 1:20. Wierzch przykryto szkiełkiem nakrywkowym o wymiarach 1 na 0.5 ± 0.5 cm. By zabezpieczyć agar przed wysuszeniem, brzegi zostały zabezpieczone niebarwioną wazeliną kosmetyczną.

W czasie całej procedury przygotowanie zwierzęcia do rejestracji sygnałów optycznych metodą ISOI kontrolowano głębokość narkozy i stan zwierzęcia za pomocą EKG oraz monitora gazów (procentowa zawartość Izofluranu, tlenu i dwutlenku węgla) w wydychanym powietrzu Datex Ohmeda Capnomac Ultima CO2 Monitor (DRE, Louisville, Stany Zjednoczone Ameryki). Na podstawie wskazań zapisu tętna i niewystępowania odruchów (rogówkowego, poruszania wibryrami) poziom narkozy był regulowany tak, aby zwierzę znajdowało się w stanie uśpienia. W razie potrzeby podawana była dodatkowa dawka narkozy w ilości 20% dawki początkowej. Temperatura ciała była kontrolowana za pomocą umieszczonej pod zwierzęciem termody i utrzymywana na poziomie 37°C przy pomocy kocyka elektrycznego z termostatem. Zapotrzebowanie na płyny uzupełniane były przez podskórne iniekcje soli fizjologicznej (0.9% roztworu NaCl), co ok. 2 godziny.

8.2.6.2 Rejestracja sygnałów optycznych

8.2.6.2.1 Kamera CMOS i układ obiektywów Nikon

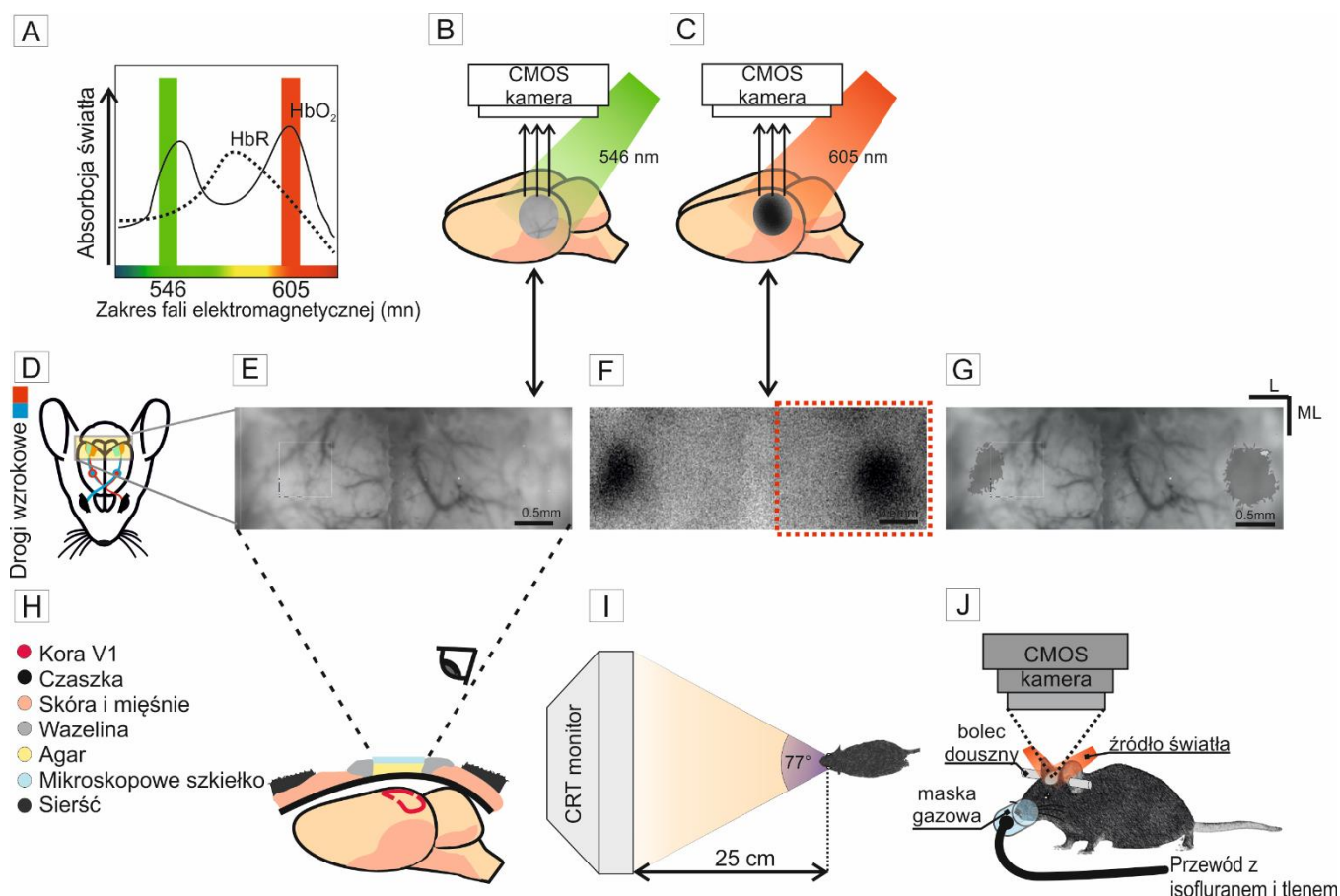
Sygnały optyczne ISOI zarejestrowano za pomocą kamery CMOS (Photon Focus MV1-D1312-160-CL-12) (Photon Focus, Lachen, Szwajcaria) o maksymalnej rozdzielczości 1312x1082 pikseli, i stosunku 1 piksel to 8x8 μm . W celu rejestracji powierzchni z pojedynczej kory wzrokowej, kamera została zamontowana do dwóch obiektywów firmy Nikon, Nikkor 50 mm f/1.2; Nikkor 135 mm f/2.0. W grupie naiwnej, wykorzystanej do mapowania wrażliwości orientacyjnej w korze V1 metodą ISOI w celu charakteryzacji wrażliwości na orientację kory V1 u młodej myszy zastosowano natomiast pojedynczy obiektyw Nikkor 50 mm f/1.2, co pozwalało na rejestrację obrazu o powierzchni 3-4 mm^2 kory mózgowej. Powiększenie obrazu wynosiło 2.7x., a częstotliwość zbierania danych wynosiła 10 Hz. Dla jednej sekundy rejestracji kamera CMOS rejestrowała 10 obrazów - macierzy dwuwymiarowych (2D). Do akwizycji danych wykorzystano oprogramowanie Optical Imaging Imager 3001 VDAQ 2.6 (Optical Imaging Inc., Rehovot, Izrael) (opisane w rozdziale 8.3.4 Akwizycja danych sygnałów optycznych z rejestracji spektrografii optycznej ISOI).

8.2.6.2.2 Oświetlenie kory mózgowej

By odpowiednio oświetlić korę mózgową zastosowano 12V lampę HAL, wolframowo-halogenową z zintegrowanym filtrem termicznym KG1 z gniazdem na filtr świetlny i dwoma światłowodami z soczewkami skupiającymi. W trakcie doświadczenia korzystano z dwóch filtrów świetlnych, redukujących falę elektromagnetyczną 546 nm. (dających wrażenie światła o kolorze zielonym) i redukujących falę elektromagnetyczną 605 nm. (dających wrażenie światła o kolorze pomarańczowym). Z filtru świetlnego do uzyskania fali 546 nm. korzystano w celu odpowiedniego ustawienia kamery CMOS i układu obiektywów Nikon nad pierwszorzędową korą wzrokową: prawą V1 tylko u grupy naiwnej, oraz prawą i lewą u reszty grup wykorzystując w tym celu, widocznych w tym świetlnie, sieć naczyń krwionośnych mózgu. W trakcie rejestracji sygnałów optycznych metodą spektrografii optycznej ISOI korzystano z filtru świetlnego do uzyskania fali 605 nm.

8.2.6.2.3 Warunki eksperymentalne

W trakcie rejestracji sygnałów optycznych metodą spektrografii optycznej ISOI pokój eksperymentalny był ciemny (bez naturalnych i sztucznych źródeł światła) oraz wyciszony. Dodatkowo, by uniknąć przypadkowym oświetleniem miejsca rejestracji np. szumem świetlnym z ekranu CRT, układ kamery CMOS i obiektywów Nikon oraz światłowody zakryto ciemnym materiałem. Kamera CMOS i układ obiektywów Nikon zogniskowano $400 \pm 50 \mu\text{m}$ poniżej powierzchni mózgu, a ekran CRT umieszczono 25 cm od oczu zwierzęcia. Schemat rejestracji ISOI zaprezentowano na: Rycina 9.



Rycina 9 – Schemat rejestracji *in vivo* ISOI – przygotowanie zwierzęcia

- A) Widma absorpcji światła hemoglobiny utlenowanej (HbO_2) i nieutlenowanej (Hb_R) zostały przedstawione zgodnie z Frostig i in. (1990).
- B) Do zmapowania naczyń krwionośnych zastosowano „zielone” światło o długości fali 546 nm.
- C) W celu wizualizacji aktywności korowej (natlenienia hemoglobiny w aktywnym obszarze) użyto „pomarańczowego” światła o długości fali 605 nm.
- D) Uproszczony schemat dróg wzrokowych myszy, na żółto zaznaczono obszar obejmowany przez kamerę CMOS, z którego wybierany był ROI
- E) ROI - obszar zainteresowania, widziany przez kamerę CMOS z filtrem 546 nm., ukazuje korową siatkę naczyń krwionośnych;
- F) ROI - obszar zainteresowania, widziany przez kamerę CMOS z filtrem 605 nm., przedstawia poziomy rozproszenia światła (absorpcji) i natlenienia hemoglobiny we krwi, gdzie ciemniejsze obszary oznaczają silniejszą aktywację neuronów (zwiększoną absorpcję światła). Kamera była zogniskowana ok. 450 μm poniżej powierzchni kory mózgowej.
- G) Nałożenie na siebie obrazów E i F przedstawia dane uzyskane od tej samej myszy. Ryciny E, F, G z zestawu kamer Nikkor 50 mm f/1.2; Nikkor 135 mm f/2.0. Na czerwono na rycinie F zaznaczono zakres rejestrowany przez pojedynczy obiektyw Nikkor 50 mm f/1.2 zastosowany w grupie naiwnej. W grupie naiwnej rejestrowano sygnał tylko z prawej V1.
- H) Przekrój poprzeczny ilustruje schemat chirurgicznego przygotowania zwierzęcia do eksperymentu, gdzie czaszka (czarna) została odsłonięta nad prawą i lewą korą wzrokową (czerwony obrys). Warstwa agaru nałożona na czaszkę została przykryta szkiełkiem mikroskopowym.

- I) W przypadku stymulacji obuocznnej (pole widzenia: pionowe 61°, poziome 77°) odległość między nosem zwierzęcia a monitorem CRT wynosiła 25 cm. Natomiast przy stymulacji jednoocznnej (przeciwstronnej lub tożsamej), ekran był obrócony o 20° od osi ortogonalnej, zachowując jednak odległość 25 cm od badanego oka.
- J) Zwierzę zostało znieczulone 1,5-2% izofluranem zmieszonym z powietrzem i umieszczone na specjalnie wykonanej ramie, a następnie unieruchomione za pomocą bolców dousznych. Kamera CMOS została umieszczona nad prawą i lewą korą wzrokową, a światło przechodziło przez filtr podczerwieni oraz filtr 605 nm., zanim zostało poprowadzone przez światłowód do oświetlenia kory wzrokowej.

8.2.6.3 Bodźce wzrokowe i stymulacja wzrokowa

W trakcie rejestracji sygnałów optycznych metodą spektrografii optycznej ISOI prezentowano na ekranie CRT (22-calowy NEC MultiSync FP2141SB monitor o rozdzielczości 1024 × 768 pixeli, o częstotliwości odświeżania 120 Hz, kontrolowany przez Cambridge Research System ViSaGe MKII) w odległości 25 cm od oka myszy, sześć rodzajów bodźców wzrokowych: sinusoidalne czarno-białe paski poruszające się pod kątem 0°↓ (poziomie czarno-białe paski o ruchu pionowym) i 90°→ (pionowe czarno-białe paski o ruchu poziomym), czyli bodźce typu kardynalnego oraz sinusoidalne czarno-białe paski poruszające się ukośnie, pod kątem 45°↘ (ruch jednostajny od strony lewej do prawej w dół) i 135°↗ (ruch jednostajny od strony lewej do prawej w górę), częstotliwością przestrzenną 0.05 cpd, o luminancji bieli - 20 cd/m² i czerni 1 cd/m². Dodatkowo prezentowano dwa bodźce wzrokowe o jednolicie szarym kolorze, nazywane Blank I i Blank II, o luminancji 1 cd/m², które służyły jako kontrola. Pomiędzy każdym bodźcem wzrokowym prezentowano jednolicie szary ekran o luminancji 1 cd/m².

Grupa naiwna, wykorzystana do mapowania wrażliwości orientacyjnej w korze V1 metodą ISOI w celu charakteryzacji wrażliwości na orientację kory V1 u młodej myszy, charakteryzowała się rozszerzoną liczbą bodźców wzrokowych o sinusoidalne czarno-białe paski poruszające się pod kątem 180°↑ od dołu do góry, 225°↖ od prawego dolnego rogu do lewego górnego rogu, 270°← od lewej do prawej, 315°↙ od prawego górnego rogu do lewego dolnego rogu.

Każda pojedyncza prezentacja wybranego bodźca (trial) wzrokowego trwała 9 sek. i składała się z prezentacji jednorodnego szarego ekranu przez 1 sek. (od czasu 0 do 1 sek.), a następnie jednego z sześciu losowo wybranych bodźców wzrokowych: (bodźce kardynalne, bodźce ukośne i Blank I i II) trwających przez 7 sek. (od 1 do 8 sek.) i powtarzanie jednorodnego szarego ekranu przez 1 sek. (od 8 do 9 sek.). Przerwa pomiędzy kolejnymi prezentacjami bodźca trwała 6 sek. Kamera CMOS rejestrowała sygnały optyczne od 0 do 9 sek., a światłowody oświetlały tkankę mózgową. Podczas 6 sek. przerwy światłowody nie oświetlały tkanki mózgowej, by nie dopuścić do przegrzania tkanki. Sześć kolejnych prezentacji bodźców wzrokowych

tworzyło „sub-blok”, a 16 sub-bloków tworzyło jeden „blok”. Każdy blok powtarzano dla każdej strategii stymulacji wzrokowej przynajmniej trzykrotnie.

Podczas rejestracji sygnałów optycznych metodą spektrografii optycznej ISOI zastosowano trzy strategie stymulacji wzrokowej:

- 1) Jednooczna lewa, poprzez zaklejenie oka prawego (nieprzepuszczalnym światło plastrem);
- 2) Obuoczna;
- 3) Jednooczna prawa, poprzez zaklejenie oka lewego (nieprzepuszczalnym światło plastrem).

Dla grupy naiwnej, u której rejestrowano metodą ISOI aktywność tylko prawej V1, te trzy stymulacje są nazwane odpowiednio:

- 1) Przeciwna - jednooczna lewa, poprzez zaklejenie oka prawego (nieprzepuszczalnym światło plastrem);
- 2) Obuoczna;
- 3) Tożsamość - jednooczna prawa, poprzez zaklejenie oka lewego (nieprzepuszczalnym światło plastrem).

8.2.7 Monitorowanie pracy serca podczas rejestracji technikami spektrografii optycznej ISOI

W trakcie prezentacji bodźców wzrokowych podczas rejestracji technikami spektrografii optycznej ISOI monitorowano EKG z użyciem elektrod podskórnych, tak jak opisano w sekcji 8.2.5 Monitorowanie pracy serca podczas treningu. Akwizycja danych przebiega tak jak opisano w sekcji 8.3.5 Akwizycja danych monitorowania pracy serca.

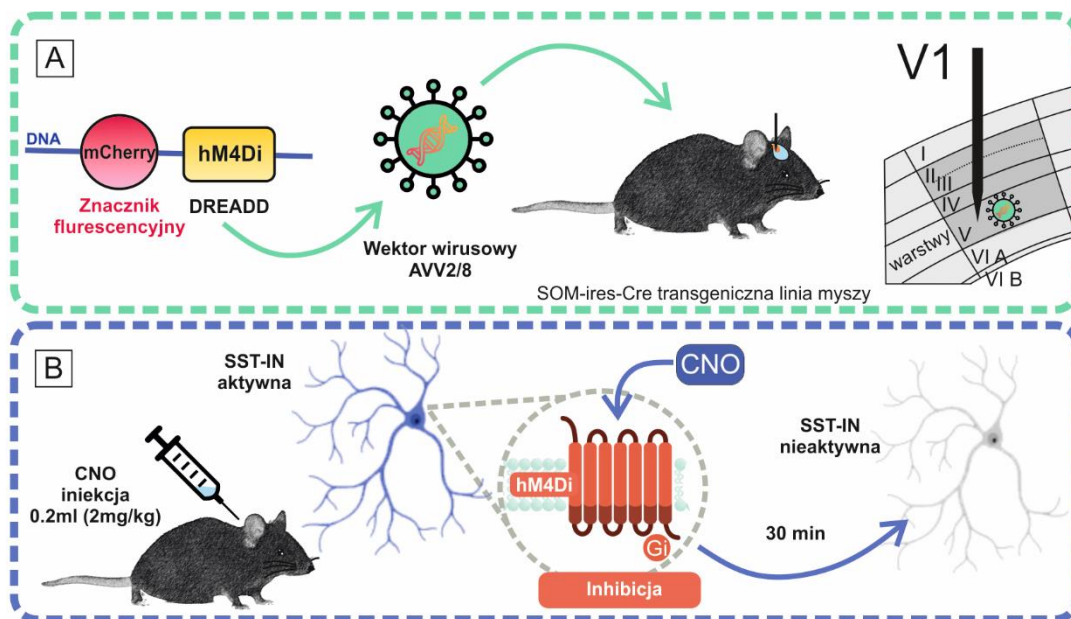
8.2.8 Monitorowanie ruchu gałek ocznych

U grupy naiwnej, wykorzystanej do mapowania wrażliwości orientacyjnej w korze V1 metodą ISOI w celu charakteryzacji wrażliwości na orientację kory V1, przeprowadzono rejestracje ruchu gałek ocznych w celu ustalenia czy zwierzęta poddane anestezji śledzą wzrokiem paski poruszające się na ekranie, przeprowadzono rejestrację sygnału EOG. Tę część pracy wykonano we ścisłej współpracy z panem Piotrem Dzwiniem i opisano we wspólnej publikacji naukowej (Raciborska i in., 2024).

8.2.9 Modyfikacja aktywności interneuronów somatostatynowych w pierwszorzędowej korze V1

8.2.9.1 Nanoiniekcje wektorów wirusowych do kory mózgowej

W celu ustalenia wpływu interneuronów z ekspresją SST na powstawanie zmian plastycznych w korze V1 podczas treningu warunkowania klasycznego zmodyfikowano aktywność tych komórek za pomocą techniki DREADD. Przed właściwym doświadczeniem poddano próbie ekspresji dwa szczepy wirusa: ssAVV8/2-hSyn1-dlex-hM4D(Gi)_mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A) (dalej w tekście: ssAVV8/2) i ssAVV5/2-hSyn1-dlex-hM4D(Gi)_mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A) (dalej w tekście: ssAVV5/2) (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland). Ponieważ szczep ssAVV8/2 pokrywał cały obszar monokularny V1 bardziej efektywnie od ssAVV5/2, został wybrany do dalszych eksperymentów.



Rycina 10 – Schemat iniekcji i modyfikacji aktywności neuronów.

A) Nanoiniekcje wektorów wirusowych do kory mózgowej.

B) Modyfikacja aktywności interneuronów somatostatynowych w korze V1. Rycina zaadaptowana na podstawie (Ju i in., 2023) i "Neurons template", by BioRender.com (2024r). <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Po osiągnięciu odpowiedniego wieku 3 tygodni (PND 21-25), samce szczepu SST-ires-Cre (heterozygoty) poddano trepanacji czaszki i nanoiniekcji wektorów wirusowych ssAVV8/2 do kory pierwszorzędowej V1 lewej i prawej na podstawie koordynatów z atlasu stereotaktycznego myszy (Franklin & Paxinos, 2007) DV = $490 \pm 10 \mu\text{m}$, AP = $3.25 \pm 0.5 \text{ mm}$, ML = $2 \pm 0.5 \text{ mm}$. Do każdej kory V1 podawano $600 \pm 100 \mu\text{l}$ kolejno roztwór wirusów ssAVV8/2 w tempie $30 \mu\text{l}/\text{minutę}$ poprzez szklaną kapilarę (patrz Rycina 10A). Otwór po

nanoiniekcji w czaszce przykryto kawałkiem kości czaszki, a ranę zaszyto i pokryto wodnym roztworem fioletu gencjany. Po operacji oraz przez kolejne trzy dni zwierzętom podawano podskórnym roztwór leków: przeciwbólowe tolfedinę (Tolfedine 4%) w rozcieńczeniu 1:50 i antybiotyk enrofloksacyna (Baytril 2.5%) w rozcieńczeniu 1: 25, w objętości 0.1 ml każdy. Po upływie trzech dni i zagojeniu się ran zwierzęta przystąpiły do procedury habituacji (opisanej w dziale 8.2.1 Habituacja) i treningowi behawioralnemu warunkowaniu klasycznemu (opisanego w dziale 8.2.2 Trening) oraz rejestracji sygnałów optycznych metodą spektrografii optycznej ISOI do ok. 450 μm głębokości kory wzrokowej, czyli do IV-V warstwy (opisanej w dziale 8.2.6 Rejestracje technikami spektrografii optycznej ISOI).

8.2.9.2 Iniekcje CNO przed treningiem behawioralnym

Grupa SST-ires-Cre z podaniem CNO trzydzieści minut przed każdą procedurą treningu warunkowania klasycznego podawano roztwór CNO (2 mg/kg m.c) w soli fizjologicznej (NaCl 0.9%) (patrz Rycina 10B). Ponieważ czynność była mało inwazyjna, nie podano środków znieczulających, przeciwbólowych lub uspokajających. Po upływie trzydziestu minut mysz przechodziła procedurę treningu warunkowania klasycznego z jednoczesnym monitorowaniem pracy serca. Dzień przed (dzień 0) i dzień po (8 dnia) rejestrowano pracę serca przy prezentacji dodatkowych czterech bodźców wzrokowych bez podania CNO. Grupa SST-ires-Cre z podaniem 0.9% NaCl przechodziła identyczną procedurę podania roztworu 0.9% NaCl przed treningiem warunkowania klasycznego.

8.2.10 Perfuzja

Po rejestracji aktywności V1 technikami spektrografii optycznej ISOI zwierzęta nie były wybudzane z narkozy wziewnej z zastosowaniem izofluranu, stężonego 1-2% w powietrzu (Aerrane, Baxter, Warszawa, Polska). Dodatkowo podano zwierzętom ksylazyne 2% (Sedazin) (0,15 ml/kg m.c.) o działaniu uspokajającym, przeciwbólowym i zwiotczającym mięśnie. Następnie wprowadzono zwierzęta w stan głębokiej narkozy podając dootrzewnowo roztwór Morbitalu (0,1 ml/100 g m.c.; 0,35 ml/kg m.c).

Gdy zwierzęta weszły w stan bardzo głębokiego uśpienia (brak reakcji na szczypanie ogona oraz brak odruchu rogówkowego) przeprowadzono perfuzję kolejno przy pomocy: 0.9% roztworu soli fizjologicznej w buforze fosforanowym (PBS, pH = 7,4, około 250 ml), podgrzanej do temperatury 35°C i 4% roztworu paraformaldehydu PFA w PBS (Santa Cruz Biotechnology Paraformaldehyde solution 4% in PBS, Lot. D2620, pH 7.0-7.6, 4°C, około 75 ml). W wyniku perfuzji tkanki zwierzęcia zostały pozbawione krwi i odpowiednio utrwalone. Po zakończeniu perfuzji nieżywe zwierzę zostało dekapitowane, a mózg zostanie wyjęty z czaszki. Wyizolowane mózgi poddano dalszemu utrwaleniu w 4% PFA (4°C, około 24 godz.). Następnie, w celu

krioprotekcji utrwalano mózgi w kolejnych stężeniach cukrozy: 10, 20 i 30% (w dH₂O, 4°C, około 50 ml roztworu), gdzie przekładano mózgi do kolejnych stężeń dopiero po odpowiednim nasyceniu tkanki. Tak przygotowaną tkankę zamrożono (od 1-3 godzin) w suchym lodzie (zestalony dwutlenek węgla, temp. około -70°C) i pocięto na kriostacie (CM 1950 Leica, Heidelberg, Niemcy) na skrawki o grubości 25µm w płaszczyźnie horyzontalnej. W celu późniejszego rozróżnienia prawej i lewej półkuli, po lewej stronie śródmózgowia i pod lewym hipokampem wykonano dziurki igłą. Skrawki zbierano (od -4,84 do -2,80 mm, od punktu Bregma na podstawie atlasu mózgu myszy, Franklin & Paxinos (2007) do dołków 24-dołkowej płytki wypełnionych zimnym PBS (4°C).

8.2.11 Barwienia immunohistochemiczne

W celu oznakowania ekspresji somatostatyny (SST) i parwalbuminy (PV) w interneuronach GABAergicznych, zastosowano barwienie metodą immunohistochemii fluorescencyjnej. Barwienie immunohistochemiczne poprzedzono próbą stężeń dla przeciwciał I i II-rzędowych: 1:200, 1:600, 1:1800, 1:5000. Po ustaleniu odpowiedniego stężenia przeprowadzono barwienie właściwe na skrawkach wolnopływających po 3-4 sztuki na dołek w 24-dołkowej płytce hodowlanej. Łącznie zebrano 266 skrawków, a do barwienia na każde zwierzę przypadało ok. 6 skrawków.

Barwienie metodą immunohistochemii fluorescencyjnej przeprowadzono w temperaturze pokojowej, w pomieszczeniu bez naturalnych źródeł światła. Przed rozpoczęciem barwienia immunohistochemicznego, wszystkie skrawki poddano trzykrotnemu przepłukaniu w 0.1M PBS po 15 minut każde. Następnie, by zablokować niespecyficzne miejsca wiązania oraz permeabilizacji, tkankę inkubowano przez 1 godz. w roztworze 5% surowicy bawolej (BSA, Abcam, AB7479) i 5% koźlej (Normal goat serum, Abcam, AB7481-50) z 0.1% Tritonem X-100 (Tx-100) w 0.1M PBS. Następnie tkankę umieszczono w roztworze 0.1M PBS z 0.3% Tx-100 oraz przeciwciałem pierwszorzędowym przeciwko SST i PV. Inkubację przeprowadzano w temp. 4°C, przez 48 godz., na wytrząsarce kołyskowej. Po upływie 48 godz. płytki wraz z wytrząsarką przenoszono do pomieszczenia z temp. pokojową i dodatkowo inkubowano przez 1 godz. Przed inkubacją w przeciwciele drugorzędowym, skrawki poddano trzykrotnemu przepłukaniu po 15 minut w 0.1M PBS. Inkubacja roztworem odpowiedniego przeciwciała drugorzędowego trwała 2 godziny w temp. pokojowej. Następnie skrawki przepłukano w 0.1M PBS, nałożono na szkiełka podstawowe, pokryto medium do zamykania preparatów histologicznych (VectaShield® z DAPI) i zamknięto szkiełkami nakrywkowymi.

Barwiona struktura	Znakowany interneuron	<i>Barwienie immunohistochemiczne</i>					
		Przeciwciała pierwszorzędowe	Stężenie	Numer katalogowy	Przeciwciała drugorzędowe	Stężenie	Numer katalogowy
Kora V1 obszar mono i binokularny	SST	anti-somatostatin antibody [MO9204]	1:200	AB30788	Goat anti-Rat H&L (Alexa Fluor® 488)	1:500	AB150157
	PV	anti-parwabumin antibody	1:200	AB11427	Goat anti-Rabbit H&L (Alexa Fluor® 488)	1:500	AB150077

Tabela 2 - Barwienie immunohistochemiczne fluorescencyjne, przeciwciała pierwszo- i drugorzędowe.

W celu wizualizacji zakresu ekspresji wirusa ssAVV8/2 w pierwszorzędowej korze wzrokowej przygotowano wcześniej skrawki (opisane w 8.2.10 Perfuzja) jedynie przepłukano trzykrotnie 0.1M PBS, po 5 minut każde, a następnie nałożono na szkiełka podstawowe, pokryto medium do zamykania preparatów histologicznych (VectaShield® z DAPI) i zamknięto szkiełkami nakrywkowymi.

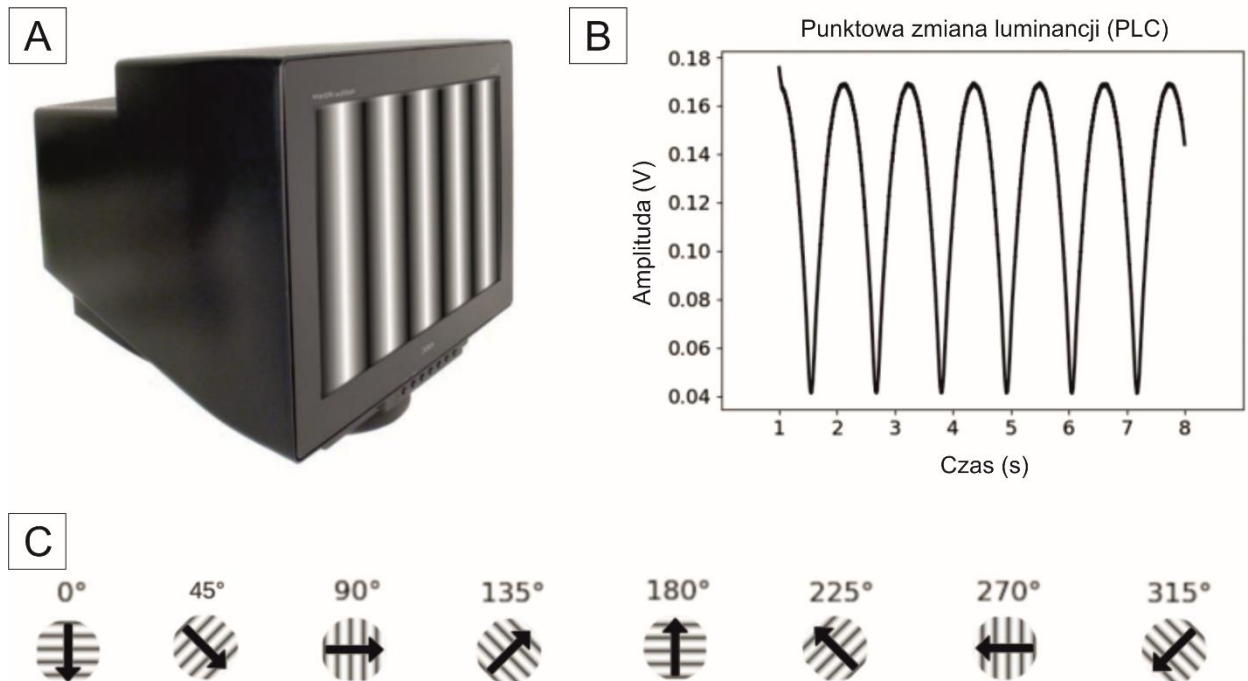
8.3 AKWIZYCJA DANYCH

8.3.1 Akwizycja danych monitorowania EOG

W grupie naiwnej na pojedynczej myszy wykonano nagrania sygnału elektrookulograficznego za pomocą dwóch elektrod samoprzylepnych (GVB-geliMED, GmbH), odpowiednio przyciętych (5x5 mm) i przyklejonych do ogolonej skóry myszy powyżej i poniżej oka. Sygnał był zbierany za pomocą sprzętu CED Power1401 i oprogramowania Spike2 (Cambridge Electronic Design Limited).

8.3.2 Akwizycja danych sygnału z fotodiody

Aby zbadać dynamikę PLC podczas ruchu sinusoidalnych czarno-białych pasków, zarejestrowaliśmy sygnały z fotodiody umieszczonej na środku monitora za pomocą oprogramowania CED Spike 2 (Cambridge Electronic Design, Wielka Brytania). Częstotliwość próbkowania sygnału została ustawiona na 1000 Hz (1000 klatek na sekundę) (patrz Rycina 11) i zmierzaliśmy zmianę luminancji dla sinusoidalnych siatek poruszających się w jednym kierunku wzdłuż czterech orientacji: 0° , 45° , 90° i 135° .



Rycina 11 – Rejestracja PLC.

- Przykład sinusoidalnej czarno-białej paski poruszającej się wzdłuż poziomej orientacji 270° (\leftarrow).
- Podczas ruchu pasków, fotodioda umieszczona na środku ekranu rejestrowała sygnał PLC, którego główna składowa oscylacyjna wynosiła 0,8571 Hz. Bódźce wzrokowe składały się z czarno-białych pasków o sinusoidalnej jasności wyświetlanych na całym ekranie i poruszających się w jednym kierunku prostopadle do ośmiu różnych orientacji (C): 0° przesuwał się od góry do dołu, 45° od lewego górnego rogu do prawego dolnego rogu, 90° od lewej do prawej, 135° od lewego dolnego rogu do prawego górnego rogu, 180° od dołu do góry, 225° od prawego dolnego rogu do lewego górnego rogu, 270° z prawej do lewej, 315° od prawego górnego rogu do lewego dolnego rogu.

Tę część pracy, akwizycja danych monitorowania EOG i sygnału fotodiody wykonano we ścisłej współpracy z panem Piotrem Dzwiniem i opisano we wspólnej publikacji naukowej (Raciborska i in., 2024).

8.3.3 Akwizycja danych podczas sesji treningowych

Kolejność prezentowanych bodźców wzrokowych (użytych przed, w trakcie i po treningu behawioralnego) oraz doogonowego impulsu prądowego nadzorowana była przez skrypt napisany w języku systemowym Spike2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Wielka Brytania). Charakterystyka bodźców wzrokowych została napisana w języku programowym Visual C++ ViSaGe MKII Stimulus Generator (Cambridge Research Systems, Rochester, Wielka Brytania) i prezentowana na ekranie CRT. Charakterystyka bodźca elektrycznego została ustawiona manualnie na stymulatorze elektrycznym (Grass S48H Muscle Stimulator, Rhode Island, Stany Zjednoczone Ameryki).

8.3.4 Akwizycja danych sygnałów optycznych z rejestracji spektrografii optycznej ISOI

Kamera CMOS rejestrowała dane w ściśle zaprogramowanych momentach prezentacji bodźca wzrokowego. Kontrolowane włączenie i wyłączenie kamery CMOS było nadzorowane przez System Optical Imager 3001 VDAQ 2.6 (Optical Imaging Inc., Rehovot, Izrael), który był sprzężony z system ViSaGe MKII Stimulus Generator (Cambridge Research Systems, Rochester, Wielka Brytania) do prezentacji bodźców wzrokowych na ekranie CRT. Charakterystyka prezentowanych bodźców wzrokowych została napisana w języku programowym Visual C++.

8.3.5 Akwizycja danych monitorowania pracy serca

Podczas procedur treningu wzrokowego, rejestracji przed i po 7-dniowej sesji oraz podczas rejestracji sygnałów optycznych metodą ISOI monitorowano i zapisywano pracę serca myszy za pomocą analogowo-cyfrowego interfejsu Power1401-3A (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Wielka Brytania). Sygnał wzmacniano 10-krotnie z zastosowaniem filtra środkowozaporowego 50Hz oraz zastosowano filtr środkowoprzepustowy o zakresie 0,1 Hz – 1 kHz. Zarejestrowany sygnał poddano digitalizacji z częstotliwością próbkowania 10 kHz.

8.3.6 Akwizycja danych immunohistochemicznych

Wszystkie zebrane obrazy skrawków wybarwionych metodą immunohistochemii fluorescencyjnej oraz skrawki ze znacznikiem fluorescencyjnym wskazującym na zakres ekspresji wirusa ssAVV8/2 wykonano przy pomocy mikroskopu Olympus VS1100. Skrawki wybarwione metodą immunohistochemii fluorescencyjnej były naświetlane światłem o spektrum 488 nm. dla wybarwionych interneuronów Alexa Fluor®488 (150 ms) i 350 nm. dla jąder komórkowych wybarwionych DAPI (50 ms). Skrawki ze znacznikiem fluorescencyjnym wskazującym na zakres ekspresji wirusa ssAVV8/2 były naświetlane

światłem o spektrum 600 nm. dla wybarwionych interneuronów SST mCherry (100 ms) i 350 nm. dla jąder komórkowych wybarwionych DAPI (50 ms). Obrazy zbierane były jako pliki .vsi, a za pomocą wtyczki OlympusViewer DragAndDrop programu Fiji ImageJ konwertowane do plików .tif i zapisywane.

Obrazy zostały dostosowane pod względem jasności i kontrastu, a następnie na ich podstawie wyznaczono granice warstw oraz obszarów wzrokowych w celu precyzyjnego określenia ich rozmiarów. Analizowano układ komórek wykazujących obecność określonych przeciwciał, które były wyraźnie zaznaczone i posiadały widoczne jądra komórkowe, w poszczególnych warstwach I-VI prawej i lewej kory pierwszorzędowej V1. Następnie wyniki dla konkretnego obszaru i warstwy były uśredniane dla każdego zwierzęcia, a te wartości wykorzystano do wyznaczenia średniej grupowej. W każdym przypadku liczba komórek immunoreaktywnych była dzielona przez wyznaczony obszar. Średni obszar liczenia w kory pierwszorzędowej V1 dla odcinka monokularnego w przekroju wynosił $9,65 \text{ mm}^2 \pm 2,09$, natomiast dla odcinków binokularnych było to $5,86 \text{ mm}^2 \pm 1,9$. W celu porównań międzygrupowych, dane uzyskane z półkuli eksperymentalnej (prawe V1) były dzielone przez dane z półkuli kontrolnej (lewe V1), aby wyeliminować różnice między poszczególnymi zwierzętami.

8.4 ANALIZA DANYCH

8.4.1 Analiza danych ze spektrografii optycznej ISOI

Sygnały optyczne, czyli zmiany w rozproszeniu światła, rejestrowano za pomocą kamery CMOS tworzącej dwuwymiarowy układ pikseli (patrz Rycina 12A-C). Wszystkie zarejestrowane sygnały wizualizowano *offline* w programie MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) wersja Toolbox Optimage 1.1.7 (Autor: Thomas Deneux, Unit of Neuroscience Information and Complexity, Francja). W celu analizy sygnałów optycznych jako **zmian siły rozproszenia światła w czasie** i **obszarów zmian rozproszenia światła (w formie obrazów)** (patrz Rycina 12E-F) dane musiały zostać odpowiednio przekonwertowane. Celem analizy zmian siły rozproszenia światła w czasie było scharakteryzowanie szybkości powstawania odpowiedzi na prezentowanie bodźce wzrokowe oraz określenie siły aktywacji obszarów wzrokowych na prezentowane bodźce. Celem analizy obszarów zmian rozproszenia światła było scharakteryzowanie wymiarów aktywacji obszarów wzrokowych na prezentowane bodźce. Cele te osiągnęliśmy, analizując dane:

- 1) Wewnątrzsobniczo: porównując wybrany parametr, zmiany rozproszenia światła (czyli sygnał optyczny) i obszary aktywacji, w kolejnych grupach;
- 2) Międzygrupowo: porównując wybrany parametr, zmiany rozproszenia światła (czyli sygnał optyczny) i obszary aktywacji: grupie kontrolnej, grupie CS+UCS, grupie CS i PSEUDO) i grupie

trenowanej SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupie trenowanej SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem NaCl;

Aby przeanalizować wymiary obszarów zmian rozproszenia światła oraz siły aktywacji obszarów wzrokowych, najpierw każdą dwuwymiarową macierz (X) pojedynczego bloku danych uśredniono kolumnowo i elementowo, gdzie n oznacza liczbę macierzy zebranych podczas 9 sek. rejestracji (1-90), a m liczbę pojedynczych powtórzeń (trial 1 do 16) dla danego bodźca wzrokowego. W rezultacie otrzymaliśmy trójwymiarową macierz X_{AVG} składającą się z 90 dwuwymiarowych macierzy (M).

$$X = [M_1^1 \cdots M_1^{90} \vdots \vdots M_{16}^1 \cdots M_m^n]$$

$$X_{AVG} = \left[\frac{1}{16} \sum_{i=1}^{16} M_i^1 \cdots \frac{1}{16} \sum_{i=1}^{16} M_i^n \right]$$

90 dwuwymiarowych macierzy (M), następnie znormalizowano, dzieląc z wartości zmian rozproszenia światła zarejestrowanych w okresie od 1 do 8 sek. prezentacji bodźca wzrokowego (ΔF_{Ri}) uśrednione sygnały zarejestrowane od 0 do 1 sek. ($x-F_{Si}$) i podzielone przez zarejestrowane zmiany rozproszenia światła w sygnałach podczas prezentacji ślepej próby (ΔF_{Bi}), według wzoru:

$$\frac{\Delta F_{Ri} \frac{1}{x-F_{Si}}}{\Delta F_{Bi}}$$

Gdzie:

ΔF_{Ri} – wartości zmian rozpraszania światła rejestrowane od 1 do 8 sekundy stymulacji wzrokowej (bodziec wzrokowy lub kontrolny);

$x-F_{Si}$ – uśrednione wartości zmian rozpraszania światła rejestrowane od 0 do 1 sekundy prezentacji jednolitego szarego ekranu;

ΔF_{Bi} – wartości zmian rozpraszania światła rejestrowane od 1 do 8 sekundy prezentacji bodźca kontrolnego.

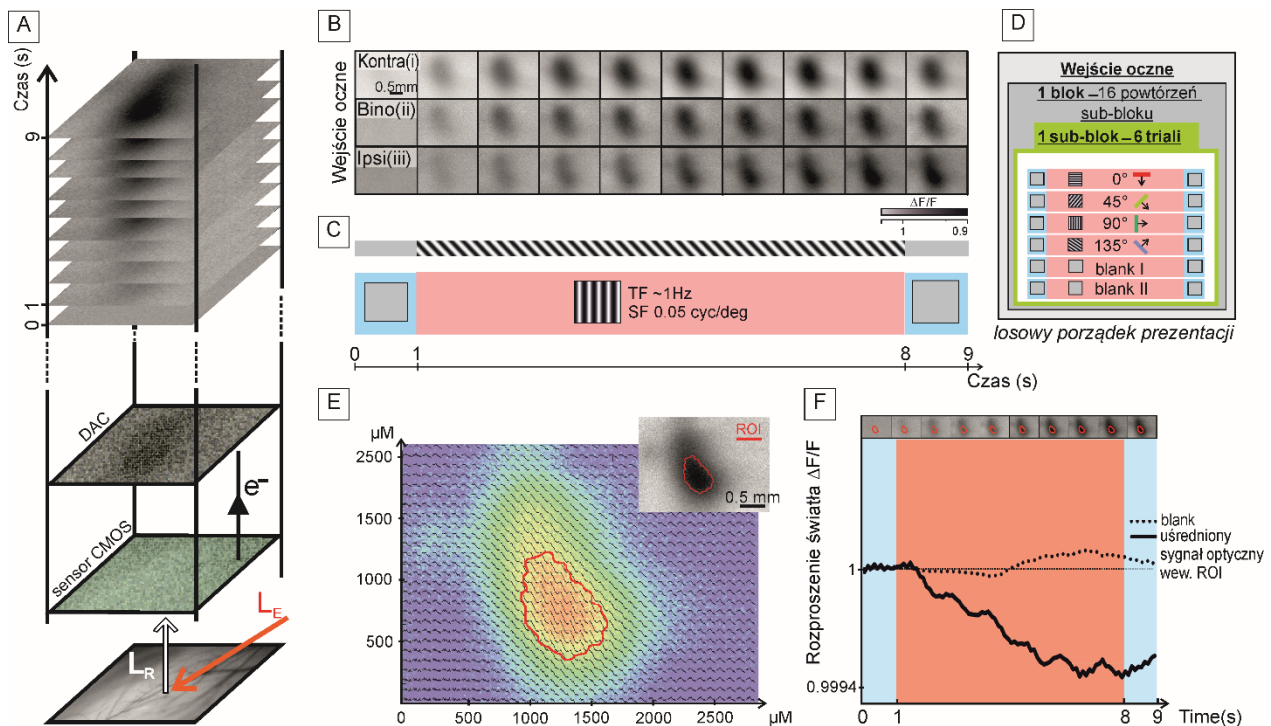
Uzyskane 90 macierzy dwuwymiarowych po normalizacji (M_{90N_AVG}) poddano analizie wymiarów obszarów sygnałów optycznych i analizie zmian siły rozproszenia światła w czasie.

W przypadku silnych artefaktów optycznych nie włączano do analiz pojedynczych sub-bloków, jednak nigdy nie przekraczały one 30% wszystkich zapisów z pojedynczego bloku danych.

8.4.1.1 Analiza wymiarów obszarów sygnałów optycznych

W celu analizy wymiarów obszarów sygnałów optycznych, z 90 dwuwymiarowych macierzy (M_{90N_AVG}) po normalizacji, wybrano 40 macierzy ze okresu: 2 do 9 sek. dla grupy naiwnej, oraz od 4 do 8 sek. dla pozostałych grup (jako zbiór danych o największej amplitudzie sygnałów $\Delta F/F$), które następnie uśredniono do jednej dwuwymiarowej macierzy (M_{40N_AVG}). Uśredniona dwuwymiarowa macierz M_{40N_AVG} jest eksportowana w formie graficznej z programu MATLAB Toolbox OptImage 1.1.7 do 8-bitowy obrazu PNG RGB (system bezstratnej kompresji danych graficznych), jako format pliku obrazu rastrowego. Określenie rozmiaru wymiaru występowania sygnałów optycznych wykonano zliczając liczbę pikseli w 8-bitowy obrazie PNG RGB w programie Fiji ImageJ z wykorzystaniem wtyczki Triangular Thresholding w oparciu o algorytm Zack i in. (1977). Obrazy zostały przekonwertowane z obrazu w skali szarości (0 – 255) do obrazu binarnego (0 – 1) czarno-białego (czarny (wartość 1) – aktywacja, biały (wartość 0) – tło/brak aktywacji), z progiem odcięcia wartości powyżej 245. Następnie automatycznie zliczano piksele z obrazu binarnego o wartości 1. Z jednego bloku danych uzyskiwano 4 obrazy binarne dla każdego bodźca wzrokowego i 1 obrazu binarny dla bodźca kontrolnego (uśrednionej wartości Blank I i II).

Wyniki były zapisywane i przechowywane w programie Excel Office 2013 (Microsoft Office, Microsoft, Redmond, Stany Zjednoczone Ameryki). Analiza statystyczna została wykonana w wersji 8.1.4 GraphPad Prism Software, dla systemu operacyjnego Windows (La Jolla California USA, www.graphpad.com).



Rycina 12 – Schemat rejestracji *in vivo* ISOI – akwizycja i wizualizacja danych

- Schemat rejestracji sygnałów optycznych ISOI. Od dołu: fragment powierzchni kory w ROI, obrazowany podczas eksperymentu. Czujnik kamery CMOS (fotodetektor) wykrywa zmiany w rozproszeniu światła w ROI (różnica między światłem emitowanym (LE) przez światłowód a intensywnością światła odbitego (LR), wykryta przez czujnik kamery) i przekształca wykryte światło w natężenie prądu (przepływ elektronów e^-). Przepływ prądu (akumulacja elektronów proporcjonalna do LR) jest konwertowany przez przetwornik cyfrowo-analogowy (DAC) na wartość jasności pojedynczego piksela będącego częścią dwuwymiarowej matrycy 1312 x 1082 pikseli, zapisanej na dysku twardym komputera. Naświetlanie kory mózgowej w celu utworzenia jednej matrycy trwało 1s. Od góry: podczas 9 sekund rejestracji dla pojedynczej próby (B, C) zebrano 90 matryc 2D z częstotliwością próbkowania 10 Hz (dla uproszczenia pokazano tylko jedną matrycę 2D na 1 s rejestracji, tj. łącznie 10).
- Mapy aktywności prawej kory wzrokowej V1 wywołanej stymulacją wzrokową dla trzech różnych stymulacji: (i) Kontra - przeciwstronnie, lewe oko otwarte, prawe oko zamknięte; (ii) Bino - obuocznie; (iii) Ipsi - tożstronnie, prawe oko otwarte, lewe oko zamknięte. Pasek skali szarości reprezentuje zmianę rozproszenia światła $\Delta F/F$.
- Schemat stymulacji wzrokowej o orientacji pionowej $90^\circ \rightarrow$. Próba trwa 9s i składa się z prezentacji jednorodnego szarego ekranu (0-1 sek.), prezentacji sinusoidalnej czarno-białe czarno-białe paski o danej orientacji i ruchu w określonym kierunku (1-8 sek.), powtórzenia prezentacji jednorodnego szarego ekranu (8-9 sek.; łącznie 9 sek.).
- Podczas eksperymentu próby są zorganizowane w następujący sposób: sześć prób na 1 podblok, 16 podbloków na 1 blok, a bloki są powtarzane tyle razy, ile to możliwe podczas rejestracji ISOI. Jeden podblok składa się z 6 prób, z których 4 są poświęcone stymulacji wzrokowej w postaci sinusoidalnej czarno-białe paski w określonej orientacji i poruszanej w określonym kierunku, podczas gdy pozostałe dwie są poświęcone prezentacji tak zwanych stymulacji "Blank I/II" (Blank I i Blank II), podczas których prezentowano jednorodny szary ekran. Dodatkowo, pomiędzy każdą próbą prezentowana jest 6-sekundowa przerwa, która zawiera jednorodny szary ekran jako "bodziec

wizualny". Bodźce były prezentowane w sposób losowy. Dla grupy naiwnej zaprezentowano rozszerzoną liczbę bodźców orientacyjnych.

- E) Mapa aktywności korowej - w kolorystyce RAINBOW z naniesionymi profilami sygnału optycznego w czasie (które odpowiadają odpowiednim pikselom na matrycy przestrzennej) wywołanych bodźcem wzrokowym $0^\circ \downarrow$ aktywacji prawej kory V1 zarejestrowanej podczas 9 sek. rejestracji ISOI, podczas stymulacji tożstronnej. Uśrednione wartości sygnału ze wszystkich pikseli w obrębie ROI (czerwona linia) zostały wykorzystane do zbudowania profilu sygnału optycznego w czasie trwania stymulacji (F). Do analizy statystycznej były wybierane obszary map dla których wartości były o 10% niższe od wartości maksymalnej (im ciemniejszy kolor \rightarrow większe rozproszenie światła \rightarrow silniejsza aktywacja korowa).
- F) Sygnał optyczny - po uśrednieniu wartości wszystkich pikseli z wybranego obszaru aktywnego dla określonego warunku stymulacji wzrokowej w ciągu 9 sek. rejestracji zwizualizowano jako przebieg zmian sygnału optycznego w czasie trwania rejestracji ISOI (ciągła czarna linia). Szczegółowe informacje znajdują się w części Materiały i metody, str. 59

8.4.1.2 Analiza zmian siły rozproszenia światła w czasie

W celu analizy zmian w sile rozproszania światła w czasie w programie MATLAB Toolbox OptImage 1.1.7 z 90 dwuwymiarowych macierzy (M_{90N_AVG}) po normalizacji, wybrano zakres danych w celu uśrednienia, identyczny dla każdej z 90 dwuwymiarowych macierzy (M_{90N_AVG}). Pozwoliło to na wyrysowanie krzywej zmian rozproszenia światła na podstawie 90 punktów wartości uśrednionych z 90 dwuwymiarowych macierzy (M_{90N_AVG}) dla 90 punktów w czasie pojedynczej rejestracji. Wyboru zakresu danych do uśrednienia dokonywano na podstawie zaznaczenia na reprezentacji graficznej 90 dwuwymiarowych macierzy (M_{90N_AVG}) obszarów zainteresowania ROI. Dla każdej z 6 pojedynczych rejestracji w jednym bloku analiza wykonywana była identycznie, automatycznie i równocześnie.

Dane były eksportowane w formie numerycznej (4 x 90 wartości dla czterech bodźców wzrokowych i 1 x 90 wartości dla czterech bodźców kontrolnych (uśrednionych Blank I i II). Do analiz statystycznych wybierano: 60 z 90 dla grupy naiwnej oraz 40 z 90 wartości dla pozostałych grup zmian siły rozproszenia światła w czasie, które odpowiadały na, 2 do 9 sek. i 4 do 8 sek. prezentacji bodźców wzrokowych, jako o największej amplitudzie sygnałów $\Delta F/F$.

Dla grupy naiwnej, która charakteryzowała się większą liczbą bodźców wzrokowych (osiem bodźców orientacyjnych: $0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$, $45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$, $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \swarrow$ oraz dwa blanki: Blank I i II), wyniki dla każdej orientacji, ale o przeciwnym ruchu bodźca wzrokowego, potraktowano jako tożsamy sygnał, ponieważ wcześniejsza analiza nie wskazała na występowanie różnic w sygnale wynikającym z kierunku ruchu.

Wyniki były zapisywane i przechowywane w programie Excel Office 2013 (Microsoft Office, Microsoft, Redmond, Stany Zjednoczone Ameryki). Analiza statystyczna została wykonana w wersji 8.1.4 GraphPad Prism Software, dla systemu operacyjnego Windows (La Jolla California USA, www.graphpad.com).

8.4.2 Analiza danych z monitorowania EOG

Zarejestrowany sygnał EOG został przetwarzany, analizowany i wizualizowany za pomocą dedykowanych skryptów w Pythonie, napisanych przez pana Piotra Dzwiniela. Wyniki były zapisywane i przechowywane w programie Excel Office 2013 (Microsoft Office, Microsoft, Redmond, Stany Zjednoczone Ameryki).

Celem analiz elektrookulogramu było ustalenie charakterystyki ruchu gałek ocznych podczas prezentacji ruchomych bodźców orientacyjnych, wszystkich wykorzystanych podczas rejestracji ISOI dla grupy naiwnej.

Cel ten osiągnięto analizując dane zarejestrowane z pojedynczego zwierzęcia, dla całej procedury eksperymentalnej, a następnie podzielone na warunki eksperymentalne, uśrednione dla powtórzeń bodźców wzrokowych w wymiarze warunkowym i wizualizowane w postaci przebiegów czasowych i rozkładów częstotliwości.

8.4.3 Analiza pomiaru PLC i ich porównanie z przebiegami czasowymi sygnałów optycznych ISOI dla bodźców wzrokowych o różnych orientacjach i stymulacji wzrokowej

Porównano przebiegi czasowe PLC z przebiegami pasujących sygnałów optycznych zarejestrowanych spektrometrią optyczną ISOI wywołanych bodźcem wzrokowym, wykorzystując dodatkowe obliczenia korelacji krzyżowej i przesunięcia fazowego. Pozwoliło to wstępnie zweryfikować potencjalne oscylacje w przebiegach czasowych sygnału optycznego, które były zależne od ruchu pasków o charakterystyce sinusoidalnej dla określonych orientacji bodźca wzrokowego i rodzaju stymulacji ocznej, jedno- lub obuocznej.

Współczynnik korelacji krzyżowej pomiędzy dwoma sygnałami X i Y, z opóźnieniem k, został zdefiniowany w następujący sposób:

$$R(X, Y) = \sum_n X[n+k] \times \bar{Y}[n]$$

gdzie X i Y były wzajemnie skorelowanymi sygnałami, n było liczbą próbek, a Y było złożonym sprzężeniem y. Współczynnik korelacji krzyżowej został następnie znormalizowany i wyrażony w zakresie od -1 do 1. Opóźnienie między dwoma sygnałami zostało wyrażone w sekundach. Przesunięcie fazowe, wyrażone w stopniach, zdefiniowano jako:

$$\Delta\varphi = \frac{360^\circ \times k}{T}$$

gdzie k to opóźnienie między dwoma sygnałami, a T to okres fali, zdefiniowany jako:

$$T = \frac{1}{\text{częstotliwość fali (Hz)}}$$

Wstępne przetwarzanie, analiza i wizualizacje zostały wykonane przy użyciu niestandardowych, autorskich skryptów Python, napisanych przez pana Piotra Dzwiniela.

8.4.3.1 Charakterystyka spektralna zmian rozproszenia światła wywołanych bodźcem

Biorąc pod uwagę wyraźny wzór PLC obserwowany w odpowiedzi na sinusoidalne paski poruszające się w jednym kierunku dla określonej orientacji bodźca wzrokowego, zbadano możliwy związek spektralny między PLC a przebiegami czasowymi zmiany rozproszenia światła wywołanej orientacyjnym bodźcem wzrokowym ($\Delta F/F$). W szczególności zbadano, czy przebieg czasowy aktywacji korowej w odpowiedzi na poruszający się bodziec wzrokowy o danej orientacji zawierał składową oscylacyjną związaną z wzorcem PLC, ze szczytem częstotliwości równym 0,8571 Hz.

Aby to osiągnąć, obliczono przebiegi czasowe zmiany rozproszenia światła wywołanej bodźcem ($\Delta F/F$) i ich widma dla każdego wejścia oka i każdej orientacji ruchomych siatek. Analizę widmową przeprowadzono przy użyciu dyskretnej transformaty Fouriera (ang. *discrete fourier transform*, DFT; Cooley & Tukey (1965)) na przebiegach czasowych $\Delta F/F$.

Tę część pracy, analiza danych monitorowania EOG i analiza pomiaru PLC wykonano we ścisłej współpracy z panem Piotrem Dzwinielą i opisano we wspólnej publikacji naukowej (Raciborska i in., 2024).

8.4.4 Analiza danych mikroskopowych

Obrazy mikroskopowe zebrane zostały przy pomocy komputera Olympus VS1100 jako pliki .vsi, otwierane za pomocą wtyczki OlympusViewer DragAndDrop programu Fiji ImageJ w maksymalnej rozdzielności (indywidualnej dla każdego zdjęcia), jako obrazy 16-bitowe dwukanałowe, gdzie:

- A) W analizie skrawków wybarwionych metodą immunohistochemii fluorescencyjnej Alexa Fluor@488 i DAPI;
 - a. 1-kanał dotyczył naświetlania światłem o spektrum 488 nm (wybrane interneurony SST, PV),
 - b. 2-kanał dla spektrum 350 nm (jądra komórkowe),

B) W analizie skrawków ze znacznikiem fluorescencyjny mCherry i DAPI;

- a. 1-kanal dotyczył naświetlania światłem o spektrum 600 nm (interneurony SST),
- b. 2-kanal dla spektrum 350 nm (jądra komórkowe).

W analizie dotyczącej A) skrawków wybarwionych metodą immunohistochemii fluorescencyjnej i B) skrawków ze znacznikiem fluorescencyjnym mCherry dla interneuronów SST procedura analizy była taka sama. 16-bitowy dwukanałowy obraz rozdzielono na dwa 16-bitowe jednokanałowe obrazy, odpowiednio na 1-go i 2-go kanału. Następnie, ręcznie poprawiono kontrast i jasność obu obrazów, w celu jak najlepszej wizualizacji danych. Oba obrazy złożono ponownie w 16-bitowy obraz, jednokanałowy z zachowaniem właściwości kontrastu i jasności. Tak przygotowany 16-bitowy obraz konwertowano do rozszerzenia RGB i zapisywano, jako obraz tif. Obrazy tif otwierane były w CorelDRAW (Corel Corporation, Kanada) i na podstawie atlasu stereotaktycznego myszy (Franklin & Paxinos, 2007) oraz gęstości występowania jąder komórkowych, nakładano na każdy z obrazów tif siatkę linii oznaczających granice kolejnych warstw kory (warstwy I, II/III, IV, V i VI) obszarów V1 monokularnych i binokularnych. Tak przygotowane obrazy konwertowano i eksportowano, jako pliki .png RGB 32-bitowe, z rozdzielczością identyczną jak źródłowa. Za pomocą wtyczki Cell Counter programu Fiji ImageJ na obrazie 32-bitowy png RGB półautomatycznie zliczano występowanie oznaczonych interneuronów w poszczególnych warstwach obszarów V1 monokularnych i binokularnych, stosując następujące kryteria: 1) komórka znajdowała się w wyznaczonym obszarze, 2) komórka wykazała wyraźne barwienie przeciwko SST i PV, 3) posiadała wybarwione DAPI jądro komórkowe.

Wykonano dwie analizy. Pierwszą analizę skrawków wybarwionych metodą immunohistochemii fluorescencyjnej wykonano w celu scharakteryzowania wpływu jednoocznego treningu warunkowania klasycznego na zmiany w ekspresji SST lub PV w interneuronach pierwszorzędowej kory wzrokowej V1, prawej i lewej, obszarów monokularnych i binokularnych. Cel ten osiągnęliśmy analizując dane:

- 1) Wewnątrzsobniczo: porównując liczbę zliczonych znaczników fluorescencyjnych dla wybranego typu interneuronu, pomiędzy prawym a lewym obszarem monokularnym pierwszorzędowej kory wzrokowej oraz pomiędzy prawym a lewym obszarem binokularnym pierwszorzędowej kory wzrokowej. Wewnątrzsobniczo: porównując liczbę zliczonych znaczników fluorescencyjnych dla wybranego interneuronu, pomiędzy obszarami monokularnym i binokularnym tożsamerne położonych w V1;
- 2) Międzygrupowo: porównując liczbę zliczonych znaczników fluorescencyjnych dla wybranego interneuronu, między grupą kontrolną a grupą trenowaną warunkowaniem klasycznym.

Wyniki były zapisywane i przechowywane w programie Excel Office 2013 (Microsoft Office, Microsoft, Redmond, Stany Zjednoczone Ameryki). Analiza statystyczna została wykonana w wersji 8.1.4 GraphPad Prism Software, dla systemu operacyjnego Windows (La Jolla California USA, www.graphpad.com).

Drugą analizę skrawków ze znacznikiem fluorescencyjny mCherry dla interneuronów SST, wykonano w celu sprawdzenia zakresu transfekcji wirusa ssAVV8/2 w pierwszorzędowej korze wzrokowej, prawej i lewej V1, obszarów mono i binokularnych. Nie wykonano żadnych dodatkowych analiz statystycznych, jedynie wizualizacje ekspansji wirusa ssAVV8/2 w pierwszorzędowej korze wzrokowej dla każdego zwierzęcia (patrz Rycina 25). Analizę wykonano dla grupy trenowanej SS-Cre z podaniem CNO i dla grupy trenowanej SS-Cre z podaniem 0.9%NaCl.

8.4.5 Analiza danych z monitorowania pracy serca

Zarejestrowane elektrokardiogramy pracy serca przed i po treningu, w trakcie 7-dniowego treningu oraz dzień przed (dzień 0) i dzień po treningu (dzień 8) analizowano w oprogramowaniu Spike2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Wielka Brytania). Razem z krzywą EKG, program Spike2 zbierał dane o wystąpieniu bodźca warunkowego (CS - wzrokowy) i bodźca bezwarunkowego (UCS – doogonowa aplikacja prądowa). W zależności od procedury, podczas której dane zostały zebrane, analizie poddawano:

- 1) Przed i po sesji treningowej - różnicę czasu (w sekundach) pomiędzy kolejnymi 9-ma załamkami R krzywej EKG, przy wystąpieniu każdego kolejnego bodźca warunkowego CS (bodziec wzrokowy) – dzień przed (dzień 0) pierwszym i dzień po (dzień 8) ostatniej sesji treningowej. Każdy bodziec wzrokowy prezentowany był 10 razy.
- 2) W trakcie sesji treningowej - różnicę czasu (w sekundach) pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG. na 0.5 sek. przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS. Bodziec wzrokowy prezentowany był 40 razy, do analizy wybierano załamki R krzywej EKG występujących podczas prezentacji 5 pierwszych i 5 ostatnich bodźców wzrokowych. Dane rejestrowano 1, 3, 5 i 7-go dnia, do analiz przeznaczono dane z dnia 1-go i 7-go.

Wyniki były zapisywane i przechowywane w programie Excel Office 2013 (Microsoft Office, Microsoft, Redmond, Stany Zjednoczone Ameryki). Analiza statystyczna została wykonana w wersji 8.1.4 GraphPad Prism Software, dla systemu operacyjnego Windows (La Jolla California USA, www.graphpad.com).

Celem analiz elektrokardiogramu było ustalenie charakterystyki pracy serca przed treningiem behawioralnym, wpływu treningu na pracę serca oraz sprawdzenie czy modulacja pracy serca występuje tylko podczas prezentacji bodźca wykorzystanego podczas treningu (sinusoidalnych, czarno-białych

pasków, poruszających się pod kątem 45° z częstotliwością czasową 1 Hz i częstotliwością przestrzenną 0.05 cpd).

Cel ten osiągnęliśmy analizując dane:

- 1) Wewnątrzsobniczo: porównując czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG zarejestrowanych dla każdego zwierzęcia;
- 2) Międzygrupowo: porównując czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG między grupami doświadczalnymi: kontrolnej, grupie CS+UCS, trenowanej bodźcem wzrokowym CA i PSEUDO oraz pomiędzy grupą trenowaną SST-ires-Cre z podaniem CNO i grupą trenowaną SST-ires-Cre z podaniem NaCl;

9 WYNIKI

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach, opisujących kolejne etapy eksperymentów;

- 1) Mapowanie wrażliwości orientacyjnej w korze V1 myszy metodą ISOI w celu charakteryzacji wrażliwości na orientację kory V1 u młodej myszy;
- 2) Eksperymenty weryfikujące wpływ warunkowania (CS+UCS) na plastyczność V1 i na pracę serca;
- 3) Eksperymenty weryfikujące które z występujących w pierwszorzędowej korze wzrokowej interneuronów charakteryzujących się ekspresją somatostatyny lub parwalbuminy zmieniają poziom tej ekspresji pod wpływem warunkowania (CS+UCS);
- 4) Eksperymenty z użyciem chemogenetycznej metody DREADD, w celu zbadania wpływu aktywności interneuronów SST na plastyczność kory V1 podczas warunkowania (CS+UCS) i na pracę serca.

9.1 MAPOWANIE WRAŻLIWOŚCI ORIENTACYJNEJ W KORZE V1 MYSZY METODĄ ISOI W CELU CHARAKTERYZACJI WRAŻLIWOŚCI NA ORIENTACJĘ KORY V1 U MŁODEJ MYSZY

Pierwszym etapem badań było ustalenie czy metoda spektrografii optycznej ISOI jest rejestracją odpowiednią do badań nad aktywnością korą V1 myszy, w szczególności na zmiany aktywności kory na prezentowane różne, orientacyjne bodźce wzrokowe prezentowane przez różne stymulacje wzrokowe: jednoocznie lub obuocznie. Rejestracje wykonano na grupie naiwnej dla kory prawej V1. Wyniki rejestracji ISOI miały dwójaki charakter: zmian siły sygnału optycznego w czasie oraz rozmiaru przestrzennych map sygnału optycznego. Wyniki opisane w tym rozdziale zostały opublikowane w Raciborska i in. (2024).

9.1.1 Zróżnicowana aktywacja obszaru V1 pod wpływem bodźców orientacyjnych i stymulacji wzrokowej

Uśrednione wyniki aktywacji korowych mierzonych dla myszy stymulowanych przez czarno-białe paski poruszane w obu kierunkach dla każdej orientacji ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$, $45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$, $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \nwarrow$). Typowe zmiany rozproszenia światła w postaci obrazów 2D uśrednionych dla odpowiedzi we wzajemnych kierunkach reprezentujących aktywowane obszary V1 przez bodźce wzrokowe o różnych orientacjach pokazano na: Rycina 13A i B. Ciemniejsze obszary na monochromatycznych obrazach wskazują na większą zmianę rozproszenia światła (tj. silniejszą odpowiedź), podczas gdy jednorodnie szare tło nie reprezentuje żadnej wywołanej odpowiedzi w stymulowanych regionach (patrz Rycina 9F; Rycina 13A).

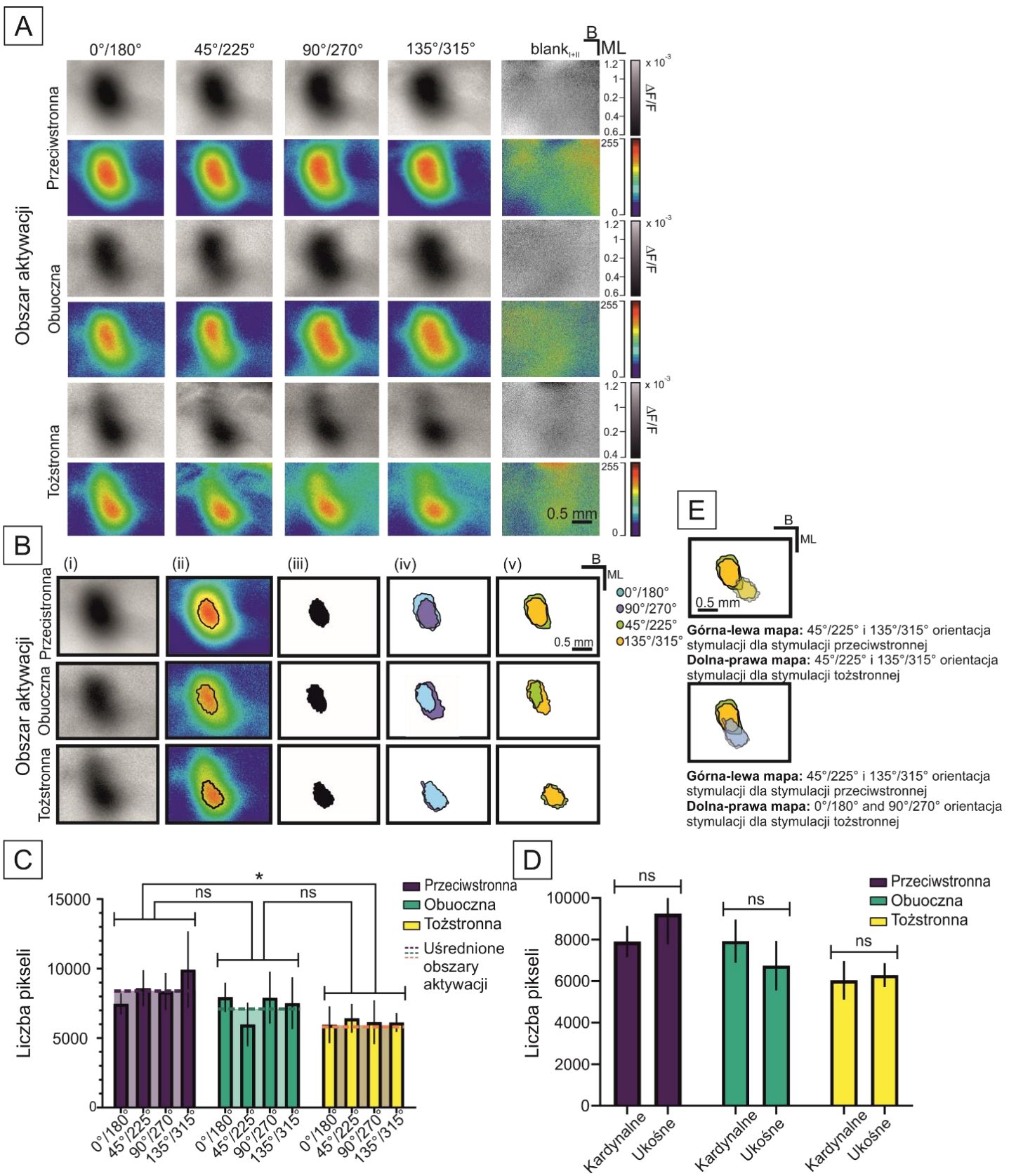
Wykorzystano analizę kolokalizacji Pearsona, aby ocenić zakres nakładania się obszarów aktywowanych przez paski o różnych orientacjach dla różnych typów danych wejściowych oka. Obszary aktywacji

wykazywały wysoki stopień podobieństwa w regionie V1 dla kolejnych orientacji ($r \geq 0,92$) i dla wszystkich wejść ocznych ($r \geq 0,73$) (patrz Rycina 13B; Tabela 5).

Należy zauważyć, że mapy aktywności kory V1 zarejestrowane metodą ISOI są podobne do kolejnych stymulacji, ale mogą się różnić, gdy są stymulowane jednoocznie lub obuocznie. Górny panel na Rycina 13E zarejestrowany od przykładowej myszy pokazuje różne lokalizacje obszarów korowych aktywowanych przez paski poruszające się wzdłuż orientacji $45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \swarrow$ poprzez stymulacje przeciwstronną do prawej V1 (górne lewe nakładające się obszary) i tożstronnie do prawej V1 (dolne prawe nakładające się obszary). Co więcej, obszary aktywne przez ruchome bodźce o tych samych orientacjach skośnych dokładnie się pokrywają podczas stymulacji tożstronnej podczas gdy te aktywowane podczas stymulacji przeciwstronnej różnią się w całym obszarze sensorycznym. Podobnie, dolny panel Rycina 13E wskazuje na wyraźną różnicę między mapami aktywności wywołanymi przez ukośne bodźce orientacyjne podczas stymulacji tożstronnej i przeciwstronnej dla prostopadłych orientacji kardynalnych, które charakteryzują się ściśle nakładającymi się obszarami ($45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$ i $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$).

Następnie, porównano średnią liczbę pikseli w ROI (obszary aktywacji korowej wywołane przez sinusoidalne paski wszystkich orientacji prezentowanych dla grupy naiwnej, ang. *region of interest*) w zależności od rodzaju wejścia wzrokowego (obuocznego, lub jednoocznego tożstronnego lub przeciwstronnego do prawej kory V1) (patrz Rycina 13C, Tabela 3). Test Kruskala-Wallisa wykazał istotną różnicę w liczbie pikseli w ROI aktywowanych przez stymulację przeciwstronną i tożstronną (wartości $p^* = 0,03$). Co więcej, porównania *post-hoc* z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego dla porównań wielokrotnych potwierdziły, że obszary aktywowane przez stymulację przeciwstronną (reprezentowane przez trzy szerokie, jasne paski, patrz Rycina 13C) różniły się od obszarów aktywowanych przez stymulacje tożstronne (wartość $p^* = 0,01$), podczas gdy obszary aktywne przez stymulację obuoczną nie różniły się istotnie od pozostałych dwóch.

Dalsza analiza nie wykazała żadnych różnic między ROI aktywowanymi przez paski o różnych orientacjach dla obu typów bodźców ocznych (wartość $p = 0,06$, $F(6, 61) = 0,8$; dwuczynnikowy test ANOVA z testem *post-hoc* Bonferroniego). Podobnie, nie stwierdzono różnic między obszarami aktywnymi przez paski poruszające się w orientacji kardynalnej i ukośnej dla stymulacji wzrokowej jednoocznej i obuocznej (patrz Rycina 13D).



Rycina 13 – Wzorce aktywności korowej w grupie naiwnej

- A) Mapy sygnałów optycznych wywołanych bodźcem podczas stymulacji wzrokowej siatkami o określonej orientacji oraz odpowiedzi na Blank I/II zarejestrowane i uśrednione dla stymulacji obuoczonej, przeciwstronnej i tożstronnej. Wartość każdego piksela budującego mapę to wartość rozproszenia światła. Wartości na skali szarości są znormalizowanymi różnicami rozproszenia światła w stosunku do rozproszenia światła w stanie podstawowym $\Delta F/F$; równoważna skala to wartości jednostek arbitralnych obrazów PNG 8-bitowych od minimum (0) do maksimum (255). Rejestracja sygnału oraz przekształcanie wartości rozproszenia światła oraz wizualizacja w formie map sygnałów optycznych wywołanych bodźcem, opisano w sekcji dotyczącej analizy danych. B – linia bregma; ML – linia środkowa.
- B) Wzorce aktywności zarejestrowane u przykładowej myszy podczas stymulacji wzrokowej siatkami o czterech określonych orientacjach (dwóch kardynalnych i dwóch ukośnych): (i) mapy w skali szarości i (ii) mapy w skali RAINBOW przedstawiające odpowiedzi na stymulację wzrokową siatkami o poziomej orientacji. (iii) mapy binarne ilustrujące obszary maksymalnej aktywacji korowej przez poziome paski. (iv) Nakładające się mapy binarne dla dwóch orientacji kardynalnych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$ i $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$). (v) Nakładające się mapy binarne dla dwóch orientacji ukośnych ($45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$ i $135^\circ \searrow / 315^\circ \swarrow$). Oddzielna analiza wykazała silną korelację między nakładającymi się obszarami (liczba zwierząt $n = 9$, współczynnik korelacji Pearsona $r > 0,72$; szczegóły dotyczące prezentacji bodźców wzrokowych znajdują się w sekcji Metody) (Tabela 5).
- C) Uśredniona (liczba zwierząt $n = 9$; szczegóły dotyczące prezentacji bodźców wzrokowych znajdują się w sekcji Metody) liczba pikseli w obszarach aktywacji przez paski o różnych orientacjach (wąskie, kolorowe słupki) i stymulacje wzrokową (szerokie, jasne słupki). Jedyna istotna różnica została stwierdzona między średnią liczbą pikseli aktywowanych przez stymulację okiem przeciwstronnym ($M = 8583,9$; $SD = 1021,1$) a okiem tożstronnym ($M = 6163,6$; $SD = 192,4$) (wartość $p = 0,03$, test Kruskala-Wallisa, *post-hoc* test Bonferroniego). Słupki błędów przedstawiają standardowy błąd średniej (SEM).
- D) Uśredniona (liczba zwierząt $n = 9$) liczba pikseli w obszarach aktywacji podczas stymulacji wzrokowej siatkami o orientacjach kardynalnych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$ i $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$) oraz ukośnych ($45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$ i $135^\circ \searrow / 315^\circ \swarrow$). Nie stwierdzono istotnych różnic (wartość $p = 0,06$, $F(2, 3) = 5,3$; test dwuczynnikowej ANOVA, *post-hoc* test Bonferroniego).
- E) Wzorce aktywacji korowej zostały zarejestrowane u przykładowej myszy podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi (kardynalnymi i ukośnymi). Panel górny: nakładające się mapy aktywności dla bodźców o ukośnej orientacji ($45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \swarrow$) podczas rejestracji przeciwstronnej i tożstronnej dla prawej V1. Panel dolny: nakładające się mapy aktywności dla bodźców orientacyjnych ukośnych ($45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \swarrow$) podczas rejestracji przeciwstronnej oraz mapy aktywności dla kardynalnych bodźców orientacyjnych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$ i $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$) podczas rejestracji tożstronnej dla prawej V1. Obrazy w A, B i E pochodzą od tego samego zwierzęcia. Słupki błędów wskazują SEM.

9.1.2 Dynamika zmian siły sygnału optycznego ISOI w obszarze V1

Rycina 14A i B przedstawiają przebiegi czasowe rozproszenia światła podczas stymulacji ruchomymi siatkami o różnych orientacjach i pustym ekranem z jednorodnym szarym tłem (tzw. Blank I/II). Wzrost rozproszenia światła (spadek zarejestrowanego sygnału) był poprzedzony początkowym wzrostem tzw. *initial dip* (wskazany czarnymi strzałkami na Rycina 14B), podobnym do obserwowanego w poprzednich badaniach na szczurach, kotach, małpach i ludziach (zarejestrowany jako dodatni wzrost $\Delta F/F$ (Frostig & Chen-Bee, 2009; K.-S. Hong & Zafar, 2018)). W okresie 1-8 sek. rozproszenie światła wzrosło w odpowiedzi

na stymulację wzrokową, co spowodowało spadek sygnału $\Delta F/F$ (patrz Rycina 14A i 4B - kolorowe linie w zaciemnionym obszarze). Gdy prezentowany był pusty ekran, sygnał $\Delta F/F$ pozostawał niemal stabilny (patrz Rycina 14A i B - czarna linia). Warto zauważyć, że sinusoidalne paski o orientacji kardynalnej generowały sygnały z oscylacyjnymi składowymi, które odpowiadały mierzonej częstotliwości PLC. Jednak ten składnik był szcążkowy i nieistotny dla ukośnych orientacji ruchomych siatek (wyniki te opisano bardziej szczegółowo w sekcjach 9.1.3, 9.1.4).

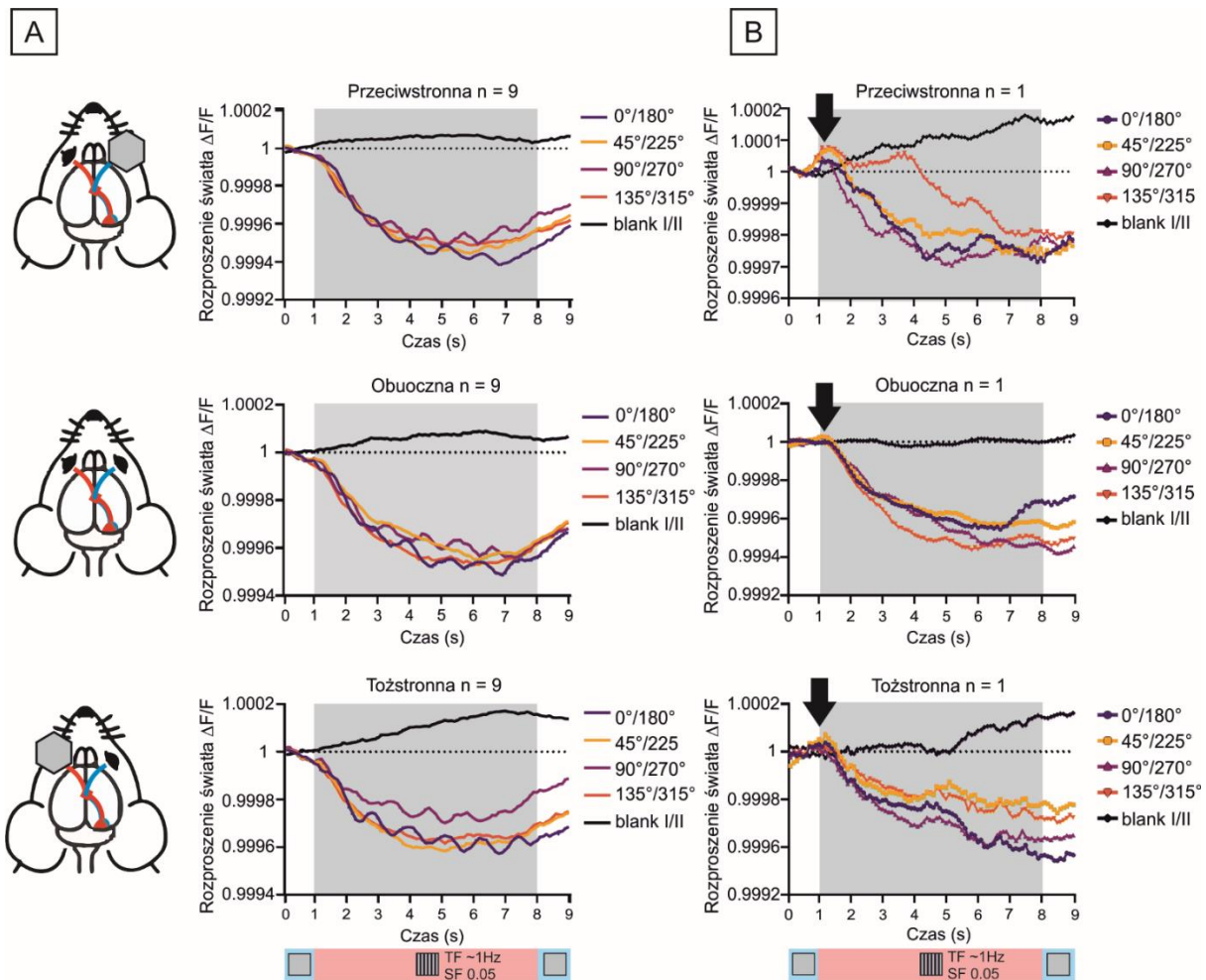
Test Kruskala-Wallisa z testem *post-hoc* Bonferroniego ujawnił znaczące różnice ($p^{**} < 0,001$) w amplitudach $\Delta F/F$ we wszystkich czterech orientacjach ruchu w zależności od rodzaju bodźca wzrokowego (prezentowanego obuocznie lub jednoocznie, tożstronnie lub przeciwstronnie do prawej V1). Przeciwstronna stymulacja wzrokowa wywołała najsilniejsze zmiany rozproszenia światła ($M = 0.9991$, $SD = 0.000399$, $\Delta F/F_{MAX} = 0.9988$) w porównaniu zarówno do prób obuocznych ($M = 0.9993$, $SD = 0.000337$, $\Delta F/F_{MAX} = 0.9990$), jak i tożstronnych ($M = 0.9994$, $SD = 0.000263$, $\Delta F/F_{MAX} = 0.9992$) (patrz Rycina 15A).

Dalsza analiza ujawniła również, że średnie wartości zmian rozproszenia światła (uśrednione w zakresie czasu 2-9 sek.) dla bodźców wzrokowych wszystkich orientacji różniły się istotnie w zależności od zastosowanego wejścia ocznego ($p^* = 0.01$, $F(140, 426) = 1.37$, test dwuczynnikowej ANOVA, test *post-hoc* Bonferroniego). W szczególności, przeciwstronna stymulacja wzrokowa różniła się znacząco zarówno od stymulacji obuocznej ($p^{**} = 0,001$; $df = 283,0$; $t = 28,29$, *post-hoc* Bonferroni test), jak i tożstronnej ($p^{**} = 0,001$; $df = 283,0$; $t = 52,98$, *post-hoc* Bonferroni test). Co więcej, stymulacja obuoczna różniła się od stymulacji tożstronnej ($p = 0,001$; $df = 283,0$; $t = 19,83$, test *post-hoc* Bonferroniego) (patrz Rycina 15B i Tabela 4).

Aby zbadać różnice w dynamice aktywacji wywołanej przez bodźce wzrokowe prezentowane dla każdego rodzaju stymulacji, niezależnie od orientacji bodźca, przeanalizowano przebiegi czasowe sygnału optycznego (patrz Rycina 15C). Po zmierzeniu różnic w kolejnych punktach czasowych po rozpoczęciu stymulacji stwierdzono pierwsze znaczące odchylenie sygnału optycznego zarejestrowanego dla tożstronnych i przeciwstronnych wejść ocznych w 2.4 sekundy ($p^* < 0.01$, test *post-hoc* Bonferroniego; oznaczone kropkowaną pionową linią oznaczoną CI - Rycina 15C). Drugie znaczące odchylenie między śladami uzyskanymi dla przeciwstronnych i obuocznych stymulacji ocznych wystąpiło 3 sekundy po rozpoczęciu stymulacji ($p^* < 0.01$, *post-hoc* Bonferroni test; oznaczone przerywaną linią oznaczoną CB - Rycina 15C). Wreszcie, trzecie znaczące odchylenie między sygnałami optycznymi między wejściem obuocznym i tożstronnym zaobserwowano po 4.5 sekundy po stymulacji ($p^* < 0.05$, test *post-hoc* Bonferroniego; oznaczone linią przerywaną oznaczoną BI - Rycina 15C). Obserwacje te sugerują, że różne sygnały wejściowe aktywują różnej wielkości obszary kory wzrokowej, z największym efektem

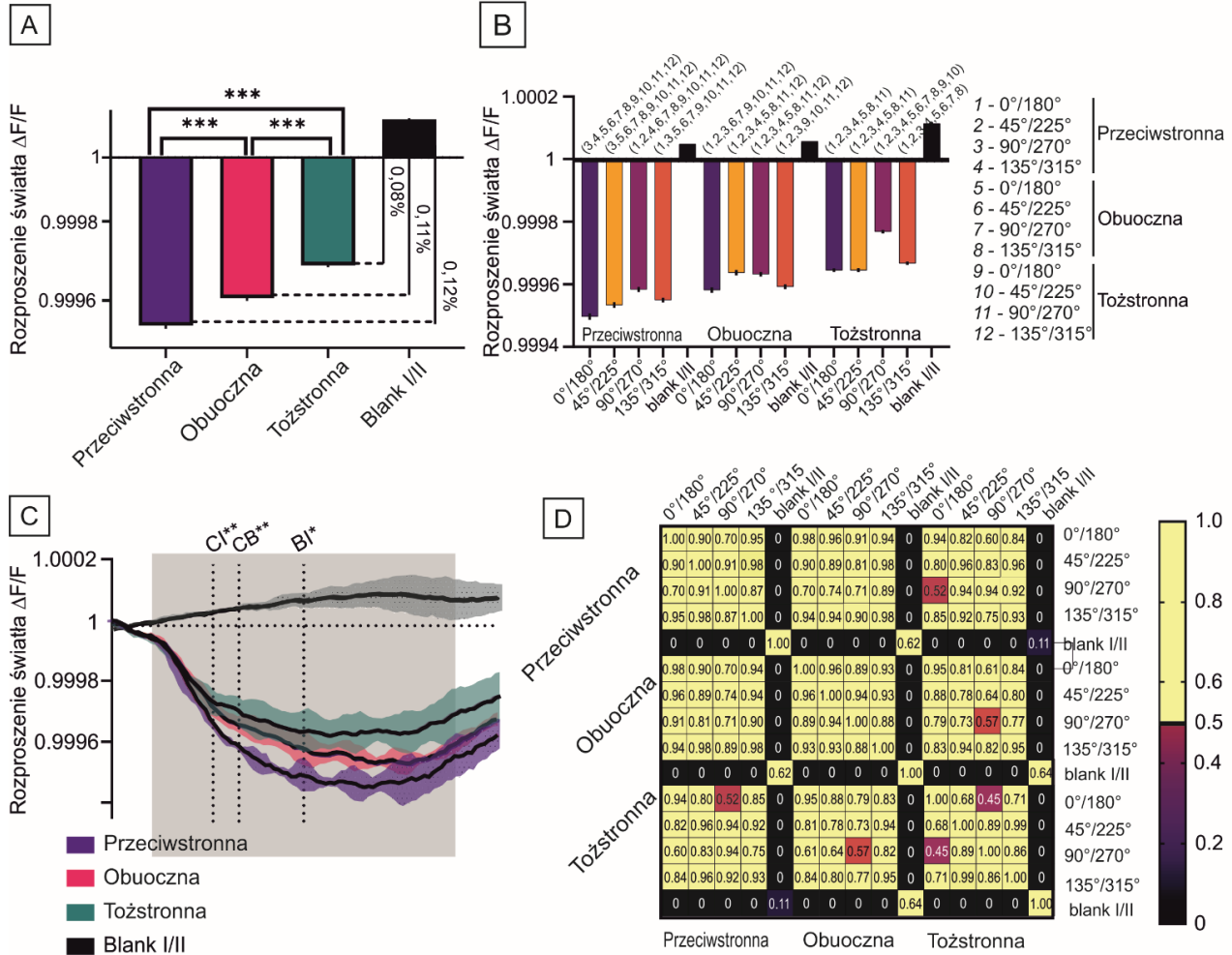
obserwowanym dla sygnału przeciwstronnego, a następnie sygnału obuocznego i najmniejszym efektem obserwowanym dla komórek pobudzonych ipsilateralnie.

Dodatkowo stwierdzono, że sygnały optyczne wywołane przez przeciwstronną, obuoczną i tożstronną stymulację wzrokową wykazywały wysokie podobieństwo, jak wskazuje analiza współczynnika korelacji Pearsona ($r \leq 0,95$) i różniły się znacznie od sygnału wywołanego przez pusty ekran ($r = 0$) (patrz Rycina 15D i Tabela 5).



Rycina 14 – Dynamika sygnałów optycznych ISOI wywołanych orientacyjnym bodźcem wzrokowym w grupie najwnej

- A) Uśrednione (liczba zwierząt $n = 9$; szczegóły dotyczące prezentacji bodźców wzrokowych znajdują się w rozdziale Metody) wartości zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) w odpowiedzi na bodźce orientacyjne i Blank I/II. Rejestracje z różnych stymulacji wzrokowych (przeciwstronnej, obuocznej i tożstronnej do prawej V1) są pokazane w kolejnych wierszach.
- B) Wartości zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) zarejestrowane po pojedynczej prezentacji bodźca wzrokowego u przykładowej myszy. Odwrócony początkowy *initial dip* jest zaznaczony czarną strzałką. Diagram poniżej przedstawia czas prezentacji bodźców na ekranie podczas 9 sekund stymulacji.

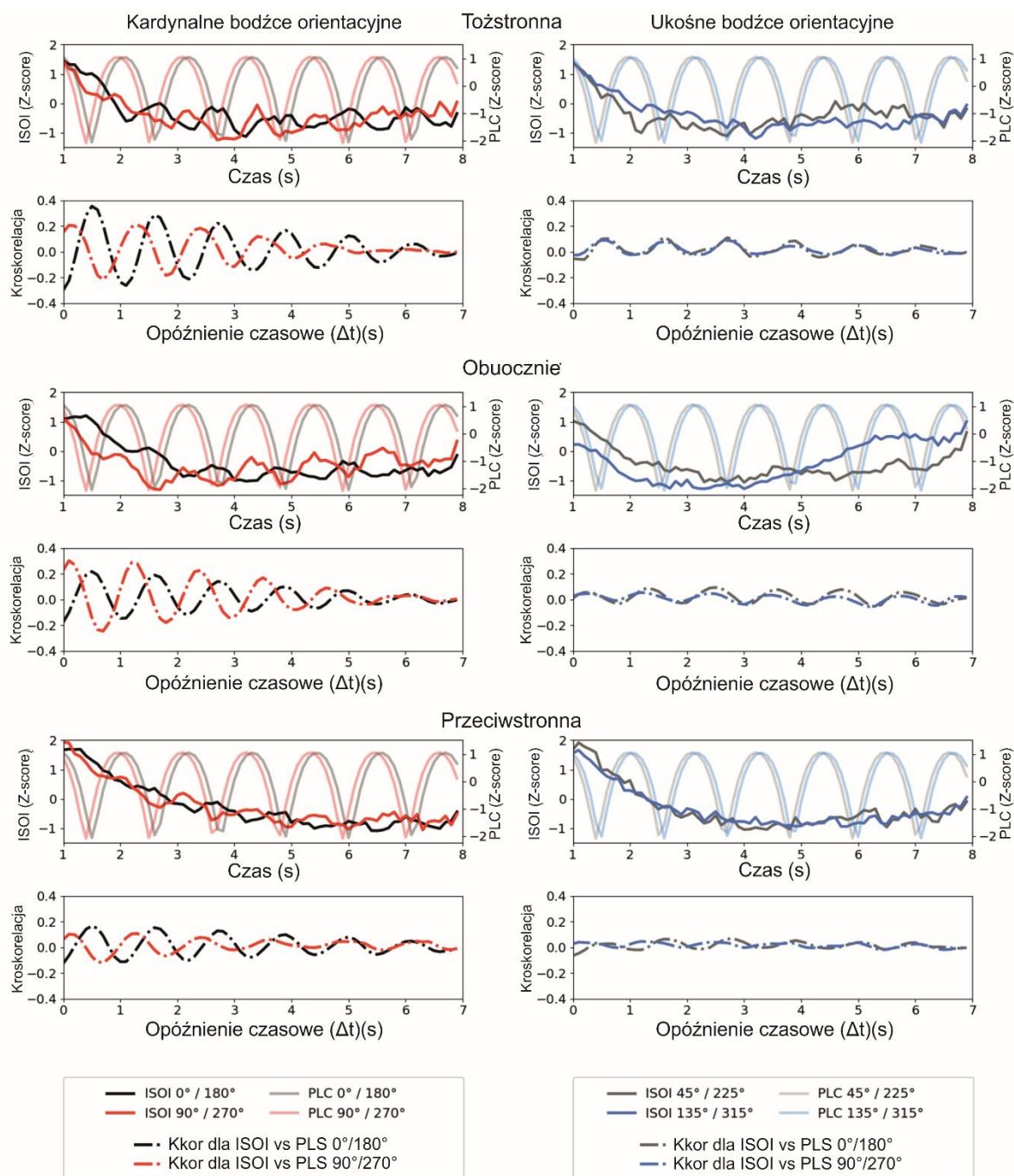


Rycina 15 - Analiza dynamiki zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) w odpowiedzi na orientacyjny bodziec wzrokowy w grupie naiwnej

- A) Uśrednione (liczba zwierząt $n = 9$) wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) dla 2-9 sekund rejestracji sygnału optycznego ISOI, dla różnych stymulacji wzrokowych; przeciwstronnej, obuocznej i tożstronnej, w porównaniu do wartości zmian rozproszenia światła podczas prezentacji bodźca Blank I/II (wartość $p^* < 0,01$, $df = 2$, test Kruskala-Wallisa, *post-hoc* test Bonferroniego). Wartości (%) wskazują porównanie zmiany rozproszenia światła jako odpowiedź na bodźce typu Blank I/II.
- B) Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) (2-9 sekund rejestracji; liczba zwierząt $n = 9$) dla sygnałów wywołanych bodźcami orientacyjnymi dla kolejnej stymulacji wzrokowej (wartość $p^{***} = 0,0004$, $F(140, 486) = 1,54$, test dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA), test *post-hoc* Bonferroniego) (Tabela 4). Słupki błędów wskazują SEM.
- C) Wartości zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) dla stymulacji wzrokowej podczas 9-sekundowej rejestracji z punktami czasowymi wskazującymi początek istotnych różnic (wartość $p^{***} < 0,0001$, $F(118, 360) = 5,988$, test dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA), test *post-hoc* Bonferroniego) między sygnałami zarejestrowanymi podczas stymulacji przez różne stymulacje wzrokowe. CI - przeciwstronne vs tożstronne; CB - przeciwstronne vs obuoczne; BI - obuoczne vs tożstronne.
- D) Macierz korelacji sygnałów dla bodźców orientacyjnych bodźca Blank I/II, w skali współczynnika korelacji Pearsona od 0 (brak liniowej korelacji) do 1 (pełna dodatnia liniowa korelacja).

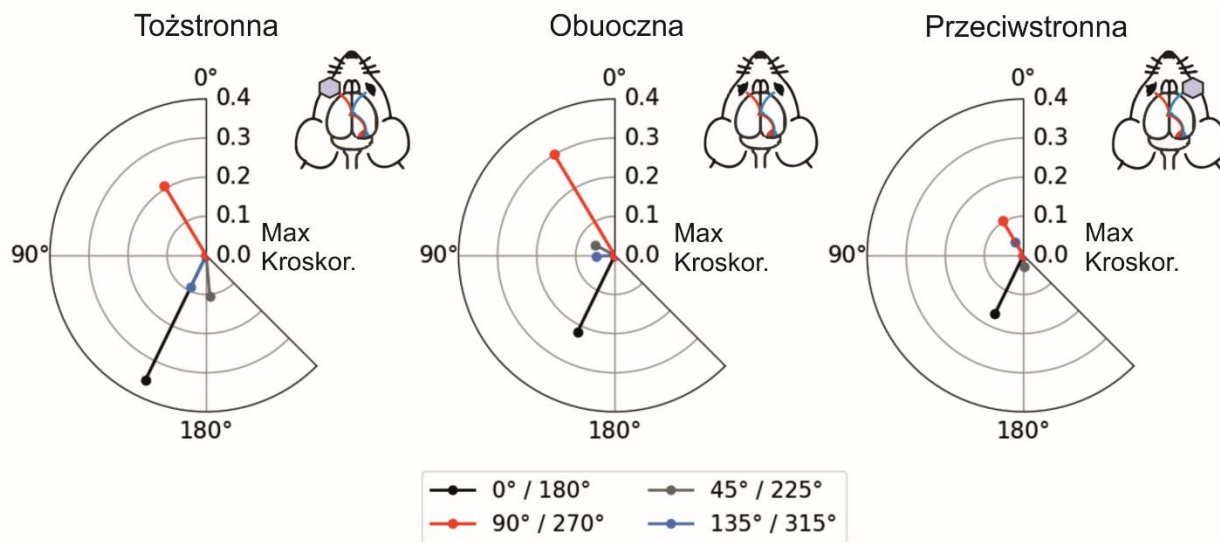
9.1.3 Korelacja między punktową zmianą luminancji paski a przebiegiem czasowym zmiany rozproszenia światła pod wpływem bodźca

Przebiegi czasowe PLC zarejestrowane dla wzrokowych bodźców orientacyjnych poruszających się we wszystkich orientacjach charakteryzowały się podobną składową oscylacyjną 0,8571 Hz. Analiza korelacji krzyżowej między PLC a przebiegami czasowymi zmian rozproszenia światła wywołanych bodźcem ($\Delta F/F$) - sygnału optycznego ujawniła, że orientacje kardynalne powodowały najsilniejsze współwystępowanie tego składnika oscylacyjnego, podczas gdy był on nieistotny dla orientacji ukośnych (patrz Rycina 16 i Rycina 17). Sygnał optyczny ISOI porównano również z odpowiednimi przebiegami czasowymi PLC, a także z korelacją krzyżową między sygnałami dla wybranych orientacji bodźca i wybranej stymulacji wzrokowej (patrz Rycina 16). Najsilniejszą korelację krzyżową między tymi dwoma sygnałami zaobserwowano dla stymulacji tożstronnych w orientacjach kardynalnych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$, $R_{MAX}(\text{PLC}, \Delta F/F) = 0,356$, $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$, $R_{MAX}(\text{PLC}, \Delta F/F) = 0,207$), i dalej, dla obuocznych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$, $R_{MAX}(\text{PLC}, \Delta F/F) = 0,219$, $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$, $R_{MAX}(\text{PLC}, \Delta F/F) = 0,303$) i przeciwstronnych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$, $R_{MAX}(\text{PLC}, \Delta F/F) = 0,167$, $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$, $R_{MAX}(\text{PLC}, \Delta F/F) = 0,103$) stymulacji wzrokowych, odpowiednio. Co ciekawe, przebieg czasowy $\Delta F/F$ dla poziomo zorientowanego bodźca wzrokowego ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$) był przesunięty w fazie względem odpowiednich PLC o 0,5 s (154°), a dla orientacji pionowych ($90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$) o 0,1 s (31°) niezależnie od wyboru stymulacji ocznej (patrz Rycina 16 dla korelacji krzyżowych między przebiegami czasowymi PLC i ISOI; patrz Rycina 17 dla wizualizacji maksymalnych korelacji krzyżowych i obliczonych przesunięć fazowych między sygnałami; patrz Tabela 6 dla bardziej szczegółowych danych liczbowych).



Rycina 16 - Zmiany punktowej luminancji i związek z zmianą sygnału optycznego pod wpływem bodźca orientacyjnego przy użyciu korelacji krzyżowych w grupie naiwnej.

Korelacje krzyżowe między zmianą punktowej luminancji (PLC) a przebiegami czasowymi sygnału optycznego ISOI zostały obliczone i zwizualizowane dla bodźców orientacyjnych kardynalnych (lewa kolumna; paski 0°↓/180°↑ i 90°→/270°←) oraz ukośnych (prawa kolumna; paski 45°↘/225°↖ i 135°↙/315°↗) i dla stymulacji wzrokowej tożstronnej, obuocznej i przeciwstronnej. Przebiegi czasowe sygnału optycznego ISOI zostały uśrednione dla wszystkich zwierząt (n = 9).



Rycina 17 - Korelacja krzyżowa (Kroskor.) i przesunięcia fazowe między zmianami punktowej luminancji (PLC) orientacyjnego bodźca wzrokowego a przebiegiem czasowym zmiany rozproszenia światła sygnału optycznego ISOI wywołanej bodźcem.

Przesunięcia fazowe zostały obliczone (i uśrednione dla zwierząt, rodzaju stymulacji wzrokowej oraz orientacji bodźca wzrokowego) dla 7 sekund przebiegów czasowych PLC i $\Delta F/F$ dla orientacji kardynalnych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$ i $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$) oraz ukośnych ($45^\circ \searrow / 225^\circ \nearrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \searrow$) orientacyjnych bodźców wzrokowych dla stymulacji wzrokowych tj. tożstronnych, obuocznych i przeciwstronnych. Oś radialna przedstawia wartości obliczonej korelacji krzyżowej (Kroskor.) między PLC a przebiegami czasowymi $\Delta F/F$ (wartości między 0,0 a 0,4, wskazana jest maksymalna wartość). Im wyższa wartość korelacji krzyżowej, tym wyższy poziom współwystępowania oscylacyjnego komponentu PLC (0,8571 Hz) w przebiegu czasowym $\Delta F/F$. Oś kątowna przedstawia wartości obliczonego przesunięcia fazowego między PLC a przebiegami czasowymi $\Delta F/F$ (między 0° a 360°). Wyższa wartość przesunięcia fazowego charakteryzuje większe przesunięcie między przebiegiem czasowym $\Delta F/F$ a sygnałem PLC - przesunięcie fazowe o 180° odpowiada 0,8571 Hz i 0,5833sek., ponieważ cały okres trwa 1,1667sek..

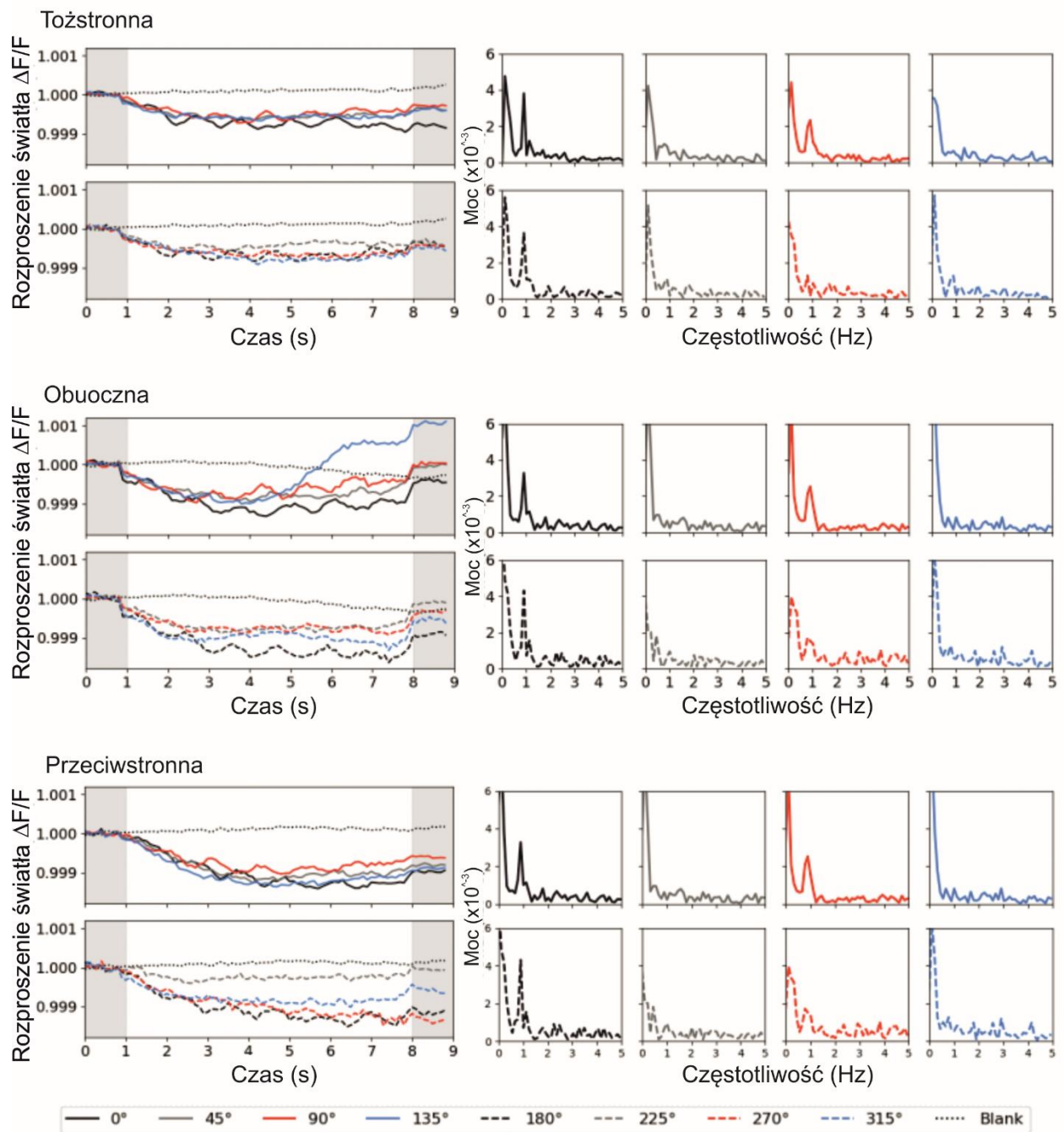
9.1.4 Charakterystyka oscylacyjnych zmian rozproszenia światła podczas stymulacji wzrokowej siatkami o różnych orientacjach

Korelacje krzyżowe i przesunięcia fazowe między PLC a przebiegami czasowymi zmian rozproszenia światła wywołanych bodźcem ($\Delta F/F$) wskazywały na związek między stymulacją wzrokową przez ruchomą siatkę a odpowiedzią korową. Następnie obliczono widma przebiegów czasowych $\Delta F/F$ dla każdego rodzaju stymulacji wzrokowej każdej orientacji bodźca, biorąc pod uwagę dane od myszy stymulowanych bodźcami orientacyjnymi, które były poruszane tylko w jednym kierunku. Widma są tutaj zdefiniowane jako DFT

przebiegów czasowych $\Delta F/F$. Przebiegi czasowe $\Delta F/F$ miały ten sam główny składnik oscylacyjny co PLC, tj. 0,8571 Hz (patrz Rycina 18). Co ciekawe, jak początkowo sugerowały wyniki korelacji krzyżowej i przesunięcia fazowego, najwyższe wartości szczytowe przy tej częstotliwości zaobserwowano dla bodźców, które były przemieszczane wzdłuż orientacji kardynalnych (wyższe dla orientacji poziomej w porównaniu do pionowej), podczas gdy dla orientacji ukośnych składnik oscylacyjny był znacznie mniej wyraźny. Dodatkowo, w przeciwieństwie do wyników korelacji krzyżowej i przesunięcia fazowego, moc komponentów oscylacyjnych była najwyższa dla obuocznych i niższa odpowiednio dla tożstronnych i przeciwstronnych stymulacji wzrokowych.

Przeprowadzono analizę statystyczną w celu sprawdzenia, czy składowe oscylacyjne przebiegów czasowych $\Delta F/F$ wynikające ze stymulacji wzrokowej przez orientacyjne bodźca wzrokowe różnią się od bodźca Blank I/II (patrz Tabela 6). Najwyższe obliczone różnice zaobserwowano dla bodźców poruszających się wzdłuż orientacji kardynalnych (poziomej, a następnie pionowej), a po raz kolejny różnice dla orientacji ukośnych były znacznie niższe. Jednak nawet najwyższa moc składowej oscylacyjnej zaobserwowana dla stymulacji obuocznej nie różniła się znacząco od mocy wywołanej pojawieniem się bodźca Blank I/II. Mogło to wynikać ze stosunkowo małej liczebności próby, która była niższa dla bodźców prezentowanych obuocznie niż dla innych stymulacji wzrokowych, a także z dużej zmienności przebiegów czasowych ISOI i ich amplitud u różnych zwierząt.

W szczególności, jednoczynnikowa ANOVA przeprowadzona dla zmiennej zależnej mocy i stałych czynników stymulacji wzrokowej i orientacji czarno-białych pasków ujawniła znaczący wpływ orientacji bodźców wzrokowych ($F(8, 115) = 11,22$, wartość $p^{**} < 0,001$, $\eta^2 = 0,407$).



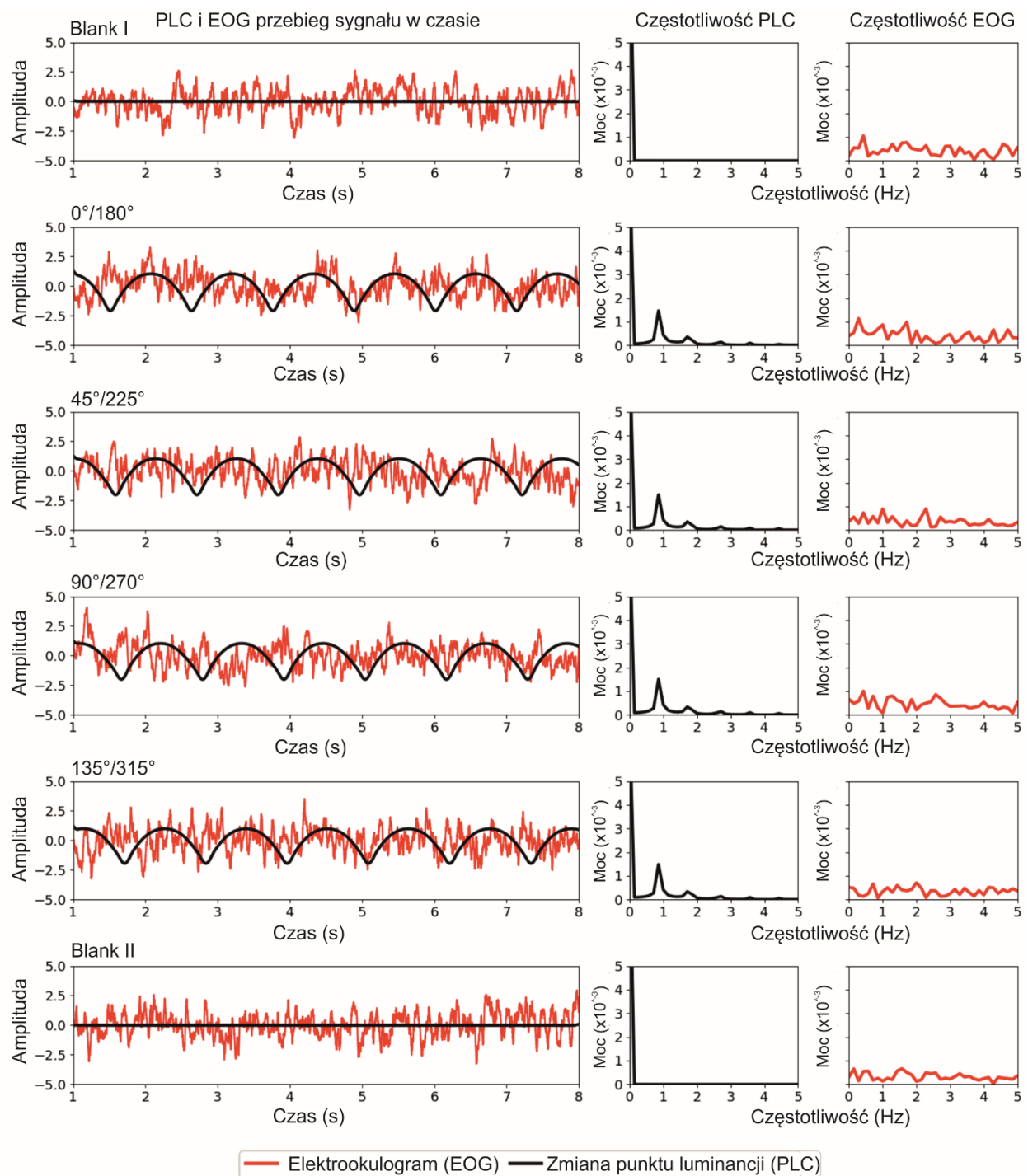
Rycina 18 - Przebiegi czasowe zmian rozproszenia światła wywołane orientacyjnymi bodźcami wzrokowymi oraz ich widma częstotliwościowe indukowane przez stymulację przeciwstronną, tożstronna i obuoczną przez różne orientacje bodźców.

Zaprojektowany eksperyment zakładał prezentację na całym ekranie pasków o charakterze sinusoidalnym poruszających się wzdłuż czterech określonych orientacji, każda z dwoma wzajemnymi kierunkami (0° i 180° , 45° i 225° , 90° i 270° , 135° i 315°) ze stałą prędkością ruchu (0,8571 Hz; mierzone za pomocą

fotodiody). Bodźce te były prezentowane za pośrednictwem trzech określonych typów stymulacji wzrokowej (tożstronnej, przeciwstronnej i obuocznej). Każda rejestracja trwała 9 sekund, podczas gdy każda prezentacja bodźca trwała 7 sekund i była poprzedzona i następowała po niej 1-sekundowa prezentacja jednorodnego szarego tła (miejsce oznaczone szarymi obszarami na wykresach w pierwszej kolumnie). Aktywność korowa została również zarejestrowana podczas 7-sekundowej prezentacji jednorodnego szarego ekranu (Blank I/II). Odpowiedź sygnału optycznego w postaci przebiegów czasowych zmian rozproszenia światła wywołanych bodźcem ($\Delta F/F$) dla określonego typu stymulacji wzrokowej i orientacji bodźca są przedstawione po lewej stronie rysunku. Indywidualne widma każdego przebiegu czasowego zostały obliczone przy użyciu Dyskretnej Transformaty Fouriera (DFT) i przedstawione po prawej stronie rysunku w zakresie częstotliwości 0,1-5,0 Hz oraz mocy 0-6 ($\times 10^{-3}$).

9.1.5 Rejestracja sygnału EOG podczas prezentacji bodźców wzrokowych

Biorąc pod uwagę ruchy gałek ocznych jako możliwe źródło obserwowanych oscylacji w sygnale ISOI, zarejestrowano sygnał EOG podczas prezentacji bodźców wzrokowych dla jednej myszy (patrz Rycina 19). Nie zaobserwowano żadnego związku między sygnałami EOG i PLC. Przebieg czasowy sygnału EOG niezależnie od warunków eksperymentalnych (Blank I/II lub prezentacja bodźców orientacyjnych, tj. $0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$, $45^\circ \searrow / 225^\circ \swarrow$, $90^\circ \rightarrow / 270^\circ \leftarrow$ i $135^\circ \nearrow / 315^\circ \nwarrow$) był losowy bez widocznego związku ze stymulacją wzrokową. Podobnie rozkłady częstotliwości były losowe i nie wykazywały składowej 0.8571 Hz częstotliwości PLC, która jest widoczna w sygnałach ISOI, które zostały zarejestrowane podczas prezentacji bodźców kardynalnych.



Rycina 19 - Przebiegi czasowe i rozkłady częstotliwości sygnałów elektrookulograficznych (EOG) i zmian punktowej luminancji (PLC).

Rysunek przedstawia podsumowanie przebiegów czasowych (pierwsza kolumna) oraz rozkładów częstotliwości (druga i trzecia kolumna) dla sygnałów EOG (czerwona linia) i PLC (czarna linia) zarejestrowanych w sześciu warunkach eksperymentalnych: Blank I, $0^\circ/180^\circ$, $45^\circ/225^\circ$, $90^\circ/270^\circ$, $135^\circ/315^\circ$ oraz Blank II. Rejestracje sygnału EOG pochodziły od pojedynczej myszy, podczas gdy rejestracje sygnału PLC pochodziły z fotodiody umieszczonej na środku ekranu.

Podsumowując, wyniki wskazują, że metoda ISOI umożliwia wizualizację obszarów kory aktywowanych przez paski o określonej orientacji oraz czasowe zmiany rozproszenia światła podczas stymulacji wzrokowej. Potwierdziły one, że ISOI jest niezawodną techniką obrazowania aktywności dużych populacji neuronów w korze wzrokowej myszy.

Dodatkowo, wyniki pokazały, że stymulacja oka przeciwstronnego do kory aktywowała większy obszar kory V1 niż stymulacja tożstronna i powodowała wyższe amplitudy odpowiedzi sygnałów rozproszenia światła. Poziome bodźce wzrokowe w orientacji pionowej wywoływały najbardziej znaczące zmiany w rozproszeniu światła, gdy były prezentowane do przeciwległej kory i obuocznie, przewyższając stymulacje pionowymi lub ukośnymi bodźcami wzrokowymi. Obserwacje te sugerują dedykowane mechanizmy integracji dla połączonych sygnałów wejściowych z obu oczu.

Analiza związku między punktową zmianą luminancji (PLC) bodźców wzrokowych a przebiegami czasowymi ISOI w różnych orientacjach bodźca i stymulacji ocznej wskazuje na wyższe wartości korelacji krzyżowej dla orientacji kardynalnych i stymulacji przez oko tożstronnej do V1. Wyniki te sugerują specyficzną aktywację różnych zespołów neuronalnych w pierwotnej korze wzrokowej myszy przez bodźce wzrokowe o odpowiedniej orientacji.

9.2 WPLYW RÓŻNYCH STRATEGII TRENINGU WZROKOWEGO NA PLASTYCZNOŚĆ PIERWSZORZĘDOWEJ KORY WZROKOWEJ

Drugim etapem badań było ustalenie, czy tylko warunkowanie (CS+UCS) wpływa istotnie na zmiany w globalnej aktywności w pierwszorzędowej korze wzrokowej V1 rejestrowane metodą spektrometrii optycznej ISOI. Rejestracje ISOI wykonywano po przeprowadzonym 7-dniowym warunkowaniu. Wyniki spektrografii optycznej ISOI miały dwójaki charakter: zmian siły sygnału optycznego w czasie oraz wielkości przestrzennych map sygnału optycznego.

9.2.1 Zmiany siły sygnałów optycznych w czasie

9.2.1.1 Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie

Scharakteryzowano zmianę siły sygnałów optycznych dla każdej z grup: CS+UCS, grupie CS i PSEUDO oraz kontrolnej, dla kolejnych stymulacji wzrokowych: jednoocznie, przez oko lewe lub prawe i obuocznie (patrz Rycina 22). Z racji charakterystyki rejestracji sygnałów optycznych, oddających siłę rozproszenia światła w aktywowanej tkance, wyniki trzeba interpretować w następujący sposób: im mniejsza wartość rozproszenia

światła tym silniejsza aktywacja tkanki. Wyniki średniej wartości sygnału optycznego (rozproszenia światła) oraz minima i maksima zarejestrowanego sygnału przedstawiono w tabeli: Tabela 8.

A - Stymulacja przez oko lewe

Przeanalizowano dane pod kątem występowania różnic w sile sygnału optycznego w czasie rejestrowanych z prawej V1 dla kolejnych grup po treningu i grupy kontrolnej, podczas stymulacji wzrokowej przez oko lewe. Przeanalizowano, czy grupy różnią się między sobą, a wyniki wykazały, że grupa kontrolna i grupy treningowe istotnie różnią się od siebie ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa) (patrz Rycina 20, panel po lewej).

Z powodu charakterystyki danych do testowania *post-hoc* zdecydowano się wybrać test dwuetapowej liniowej procedury współczynnika fałszywych odkryć (ang. *false discovery rate*, FDR) (Benjamini & Yekutieli, 2001), dalej w tekście jako test dwuetapowy BKY FDR. Test *post-hoc* wykazały, że od grupy kontrolnej grupa CS+UCS różniła się istotnie dla sygnałów optycznych z prawej V1 ($q^{***}=0.0001$; $p^{***}<0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR). Grupa kontrolna różniła się również od grupy CS ($q^{***}<0.0001$; $p^{***}<0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR) i od PSEUDO ($q^{***}<0.0001$; $p^{***}<0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR). Od grupy warunkowanej CS+UCS, grupa CS i PSEUDO różniły się istotnie w sile sygnału optycznego z prawej V1 ($q^{***}<0.0001$; $p^{***}<0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR). Grupa CS od grupy PSEUDO różniła się istotnie w sile sygnału optycznego z prawej V1 ($q^*=0.0107$; $p^*=0.0102$, test dwuetapowy BKY FDR). Do analiz nie włączono wyników zarejestrowanych z kory tożstronnej (lewa V1) do oka stymulowanego.

B - Stymulacja obuoczna

Przeanalizowano dane pod kątem występowania różnic w sile sygnału optycznego w czasie dla kolejnych grup po treningu i grupy kontrolnej, podczas stymulacji wzrokowej obuocznej. Analiza statystyczna wykazała, że grupy istotnie różnią się od siebie ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa) (patrz Rycina 20, panel środkowy).

Następnie wykonano testy *post-hoc*, w celu sprawdzenia, czy siła sygnału optycznego różni się pomiędzy korą prawą i lewą V1 u każdej z grup. Wyniki wykazały, grupa CS+UCS wykazała różnice w sile sygnałów optycznych pomiędzy korą lewą a prawą V1 ($q^{**}=0.0084$; $p=0.0503$, test dwuetapowy BKY FDR). Również grupa CS wykazała różnice w sile sygnału optycznego pomiędzy korą lewą a prawą V1 ($q^{**}=0.0026$; $p^*=0.0146$, test dwuetapowy BKY FDR). Natomiast grupa kontrolna oraz PSEUDO nie charakteryzowały się istotnie różną siłą sygnału optycznego z kory prawej i lewej V1 (odpowiednio: $q=0.1215$; $p=0.8100$, $q=0.0754$; $p=0.4847$, test dwuetapowy BKY FDR).

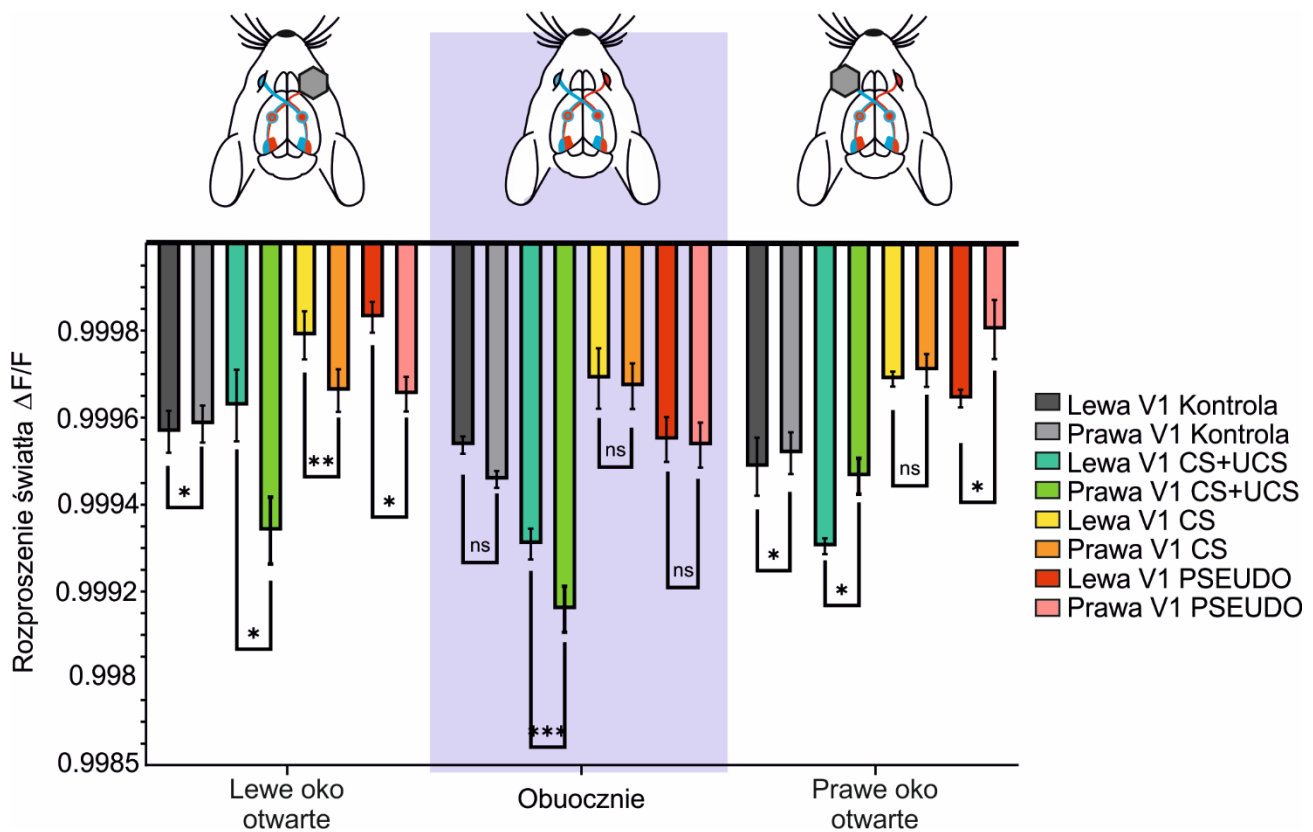
Sprawdzono, jak rozkładają się różnice statystyczne dla siły sygnałów optycznych prawej i lewej V1 pomiędzy kolejnymi grupami. Wyniki wykazały, że dla sygnałów optycznych zebranych z kory lewej i prawej V1, grupa CS+UCS i eksponowana tylko na bodziec wzrokowy CS i PSEUDO różniły się istotnie od grupy kontrolnej ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, dla wszystkich porównań, test dwuetapowy BKY FDR). Grupa CS+UCS istotnie różniła się od grupy CS i od grupy PSEUDO siłą sygnałów optycznych z lewej V1 ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, dla wszystkich porównań, test dwuetapowy BKY FDR) jak i prawej V1 ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, dla wszystkich porównań, test dwuetapowy BKY FDR). Grupa eksponowana CS od grupy PSEUDO różniła się istotnie w sile sygnałów optycznych zarejestrowanych z kory lewej V1 ($q^{**} = 0.0091$; $p = 0.0562$) i prawej V1 ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR).

C - Stymulacja przez oko prawe

Przeanalizowano dane pod kątem występowania różnic w sile sygnału optycznego w czasie rejestrowanych z lewej V1 dla grup CS+UCS, CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej, podczas stymulacji wzrokowej przez oko prawe. Przeanalizowano, czy grupy różnią się między sobą, a wyniki wykazały, że grupy istotnie różnią się od siebie ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskala Wallisa) (patrz Rycina 20, panel po prawej).

Kolejne analizy *post-hoc* ujawniły, że od grupy kontrolnej grupa CS+UCS różniła się istotnie dla sygnałów optycznych rejestrowanych z lewej V1 ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR). Od grupy kontrolnej również różniła się grupa CS ($q^{***} < 0.0003$; $p^{***} = 0.0002$, test dwuetapowy BKY FDR) i PSEUDO ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR). Od grupy CS+UCS, grupa CS i PSEUDO różniły się istotnie w sile sygnału optycznego z prawej V1 ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, dla każdego z porównań, test dwuetapowy BKY FDR). Grupa CS od grupy PSEUDO również różniła się istotnie w sile sygnału optycznego z prawej V1 ($q^{***} < 0.0001$; $p^{***} < 0.0001$, test dwuetapowy BKY FDR). Do analiz nie włączono danych zarejestrowanych z kory tożstronnej do oka stymulowanego.

Wyniki uzyskane w tej części badania, wskazują na **wpływ treningu wzrokowego na zmiany w ogólnej aktywności kory wzrokowej prawej, jak i lewej kory V1. Grupa CS+UCS charakteryzowała się istotnie najsilniejszym sygnałem optycznym, w szczególności w korze prawej V1.** Mimo że podczas warunkowania bodziec podawany był tylko do lewego oka, po zakończeniu treningu najsilniejszy ogólny sygnał optyczny w grupie CS+UCS został zarejestrowany podczas stymulacji obuocznej.



Rycina 20- Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$)

zarejestrowane dla prawej i lewej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych, dla stymulacji (od lewej) jednoocznej przez oko lewe, obuocznej oraz jednoocznej przez oko prawe, dla kolejnych grup: kontrolnej, CS+UCS, CS oraz PSEUDO. Słupki błędów wskazują SEM sygnału optycznego (4-8 sek. rejestracji). Wyniki analizy opisowej znajdują się w tabeli: Tabela 9.

9.2.1.2 Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych

Kolejnym etapem było sprawdzenie czy sygnały optyczne dla kolejnych prezentowanych bodźców orientacyjnych różnią się od siebie u każdej z grup, ale też pomiędzy grupami eksperymentalnymi. Analizy dokonano na danych siły sygnału dla rejestracji jednoocznej, przez oko lewe (A), prawe (C) i obuocznie (B).

A - Stymulacja przez oko lewe

Analiza sygnału optycznego z prawej V1, wykazała, że sygnał istotnie różnił się dla wszystkich czterech orientacyjnych bodźców wzrokowych ($p^{***} < 0.0001$, test Friedmana, dla każdej grupy). Wyniki szczegółowych testów *post-hoc* (test dwuetapowej liniowej procedury *step-up* Benjaminiego, Kriegera i Yekutiela, False Discovery Rate, dalej test dwuetapowy BKY FDR), przedstawiono w tabeli: Tabela 10.

Następnym krokiem było wykonanie analizy międzygrupowej, w celu sprawdzenia czy poszczególne sygnały optyczne dla każdego bodźca orientacyjnego różnią się od siebie pomiędzy grupami treningowymi i kontrolą.

Wyniki wykazały, że sygnały optyczne dla każdej prezentowanej orientacji różnią się istotnie pomiędzy grupą kontrolną a grupami po treningu ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa). Szczegółowe wyniki testów *post-hoc* (test dwuetapowy BKY FDR), przedstawiono w tabeli: Tabela 11.

Podsumowując, w grupie CS+UCS najsilniejsze sygnały optyczne zarejestrowano dla bodźców wzrokowych o poziomej orientacji ruchu - $0^\circ\downarrow$ i ukośnej orientacji ruchu - $135^\circ\nearrow$, a dla stymulacji jednoocznej przez oko prawe najsilniejsze sygnały optyczne zarejestrowano dla bodźców wzrokowych o ukośnej orientacji $45^\circ\searrow$ i $135^\circ\nearrow$. Grupa CS charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o orientacji ukośnej ruchu - $45^\circ\searrow$, a grupa PSEUDO dla bodźców wzrokowych o orientacji ukośnej ruchu - $135^\circ\nearrow$.

B - Stymulacja obuoczna

Następnie dokonano sprawdzenia, czy i jakie różnice występują w sile sygnału optycznego dla kolejnych grup po treningu i grupie kontrolnej podczas stymulacji obuocznej. Analizę przeprowadzono dla prawej i lewej V1. Tak jak w poprzednim etapie, i tu sprawdzono, czy sygnały optyczne dla kolejnych prezentowanych bodźców orientacyjnych różnią się od siebie w każdej z grup, ale też pomiędzy grupami. Wyniki analiz dla każdej z grup wykazały, że siła sygnału dla każdego z prezentowanych bodźców różniły się istotnie między sobą ($p^{***}<0.0001$, test Friedmana, dla każdej grupy). Wyniki szczegółowych testów *post-hoc* (test dwuetapowy BKY FDR), przedstawiono w tabeli: Tabela 12.

Następnym krokiem było wykonanie analizy międzygrupowej, w celu sprawdzenia czy poszczególne sygnały optyczne dla każdego bodźca orientacyjnego różnią się pomiędzy grupami treningowymi i kontrolą. Wyniki wykazały, że sygnały optyczne dla każdej prezentowanej orientacji różnią się istotnie pomiędzy grupą kontrolną a grupami po treningu ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa). Szczegółowe wyniki testów *post-hoc* (test dwuetapowy BKY FDR), przedstawiono w tabeli: Tabela 13.

Podsumowując, wyniki stymulacji dla grupy warunkowanej CS+UCS, kora lewa V1 charakteryzowała się siłą sygnału dla każdego bodźca orientacyjnego słabszą od prawej V1 (stymulowanej podczas jednoocznego treningu). Najsilniejsze sygnały optyczne zarejestrowano dla bodźców wzrokowych o poziomej orientacji ruchu ($0^\circ\downarrow$) i ukośnej orientacji ruchu ($135^\circ\nearrow$), w obu korach V1. Grupa CS charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o orientacji ukośnej $45^\circ\searrow$ w obu korach V1, a grupa PSEUDO charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami dla bodźców wzrokowych o orientacji $0^\circ\downarrow$.

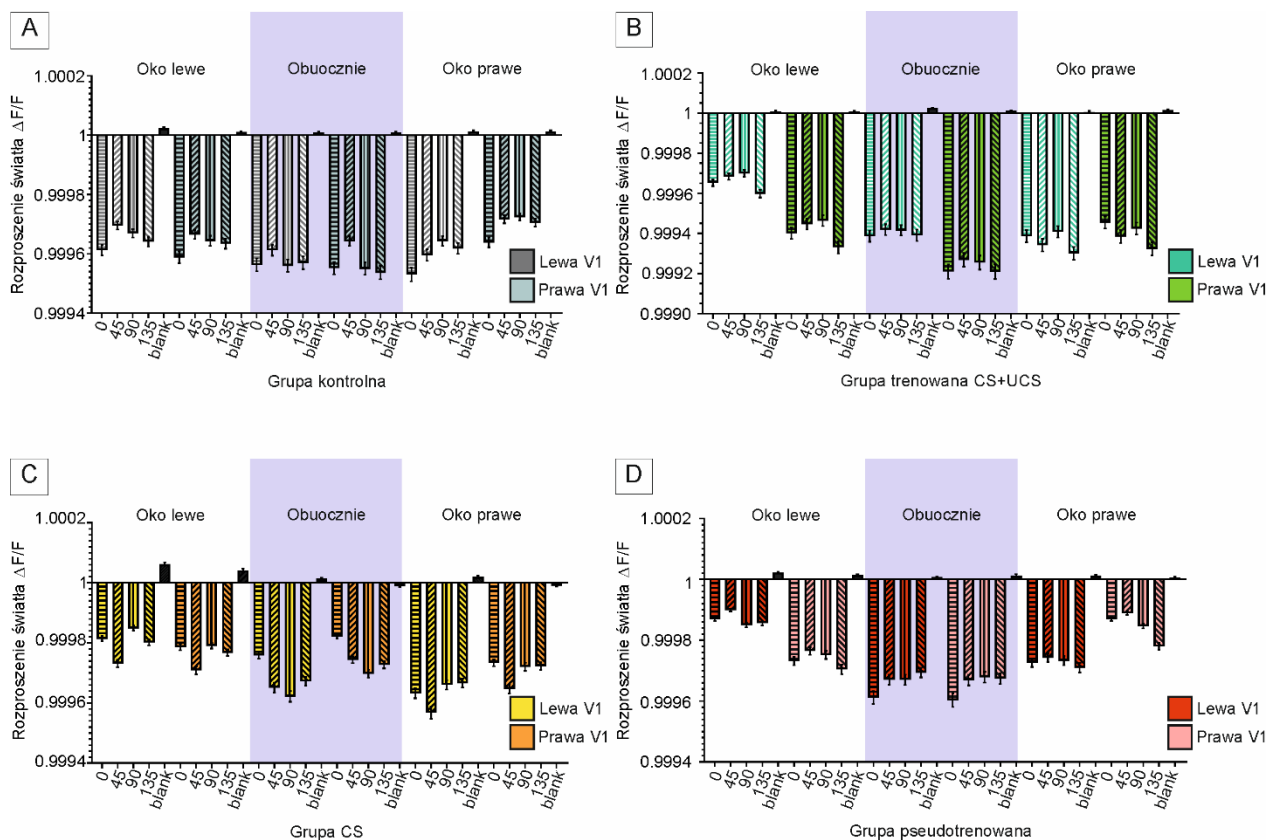
C - Stymulacja przez oko prawe

W kolejnym kroku przeprowadzono czy i jakie różnice występują w sile sygnału optycznego dla kolejnych grup po treningu i grupie kontrolnej podczas stymulacji przez oko prawe. Analizę przeprowadzono dla kory lewej V1. Tak jak w poprzednich etapach, i tu sprawdzono, czy sygnały optyczne dla kolejnych prezentowanych bodźców orientacyjnych różnią się od siebie u każdej z grup, ale też pomiędzy grupami, dla tych samych 4 bodźców orientacyjnych, czarno-białych pasków poruszających się w orientacji $0^\circ\downarrow$, $45^\circ\searrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nearrow$. I tutaj analizy dla każdej z grup wykazały, że siła sygnału dla każdego z prezentowanych bodźców różniły się istotnie między sobą ($p^{***}<0.0001$, test Friedmana, dla każdego porównania). Szczegółowe wyniki testów *post-hoc* (test dwuetapowy BKY FDR), przedstawiono w tabeli: Tabela 14.

Następnym krokiem było wykonanie analizy międzygrupowej, w celu sprawdzenia czy poszczególne sygnały optyczne dla każdego bodźca orientacyjnego różnią się od siebie pomiędzy grupami treningowymi i kontrolą. Wyniki wykazały, że sygnały optyczne dla każdej prezentowanej orientacji różnią się istotnie między sobą pomiędzy grupą kontrolną a grupami po treningu ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa) podczas prezentacji bodźców wzrokowych. Wyniki testów *post-hoc* (test dwuetapowy BKY FDR), przedstawiono w tabeli: Tabela 15.

Podsumowując wyniki tego etapu badań, stymulacji przez oko prawe, dla grupy warunkowanej CS+UCS najsilniejsze sygnały optyczne zarejestrowano dla bodźców wzrokowych o ukośnej orientacji $45^\circ\searrow$ i $135^\circ\nearrow$. Grupa CS charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o orientacji $45^\circ\searrow$, a PSEUDO dla bodźców wzrokowych o orientacji $135^\circ\nearrow$.

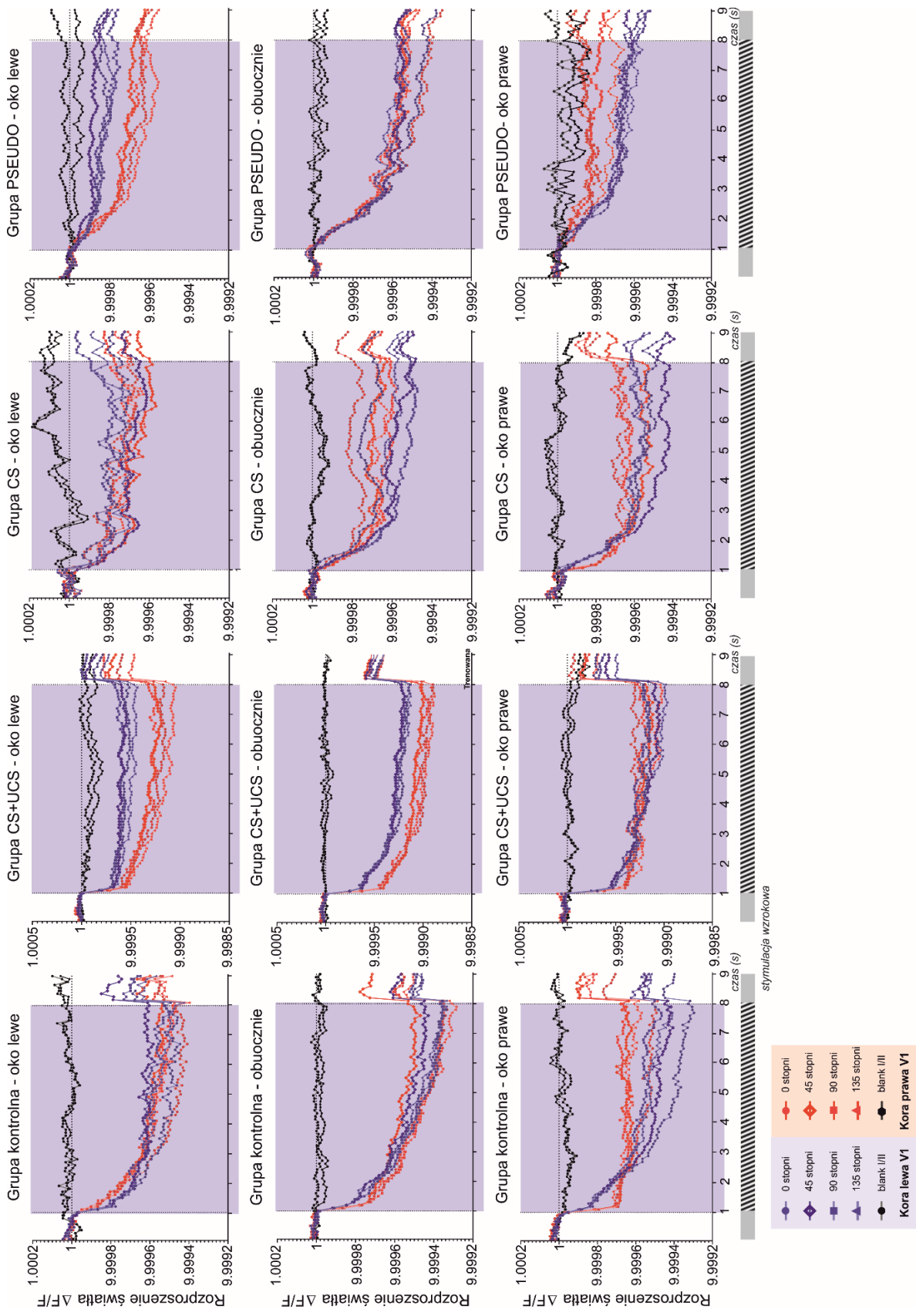
Podsumowując, wyniki sugerują, że 7-dniowe warunkowanie z bodźcem wzrokowym o orientacji ukośnej ruchu, skierowanym do oka lewego, nie wpłynęło wyróżniająco na preferencje bodźców o ukośnej orientacji w grupie warunkowanej CS+ UCS. Jednak u tej grupy zaobserwowano najsilniejszą aktywację kory dla każdego zaprezentowanego bodźca orientacyjnego (patrz Rycina 21B), w porównaniu do innych grup treningowych (patrz Rycina 21C, D) i grupy kontrolnej (patrz Rycina 21A). Grupa kontrolna charakteryzowała się najsilniejszym sygnałem dla bodźców o orientacji $0^\circ\downarrow$, a podczas stymulacji jednoocznej sygnały wzbudzone prezentacją bodźców ukośnych były zbliżone do wartości sygnału podczas prezentacji bodźców poziomych. Żadna z grup treningowych nie prezentowała podobnej charakterystyki dla siły sygnałów optycznych jaką zaobserwowano w grupie kontrolnej.



Rycina 21 - Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$)

zarejestrowane dla prawej i lewej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych, dla stymulacji (od lewej) jednoocznnej przez oko lewe, obuocznej oraz jednoocznnej przez oko prawe dla kolejnych grup: **(A)** Grupa kontrolna; **(B)** Grupa CS+UCS; **(C)** Grupa CS; **(D)** Grupa PSEUDO.

Słupki błędów wskazują SEM sygnału optycznego (4-8 sek. rejestracji). Wyniki analizy statystycznej w tabeli: Tabela 10 do Tabela 15.



Rycina 22 - Dynamika sygnałów optycznych ($\Delta F/F$) ISOI wywołanych bodźcami orientacyjnymi oraz Blank I/II dla kolejnych grup: kontrolna, CS+UCS, CS oraz PSEUDO, dla każdej stymulacji wzrokowej: przez oko lewe, obuocznie oraz przez oko prawe. Sygnały optyczne zarejestrowane z prawej (czerwona) i lewej (niebieska) V1.

9.2.2 Obszary aktywacji kory V1

Scharakteryzowano zmianę obszarów aktywacji dla każdej z grup po treningu oraz grupy kontrolnej, dla kolejnych stymulacji wzrokowych: jednoocznie, przez oko lewe lub prawe i obuocznie (patrz Rycina 23 i Rycina 24). Wyniki wielkości przestrzennych map sygnału optycznego, czyli obszarów aktywacji, wykazały, że grupa kontrolna charakteryzowała się największymi obszarami aktywacji w korze V1. W grupie CS stwierdzono wpływ na obszary aktywacji, które były mniejsze od obszarów w grupie kontrolnej, ale większe od obszarów aktywacji w grupie PSEUDO. **Grupa CS+UCS charakteryzowała się najmniejszymi obszarami aktywacji kory wzrokowej V1** w porównaniu do grupy kontrolnej, grupy CS i PSEUDO. Taki stosunek wielkości obszarów aktywacji dla kolejnych grup zaobserwowano podczas stymulacji jednoocznej przez oko lewe lub prawe oraz stymulacji obucznej. Wyniki statystyki opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 16 i Tabela 17.

Kolejnym etapem było sprawdzenie czy różnica wielkości obszarów aktywacji pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

9.2.2.1 Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywacji w korze V1

A - Stymulacja przez oko lewe

Przeanalizowano dane pod kątem sprawdzenia czy różnice są istotne w wielkościach obszarów aktywacji rejestrowanych z prawej V1, w grupach badanych, podczas stymulacji wzrokowej przez oko lewe. Analiza statystyczna wykazała, że grupa kontrolna i grupy treningowe istotnie różnią się od siebie ($F(3, 84) = 43.73$; $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA). Dalsze analizy *post-hoc* wykazały, że od grupy kontrolnej grupa CS+UCS różniła się istotnie w rozmiarach obszarów aktywacji kory prawej V1 ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Od grupy kontrolnej również istotnie różniła się grupa CS ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) oraz grupa PSEUDO ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

Od grupy CS+UCS, grupy CS oraz PSEUDO również się istotnie różniły (odpowiednio: $p^{***} = 0.0002$ i $p^* = 0.03$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Natomiast zauważono, że grupy CS i PSEUDO nie różniły się od siebie istotnie w wielkościach obszarów aktywacji prawej V1 ($p = 0.62$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) (patrz Rycina 23B - panel po lewej).

B - Stymulacja obuoczna

Przeanalizowano dane pod kątem sprawdzenia czy obszary aktywacji rejestrowane z prawej i lewej V1, dla wszystkich grup badanych, podczas stymulacji wzrokowej obuocznej, mają istotnie różną wielkość. Analiza danych wykazała, że grupy istotnie różnią się od siebie ($F(7, 160) = 29.95$; $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA).

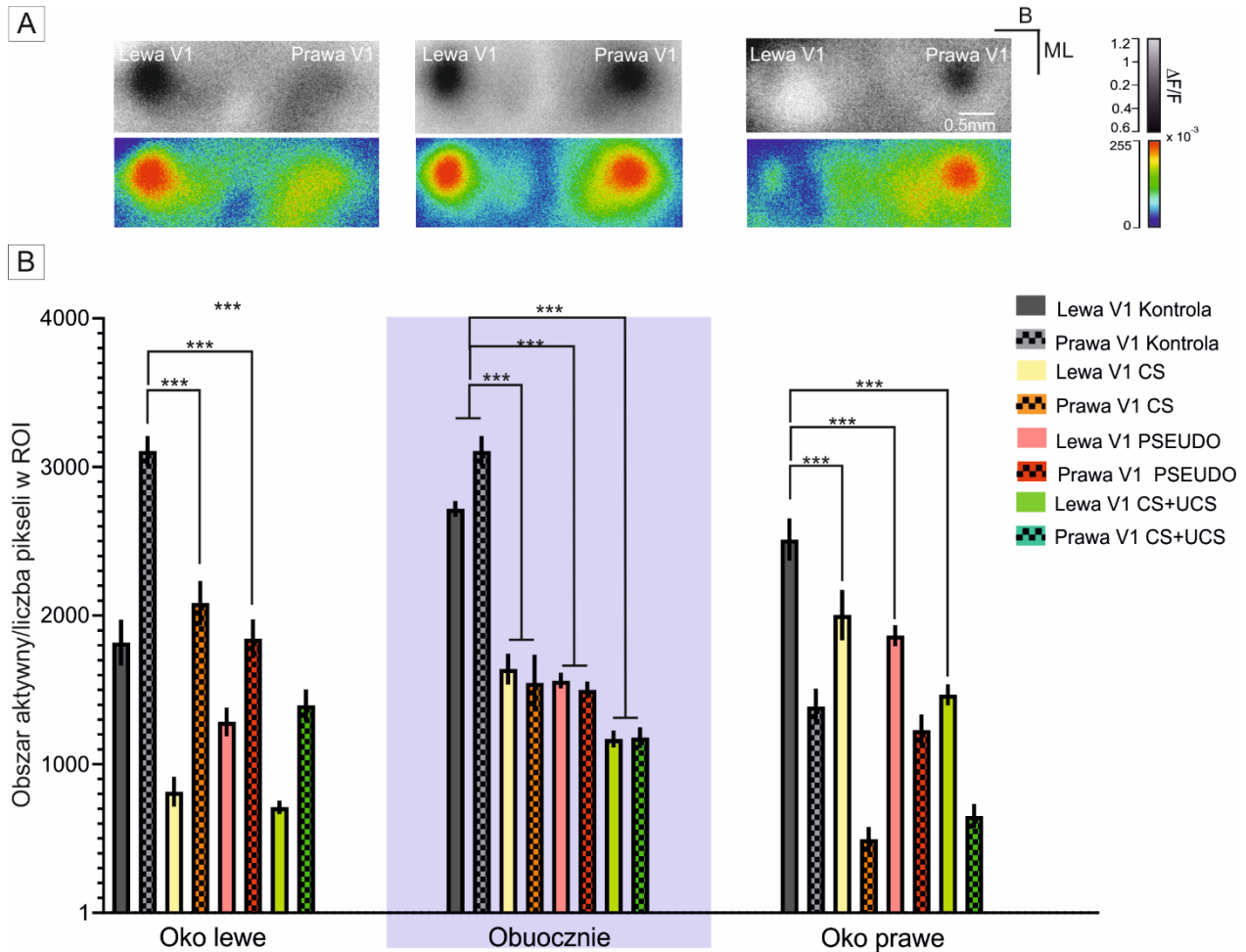
Dalsza analiza statystyczna *post-hoc* wykazała, że nie ma istotnych różnic pomiędzy wielkościami obszarów aktywacji kory lewej V1 i prawej V1 wewnątrz każdej grupy ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Natomiast analiza międzygrupowa wykazała, że wielkości obszarów aktywacji są istotnie różne pomiędzy grupami. Grupa CS+UCS miała obszar aktywny kory lewej V1 istotnie mniejszy się od obszarów aktywacji kory lewej V1 grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różnił się istotnie od grupy CS i PSEUDO, mimo widocznie mniejszego obszaru (odpowiednio: $p = 0.22$ i $p = 0.53$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Analiza różnic w wielkościach obszarów aktywacji kory prawej V1 rozkłada się podobnie – występują istotne różnice w wielkościach obszarów aktywacji pomiędzy grupa CS+UCS a obszarami aktywnymi kory prawej V1 grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różnił się od grupy CS i PSEUDO (odpowiednio: $p = 0.53$ i $p = 0.77$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa kontrolna różniła się w wielkościach obszarów aktywnych od wszystkich grup treningowych ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa CS od grupy PSEUDO nie różniła się istotnie w wielkościach obszarów aktywacji lewej i prawej V1 ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) (patrz Rycina 23B - panel środkowy).

C - Stymulacja przez oko prawe

Przeanalizowano dane pod kątem występowania istotnych statystycznie różnic w rozmiarach obszarów aktywacji lewej V1 dla wszystkich grup badanych, podczas stymulacji wzrokowej przez oko prawe. Analiza międzygrupowa wykazała, że grupa kontrolna i grupy treningowe istotnie różnią się od siebie ($F(3, 78) = 22.99$ $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA).

Dalsze testy *post-hoc* wykazały, że od grupy kontrolnej, grupa CS+UCS różniła się istotnie w rozmiarach obszarów aktywacji kory prawej V1 ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Od grupy kontrolnej również różniła się istotnie grupa CS ($p^{***} = 0.005$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) oraz PSEUDO ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Od grupy warunkowanej CS+UCS, grupa eksponowana na CS różniła się istotnie w wielkości obszarów aktywacji ($p^{***} = 0.0002$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale już grupa PSEUDO nie ($p = 0.12$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa CS od

grupy PSEUDO również nie różniła się istotnie w wielkościach obszarów aktywacji lewej V1 ($p=0.12$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) (patrz Rycina 23B - panel po prawej).



Rycina 23- Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywacji V1 dla kolejnych grup: kontrolna, CS, PSEUDO i CS+UCS.

- A) Porównanie map aktywności wywołanych bodźcem o kierunku orientacji $0^\circ \downarrow$, zarejestrowanych metodą ISOI w prawej i lewej korze wzrokowej V1 podczas stymulacji lewym okiem, obuocznie oraz prawym okiem – dane pochodzące od grupy kontrolnej. Każdy piksel w tych mapach reprezentuje wartość rozproszenia światła, wyrażoną jako znormalizowana różnica w stosunku do podstawowego rozproszenia światła ($\Delta F/F$). Skala szarości odzwierciedla te różnice, przekształcone do arbitralnych jednostek 8-bitowych obrazów PNG, gdzie minimum to 0, a maksimum to 255. Proces zbierania i przetwarzania sygnałów, a także metoda wizualizacji danych poprzez mapy i wewnętrzne sygnały aktywacji korowej, zostały szczegółowo opisane w sekcji dotyczącej analizy danych. Oznaczenia na rysunku obejmują B - linia bregma oraz ML - linia środkowa.
- B) Średnia liczba pikseli w obszarach aktywacji spowodowanej zastosowaniem stymulacji o różnych orientacjach (wąskie, kolorowe słupki) dla kolejnych stymulacji wzrokowych, dla prawej i lewej V1. Kreski błędów wskazują SEM. Wyniki statystyki opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 16 i Tabela 17.

Podsumowując, wyniki pokazują, że 7-dniowe warunkowanie CS+UCS z bodźcem wzrokowym o orientacji ukośnej 45°, skierowanym do oka lewego, wpłynęło istotnie na rozmiar obszaru aktywnego podczas stymulacji jednoocznej i obuocznej w grupie CS+UCS. Grupa CS+UCS charakteryzowała się najmniejszym obszarem aktywnym, mniejszym o ↓58,81% (prawa V1) od grupy kontrolnej, dla stymulacji jednoocznej przez oko lewe; mniejsze o ↓46,06% (lewa V1) dla stymulacji jednoocznej przez oko prawe; i mniejsze o ↓56,99 (lewa V1) i o 62,05% (prawa V1) podczas stymulacji obuocznej. Dla grup CS i PSEUDO również zauważono zmniejszone obszary aktywacji w porównaniu do grupy kontrolnej. Grupa CS obszary aktywacji miała mniejsze o ↓35,83 i 26,90% odpowiednio dla stymulacji jednoocznej przez oko lewe, jednoocznie przez oko prawe oraz mniejsze dla stymulacji obuocznej o ↓39,70% (lewa V1); 50,24% (prawa V1). Grupa PSEUDO obszary aktywacji miała mniejsze o ↓ 43,19, 31,93% odpowiednio dla stymulacji jednoocznej przez oko lewe, jednoocznie przez oko prawe oraz mniejsze dla stymulacji obuocznej o 42,53% (lewa V1) i 51,75% (prawa V1).

9.2.2.2 Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę obszarów aktywacji

Sprawdzono, czy występują różnice w wielkościach obszarów map aktywności u wszystkich grup badanych, podczas kolejnych stymulacji jednoocznych i obuocznych dla kolejnych bodźców wzrokowych.

A - Stymulacja przez oko lewe

Wyniki analiz wewnątrz każdej grupy wykazały, że brak jest różnic statystycznie istotnych dla obszarów aktywacji prawej V1 podczas prezentacji kolejnych bodźców orientacyjnych podczas stymulacji przez oko lewe. Wyniki dla kolejnych grup układały się w następujący sposób, grupa kontrolna ($F(3, 16)=0.66, p=0.58$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$), grupa CS+UCS ($F(3, 24)=0.71, p=0.55$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$), grupa CS ($F(3, 20)=0.83, p=0.48$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$) i PSEUDO ($F(3, 12)=0.92, p=0.45$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$).

Analizy statystyczne międzygrupowe wskazują, że grupy różnią się między sobą podczas stymulacji przez oko lewe ($F(15, 70)=4.93, p^{***} \leq 0.0001$, test jednoczynnikowej ANOVY). Wyniki analizy międzygrupowej *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya wprowadzono do tabeli: Tabela 18.

B - Stymulacja obuoczna

Wyniki analiz wewnątrz każdej grupy wykazały, że brak jest różnic statystycznych dla obszarów aktywacji prawej i lewej V1 podczas prezentacji kolejnych bodźców orientacyjnych podczas stymulacji obuocznej.

Wyniki dla kolejnych grup układały się w następujący sposób, grupa kontrolna ($F(7, 39)=0.7423$, $p=0.64$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$), grupy CS+UCS ($F(7, 40)=0.19$, $p=0.98$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$), grupy CS ($F(7, 40)=0.38$, $p=0.91$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$) i PSEUDO ($F(7, 24)=0.24$, $p=0.23$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$).

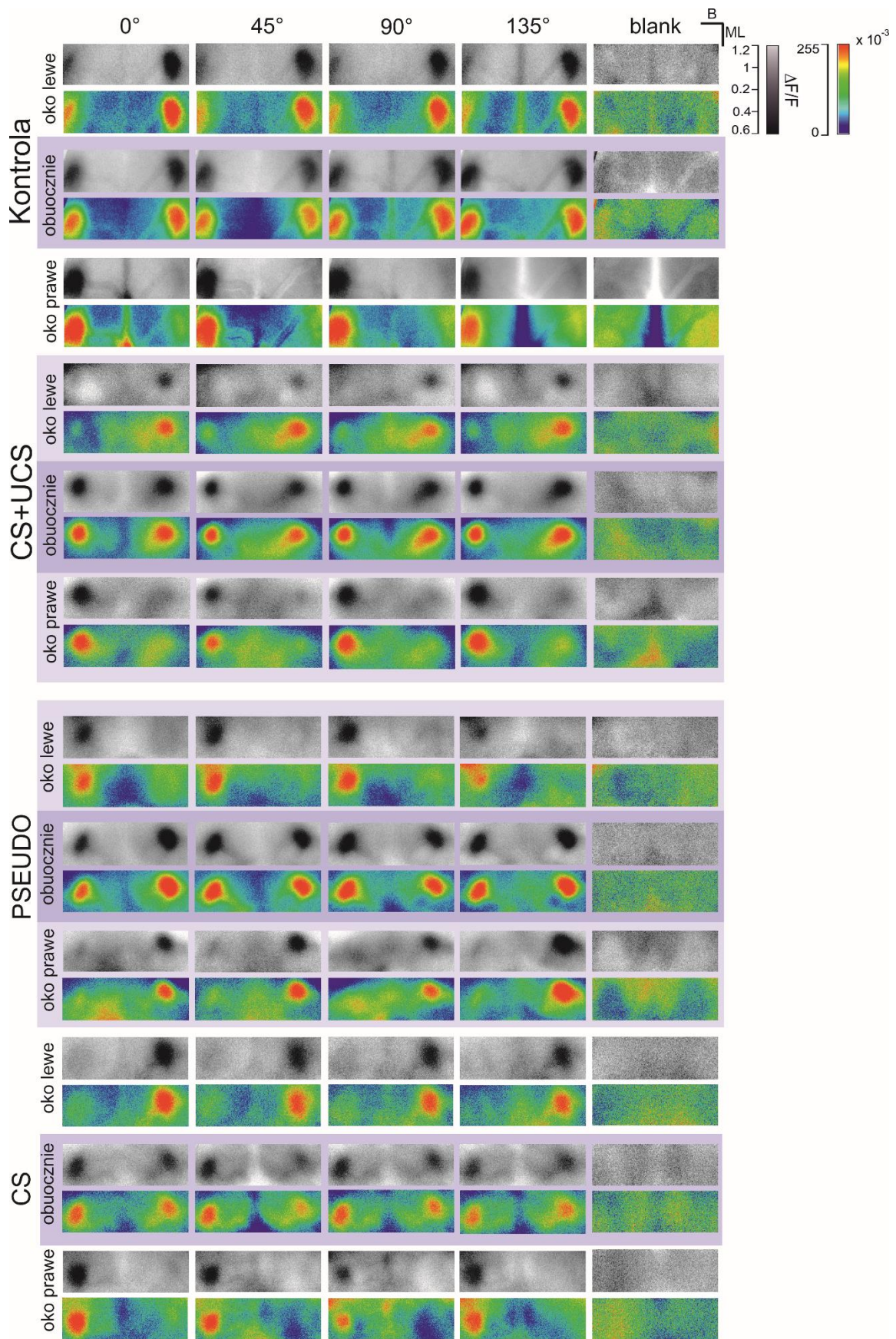
Analizy międzygrupowe wskazują, że grupy różnią się między sobą podczas stymulacji obuocznej ($F(31, 143) = 6.44$, $p^{***} \leq 0.0001$, test jednoczynnikowej ANOVY). Wyniki analizy międzygrupowej *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya wprowadzono do tabeli: Tabela 19.

C - Stymulacja przez oko prawe

Wyniki analiz wewnątrz każdej grupy wykazały, że brak jest różnic statystycznie istotnych dla obszarów aktywacji kory lewej V1 podczas prezentacji kolejnych bodźców orientacyjnych podczas stymulacji obuocznej. Wyniki dla kolejnych grup układały się w następujący sposób, dla grupy kontrolnej ($F(3, 18)=0.84$, $p=0.49$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$), grupy CS+UCS ($F(3, 24)=0.16$, $p=0.92$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$), grupy CS ($F(3, 16)=2.09$, $p=0.14$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$) i PSEUDO ($F(3, 12)=0.18$, $p=0.907$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$).

Analizy międzygrupowe wskazują, że grupy istotnie różnią się między sobą podczas stymulacji przez oko prawe ($F(15, 70) = 4.93$, $p^{***} \leq 0.0001$, test jednoczynnikowej ANOVY). Wyniki analizy *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya wprowadzono do tabeli: Tabela 20.

Podsumowując, wyniki sugerują, że 7-dniowe warunkowania z bodźcem wzrokowym o orientacji ukośnej 45° , skierowanym do oka lewego, nie wpłynęło istotnie na różnice w rozmiarach obszarów aktywacji dla kolejnych zaprezentowanych bodźców orientacyjnych w żadnej grupie, kontrolnej, jak i po treningu, warunkowanej CS+UCS, eksponowanej na bodziec CS czy PSEUDO.

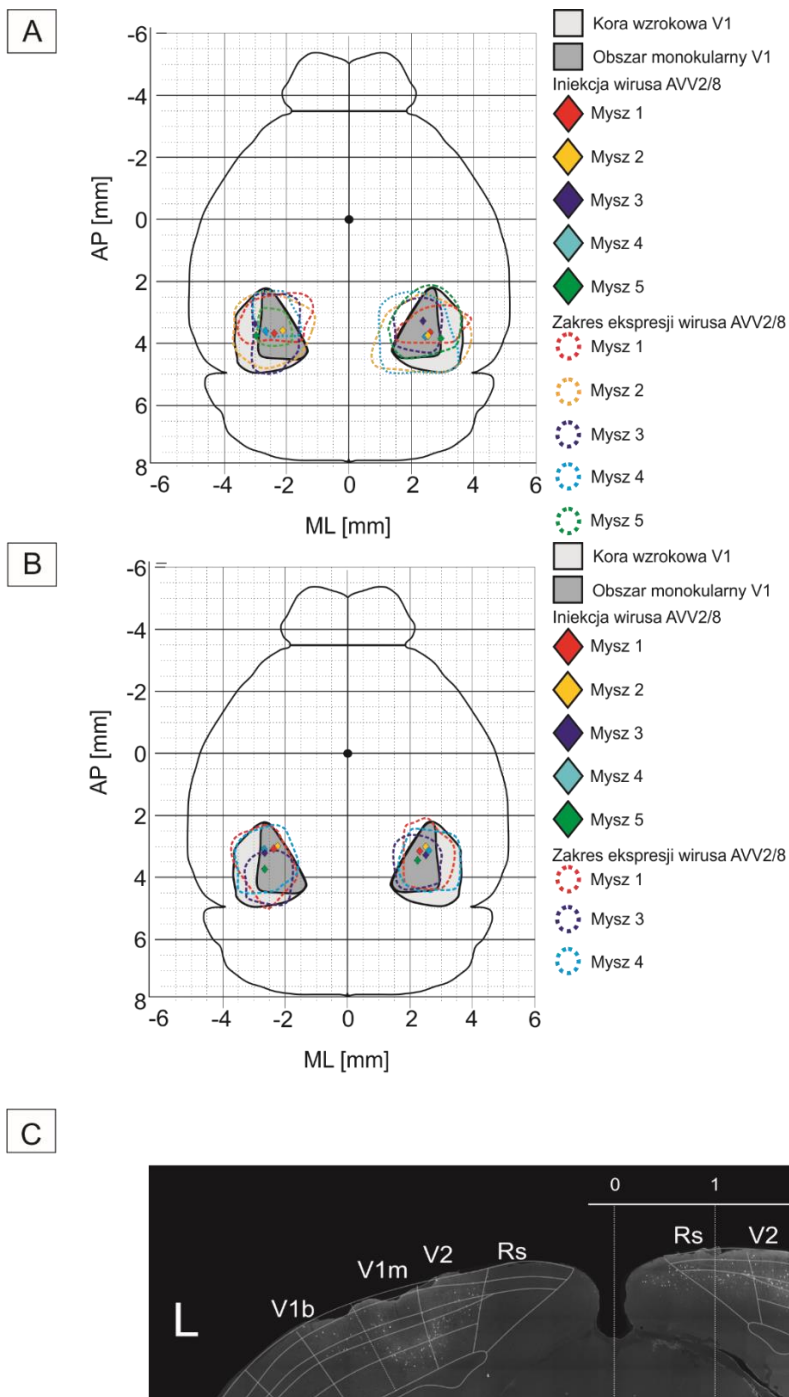


Rycina 24 - Porównanie map aktywności zarejestrowanych metodą ISOI wywołanych bodźcem, w prawej i lewej korze wzrokowej V1 podczas stymulacji lewym okiem, obuocznie oraz prawym okiem dla kolejnych grup: (od góry do dołu) kontrolnej, CS+UCS, PSEUDO i CS. Każdy piksel w tych mapach reprezentuje wartość rozproszenia światła, wyrażoną jako znormalizowana różnica względem podstawowego rozproszenia światła ($\Delta F/F$). Skala szarości odzwierciedla te różnice, przekształcone do arbitralnych jednostek 8-bitowych obrazów PNG, gdzie minimum wynosi 0, a maksimum 255.

9.3 WPŁYW HAMOWANIA SST-IN PODCZAS WARUNKOWANIA PLASTYCZNOŚCI W PIERWSZORZĘDOWEJ KORY WZROKOWEJ

9.3.1 Walidacja ekspresji wirusów

W celu osiągnięcia selektywnej ekspresji DREADDów w wybranych interneuronach z ekspresją somatostatyny (SST-IN), wykorzystano transgeniczną linię myszy SST-ires-Cre, wykazującą obecność rekombinazy Cre (SST-ires-Cre) pod promotorem genu kodującego marker interneuronu wykazującego ekspresję SST oraz wektory wirusowe zależne od rekombinazy Cre, kodujące DREADD. Wykonano ocenę jakościową preparatów, by ocenić zasięg transdukcji wektorów wirusowych na podstawie sygnału fluorescencyjnego mCherry dla obu grup trenowanej SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i trenowanej SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl (patrz Rycina 25A - B). Analiza obrazów mikroskopowych dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO wykazała, że sygnał mCherry pokrywa zasięgiem pierwszorzędną korę wzrokową, włącznie z monokularnymi obszarami pierwszorzędną kory wzrokowej po obu stronach iniekcji. Transdukcja w głąb kolejnych warstw kory pokrywała warstwy I-VI, ale większość komórek emitujących sygnał znajdowała się w górnych warstwach kory II/III-IV. Sygnał obserwowano wyraźnie w ciałach komórkowych i dość wyraźnie w wypustkach, wychodzących z ciała komórkowego w większej liczbie niż jedna, co jest zgodne z doniesieniami literaturowymi (Goossens i in., 2021; B. L. Roth, 2016). Dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9%NaCl zaobserwowano, że sygnał mCherry również był widoczny w obszarach monokularnych jak i binokularnych pierwszorzędną kory wzrokowej po obu stronach iniekcji, a transdukcja w głąb kory była podobna jak w grupie z SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO (patrz Rycina 25C).



Rycina 25 - Ekspresja wirusa AVV2/8 w mysiej pierwszorzędowej korze V1.

- A) Miejsce iniekcji oraz zakres ekspresji wirusa w prawej i lewej V1 u myszy SST-ires-Cre CS+UCS CNO;
 B) Miejsce iniekcji oraz zakres ekspresji wirusa w prawej i lewej V1 u myszy SST-ires-Cre CS+UCS 0.9%NaCl;
 C) Ekspresja wirusa w prawej i lewej V1 widoczna pod mikroskopem, obejmująca obszar monokularny (V1m) oraz binokularny (V1b) kory wzrokowej.

9.3.2 Zmiany siły sygnałów optycznych ISOI

Wyniki jednoznacznie wskazały, że warunkowanie jednoocznie do oka lewego bodźcem orientacyjnym wpływa istotnie na zmiany w ogólnej aktywności pierwszorzędowej kory wzrokowej. W celu weryfikacji jak znaczącą rolę pełnią interneurony z ekspresją SST w tworzeniu się zmian plastycznych podczas warunkowania CS+UCS, zastosowano technikę DREADD w celu selektywnego hamowania tych interneuronów w V1 (grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl służyła jako kontrola, ponieważ z założeniami techniki DREADD sama iniekcja wirusów nie powinna wpłynąć na aktywność kory.

9.3.2.1 Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę siły sygnałów optycznych w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupę SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl

W pierwszej kolejności scharakteryzowano dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, minima i maksima oraz średnie wartości dla zarejestrowanych sygnałów optycznych z kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji wszystkimi bodźcami orientacyjnymi, przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe (patrz Rycina 27). Wyniki analizy opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 21.

Sprawdzono czy sygnały optyczne różnią się od siebie w zależności od rejestrowanej kory pod kątem występowania różnic w sile sygnału optycznego rejestrowanego z prawej V1 dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO. Stwierdzono, że siła sygnału optycznego w czasie prezentacji bodźca różni się w zależności od stymulacji wzrokowej i rejestrowanej kory, prawej i lewej V1 ($p^{***}<0.0001$, test nieparametryczny Friedmanna). Również analiza grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała, że trening istotnie wpłynął na zmiany w sile sygnału optycznego w zależności od stymulacji wzrokowej i rejestrowanej kory, prawej i lewej V1 ($p^{***}<0.0001$, test nieparametryczny Friedmanna). Wykonane testy *post-hoc* wykazały, że w obu grupach podczas stymulacji jednoocznej sygnał optyczny z kory lewej istotnie różni się od sygnału kory prawej V1. Jednak, podczas stymulacji obuocznej grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO wykazała podobny, bez różnic istotnych statystycznie sygnał z prawej i lewej V1, natomiast grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl charakteryzowała się sygnałem istotnie różnym między prawą a lewą V1. Wyniki testu *post-hoc* zaprezentowano w tabeli: Tabela 22.

A - Stymulacja przez oko lewe

W następnej kolejności przeanalizowano dane pod kątem występowania różnic w sile sygnału optycznego rejestrowanych z prawej V1 dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-ires-Cre CS+UCS z

podaniem 0.9% NaCl, podczas stymulacji wzrokowej przez oko lewe. Przeanalizowano, czy grupy różnią się między sobą, a wyniki wykazały, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl różnią się od siebie ($p^{***} < 0.001$ test Wilcoxon).

B - Stymulacja obuoczna

Sprawdzono czy siła sygnałów z kory lewej i prawej różnią się od siebie. Analiza międzygrupowa wykazała, że stosunek aktywności kory prawej do lewej V1 dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO wynosi $p^* = 0.0194$ (test Wilcoxon), a dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl $p^{***} < 0.0001$ (test Wilcoxon).

Następnie sprawdzono, czy grupy różnią się między sobą. Analiza statystyczna wykazała, że wyniki grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl są istotnie różne ($p^{***} < 0.001$ test Wilcoxon).

Wykonano testy *post-hoc*, w celu sprawdzenia, czy siła sygnału optycznego różni się pomiędzy korą prawą i lewą V1 u każdej z grup. Wyniki wykazały, grupa SST-ires-Cre CS+UCS podaniem 0.9% NaCl istotnie się różniła od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO w porównaniu siły sygnałów optycznych kory lewej V1 ($p^{***} < 0.00$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) jak i prawej V1 ($p^{***} < 0.00$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna).

C - Stymulacja przez oko prawe

Wyniki analizy siły sygnału optycznego rejestrowanego z lewej V1 wykazały, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl istotnie różnią się od siebie ($p^{***} < 0.001$ test Wilcoxon).

Wyniki uzyskane w tej części badania jednoznacznie wskazały, że 7-dniowe warunkowanie z bodźcem wzrokowym skierowanym do oka lewego, istotnie wpłynęło na zmiany w ogólnej aktywności kory wzrokowej prawej, jak i lewej w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl. Grupa ta charakteryzowała się istotnie silniejszym sygnałem optycznym, w szczególności w korze prawej V1 w porównaniu do grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO. Dodatkowo, grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl miała istotnie silniejszą aktywność prawej V1 od lewej V1 podczas stymulacji obuocznej, czego nie zaobserwowano w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO.

Podsumowując, wyhamowanie interneuronów hamujących zawierających somatostatynę podczas warunkowania klasycznego w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO, spowodowało brak

zwiększenia aktywności pierwszorzędowej kory wzrokowej V1 podczas prezentowania bodźców wzrokowych.

9.3.2.2 Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w grupie CS+UCS z podaniem CNO i grupę trenowaną SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl

Kolejnym etapem było sprawdzenie czy sygnały optyczne dla kolejnych prezentowanych bodźców orientacyjnych różnią się od siebie u każdej z grup, ale też pomiędzy grupami. Analizy dokonano na danych siły sygnału dla rejestracji jednoocznej, przez oko lewe (A), prawe (C) i obuocznie (B). Wyniki statystyki opisowej dla siły sygnału optycznego zarejestrowanego dla każdej prezentowanej orientacji zamieszczono w tabeli: Tabela 23, Tabela 25, Tabela 27. Z racji charakterystyki rejestracji sygnałów optycznych, oddających siłę rozproszenia światła w aktywowanej tkance, wyniki trzeba interpretować w następujący sposób: im mniejsza wartość rozproszenia światła tym silniejsza aktywacja tkanki.

A - Stymulacja przez oko lewe

W celu scharakteryzowania różnicowania orientacyjnych bodźców wzrokowych, porównywano sygnały optyczne zarejestrowane podczas ich prezentacji, z kory prawej V1. Wyniki wskazują na istotny wzrost siły sygnału optycznego dla kolejnych orientacji w grupie SST-ires-Cre z podaniem CNO ($F(3.604, 144.2) = 141.1$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA). Podobny wynik zaobserwowano w grupie SST-ires-Cre z podaniem 0.9% NaCl ($F(7, 320) = 55.66$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) pomiędzy sygnałami optycznymi rejestrowanymi z kory prawej V1, podczas kolejnych orientacyjnych bodźców wzrokowych (patrz Rycina 26A i B - panele „Oko lewe”). Wyniki szczegółowe testu *post-hoc* zamieszczono w tabeli: Tabela 24.

Podsumowując, wyhamowanie komórek SST-IN podczas 7-dniowego warunkowania nie przyczyniło się do wyodrębnienia preferowanej orientacji. Jednakże, mimo znacznej różnicy w sile sygnału, obie grupy charakteryzowały się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o orientacji horyzontalnej - $0^\circ \downarrow$ i ukośnej orientacji - $45^\circ \searrow$.

B - Stymulacja obuoczna

Następnie sprawdzono, czy istnieją różnice w grupach oraz pomiędzy grupami w sile sygnałów optycznych podczas prezentowania orientacyjnych bodźców wzrokowych podczas stymulacji obuocznej. Wyniki wskazują na istotne różnice w sygnałach optycznych zarejestrowanych z kory prawej i lewej V1, podczas prezentacji kolejnych orientacyjnych bodźców wzrokowych w grupie SST-ires-Cre z podaniem CNO ($F(2.444, 97.75) = 322.7$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) oraz w grupie SST-ires-Cre z podaniem

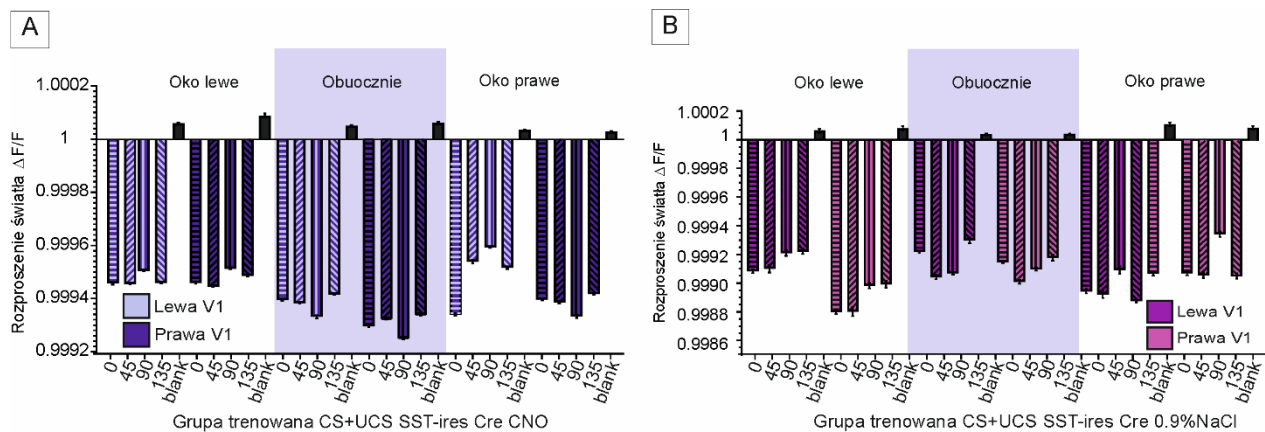
0.9% NaCl ($F(7, 320) = 47.38$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) (patrz Rycina 26A i B - panele „Obuocznie”). Wyniki szczegółowe testu *post-hoc* zamieszczono w tabeli: Tabela 26.

Podsumowując, wyhamowanie komórek SST-IN podczas 7-dniowego nie przyczyniło się do wyodrębnienia preferowanej orientacji podczas stymulacji obuocznej. Jednakże, grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o pionowej orientacji 90° → dla obu, prawej i lewej kory wzrokowej V1. Natomiast grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o ukośnej orientacji 45° ↘.

C - Stymulacja przez oko prawe

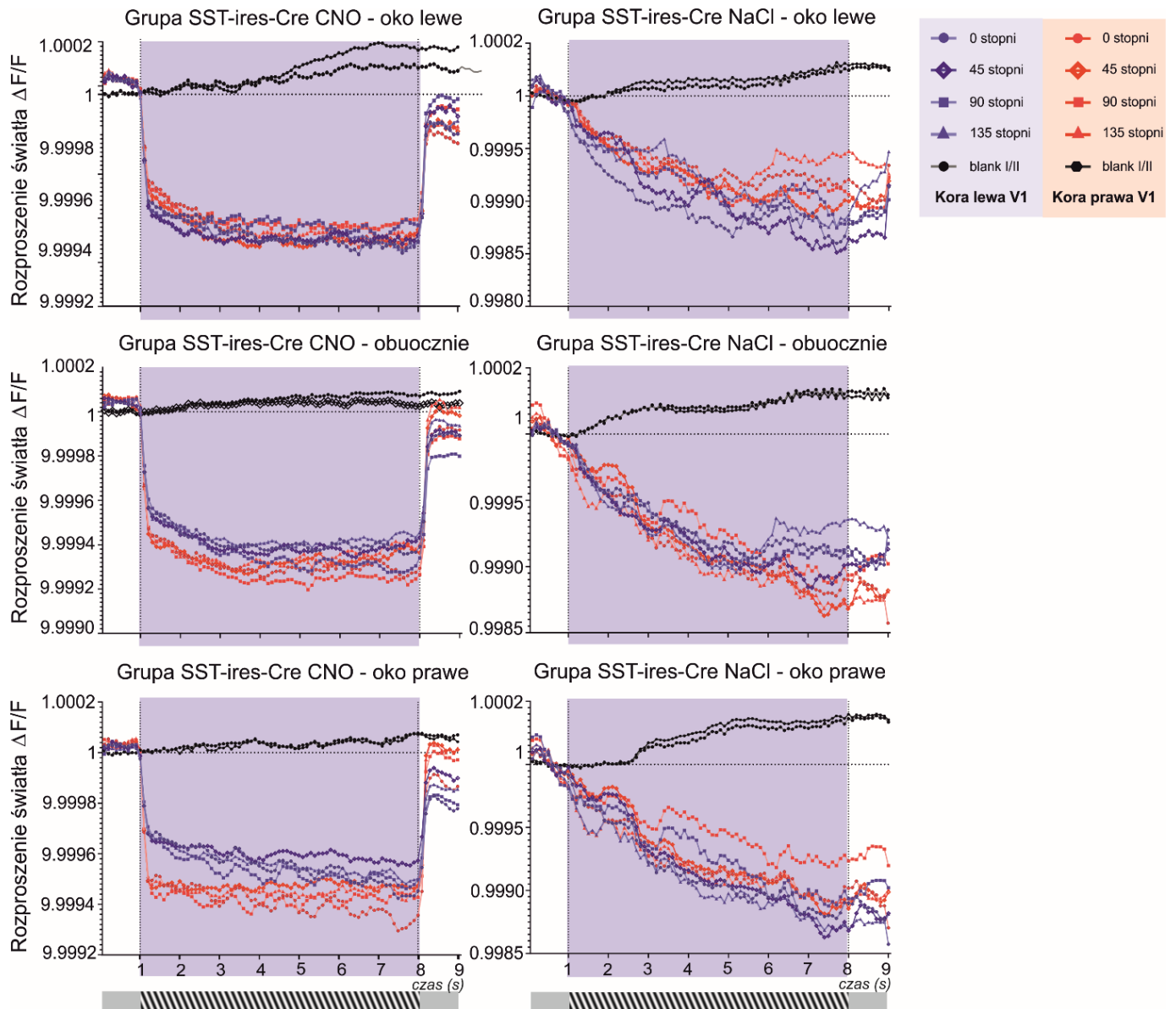
Wyniki analizy siły sygnałów optycznych wskazują na istotne różnice pomiędzy sygnałami optycznymi rejestrowanymi z kory prawej V1 w grupie SST-ires-Cre z podaniem CNO ($F(1.912, 76.48) = 375.7$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) oraz w grupie SST-ires-Cre z podaniem 0.9% NaCl ($F(7, 320) = 58.80$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) (patrz Rycina 26A i B - panele „Oko prawe”). Wyniki szczegółowe testu *post-hoc* zamieszczono w tabeli: Tabela 28.

Podsumowując, tak samo jak dla dwóch poprzednich analizowanych stymulacji wzrokowych, wyhamowanie komórek SST-IN podczas 7-dniowego nie przyczyniło się do wyodrębnienia preferowanej orientacji podczas stymulacji przez oko prawe. Jednakże, grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o orientacji horyzontalnej 0° ↓. Natomiast grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl charakteryzowała się najsilniejszymi sygnałami optycznymi dla bodźców wzrokowych o ukośnej orientacji 135° ↗ (odwrotnie ukośnej do zastosowanej podczas sesji warunkowania).



Rycina 26 - Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła $\Delta F/F$

zarejestrowane dla prawej i lewej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych, dla stymulacji (od lewej) jednoocznej przez oko lewe, obuocznej oraz jednoocznej przez oko prawe dla kolejnych grup: **(A)** Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO; **(B)** Grupa SST-ires-Cre CS+US z podaniem 0.9% NaCl. Słupki błędów wskazują SEM sygnału optycznego (4-8 sek. rejestracji). Wyniki analizy statystycznej w tabeli: Tabela 20 do Tabela 25.



Rycina 27 - Dynamika sygnałów optycznych ($\Delta F/F$) ISOI wywołanych bodźcami orientacyjnymi oraz Blank I/II dla kolejnych grup: SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre 0.9% NaCl, dla każdej stymulacji wzrokowej: przez oko lewe, obuocznie oraz przez oko prawe. Sygnały optyczne zarejestrowane z prawej (czerwona) i lewej (niebieska) V1.

9.3.2.3 Porównanie wpływu stymulacji wzrokowej na zmianę siły sygnałów optycznych grupy SST-ires-Cre z podaniem CNO i trenowanej SST-ires-Cre z podaniem 0.9% NaCl do innych grup po treningu i grupy kontrolnej.

W kolejnym etapie dokonano sprawdzenia czy wyhamowanie SST-IN podczas warunkowania wpłynęło na późniejsze różnice w sile sygnałów optycznych pomiędzy grupą SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO, grupą SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl oraz grupą CS+UCS, grupą CS, PSEUDO oraz grupą kontrolną. Tak jak w poprzednim etapie, analizowano sygnał na prezentacje bodźców orientacyjnych ($0^\circ \downarrow$, $90^\circ \rightarrow$, $45^\circ \searrow$ i $135^\circ \nearrow$). Analizy dokonano na danych siły sygnału dla rejestracji jednoocznej, przez oko lewe (A), prawe (C) i obuocznie (B).

A - Stymulacja przez oko lewe

Analiza statystyczna porównująca grupę SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO z kolejnymi grupami wykazała podczas stymulacji przez oko lewe wykazała, że wszystkie grupy różnią się od siebie statystycznie ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskala Wallisa).

Dalsza analiza *post-hoc* wykazała, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO (z wyhamowaną aktywnością SST-IN) w porównaniu do grupy kontrolnej różni się między sobą w sile sygnałów optycznych zarejestrowanych w kory prawej V1 ($p^* = 0.0216$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) oraz różni się istotnie od grupy warunkowanej CS+UCS ($p^* = 0.0158$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) oraz od grupy CS i PSEUDO ($p^{***} < 0.001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna, dla każdego porównania).

Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl różniła się istotnie też od grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) i od grupy CS+UCS ($p^{***} = 0.0175$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) oraz grupy CS i PSEUDO ($p^{***} < 0.001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna).

Dodatkowo, sprawdzono czy siły sygnałów optycznych dla poszczególnych bodźców orientacyjny różnią się pomiędzy grupami SST-ires-Cre CS+UCS podaniem CNO i Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl a pozostałymi grupami. Wyniki analizy wskazują na istotne różnice dla poszczególnych 4 bodźców orientacyjnych ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallis), a wyniki szczegółowych porównań *post-hoc* zamieszczono w tabeli: Tabela 29.

Podsumowując, grupa SST-ires-Cre CS+UCS podaniem CNO wykazała się słabszą aktywnością prawej V1 od grupy po treningu CS+UCS, ale większą od grupy CS, od grupy PSEUDO oraz od grupy kontrolnej, podczas stymulacji przez oko lewe. Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl również się istotnie

różniła, jednak charakteryzowała dużo silniejszym sygnałem od wszystkich grup, ale też stymulacja przez oko lewe wywołała najsilniejszą aktywność kory prawej V1, w porównaniu do innych grup.

B - Stymulacja obuoczna

Analiza *post-hoc* ($p^{***}<0.0001$, test Kruskal-Wallisa) wykazała, że od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO (z wyhamowaną aktywnością SST-IN) grupa kontrolna nie różni się w sile sygnałów optycznych kory lewej V1 ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna), ale różni się dla sygnałów optycznych kory prawej V1 ($p^{**}=0.0033$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna). Porównanie z grupą CS+UCS wykazało różnice dla porównań kory lewej V1 ($p^{*}=0.0381$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna), ale brak różnic w porównaniu kory prawej V1 ($p=0.0782$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna). Porównanie z grupą CS i PSEUDO wykazało różnice dla porównań kory lewej V1 i prawej V1 ($p^{***}<0.001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna, dla każdego porównania).

Analiza *post-hoc* ($p^{***}<0.0001$, test Kruskal-Wallisa) wykazała, że od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl grupa kontrolna różni się w sile sygnałów optycznych kory lewej V1 ($p^{**}=0.0012$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) oraz siłą sygnałów optycznych kory prawej V1 ($p^{***}<0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna). Porównanie z grupą CS+UCS wykazała natomiast brak różnic dla porównań kory lewej V1 ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) oraz brak różnic w porównaniu kory prawej V1 ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna). Porównanie z grupą CS i PSEUDO wykazało różnice dla kory lewej V1 i prawej V1 ($p^{***}<0.001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna, dla każdego porównania).

Dodatkowo, sprawdzono czy siły sygnałów optycznych dla poszczególnych bodźców orientacyjnych różnią się pomiędzy grupami SST-ires-Cre CS+UCS podaniem CNO i Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl a grupą kontrolną i pozostałymi grupami. Wyniki analizy wskazują na istotne różnice dla poszczególnych 4 bodźców orientacyjnych podczas stymulacji obuocznej ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallis), a wyniki szczegółowych porównań *post-hoc* zamieszczono w tabeli: Tabela 30.

Podsumowując, dla stymulacji obucznej siła sygnałów optycznych z kory lewej i prawej V1 grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO były słabsze odpowiednio w lewej i prawej V1 sygnałów grupy po treningu CS+UCS, ale silniejsze od grupy CS oraz grupy PSEUDO oraz od grupy kontrolnej. Natomiast grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl istotnie różniła się od wszystkich grup, warunkowanej CS+UCS, eksponowanej na bodziec CS oraz od grupy kontrolnej.

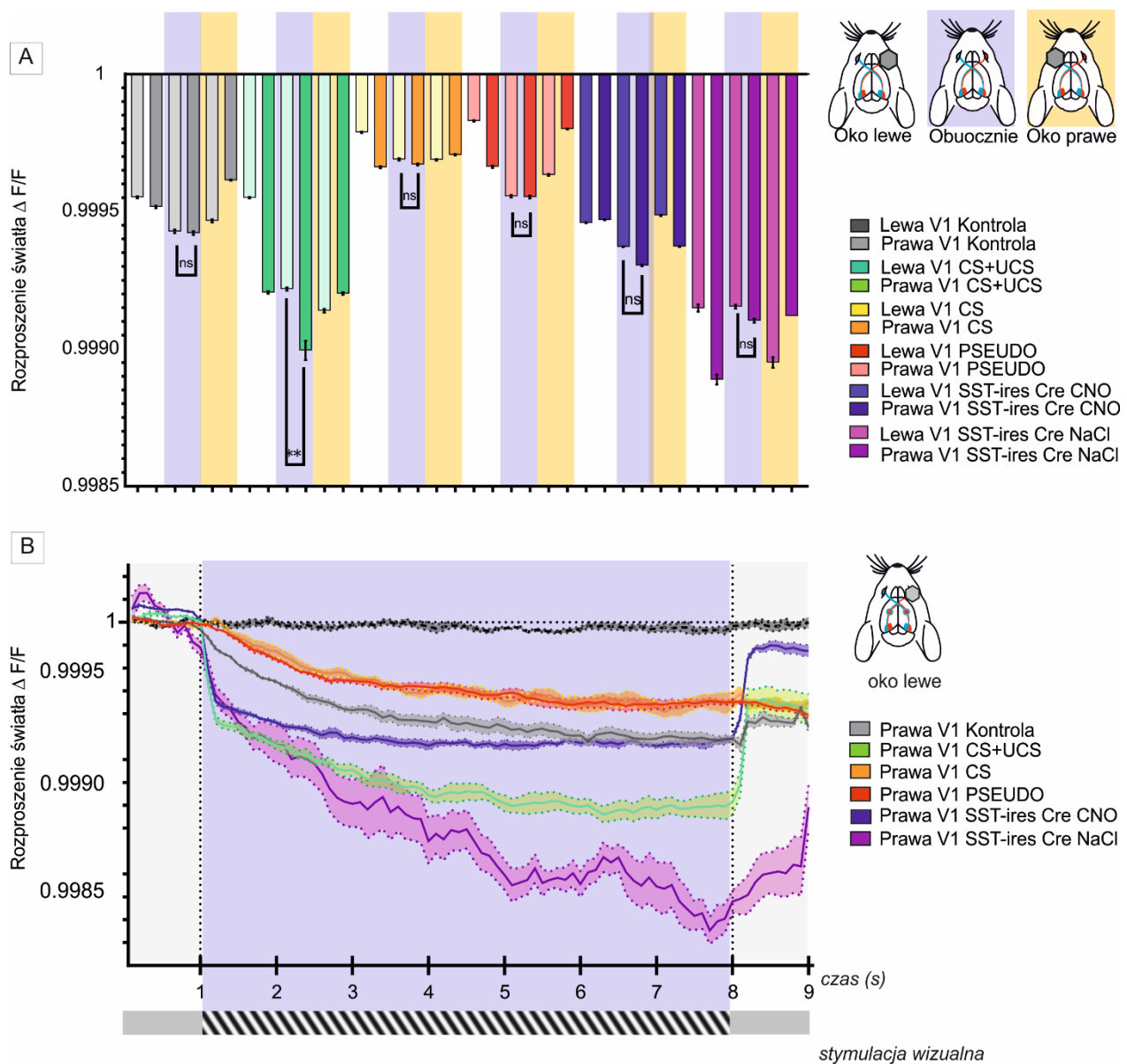
C - Stymulacja przez oko prawe

Analiza *post-hoc* ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallisa) wykazała, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO istotnie różni się od grupy kontrolnej, warunkowanej CS+UCS, i grupy CS ($p^{***} \leq 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna), ale nie różni się od grupy PSEUDO w sile sygnału optycznego zarejestrowanego z kory lewej V1 ($p = 0.3814$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna).

Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9%NaCl różniła się istotnie od grupy kontrolnej ($p^{***} = 0.0003$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) od grupy CS i PSEUDO ($p^{***} < 0.001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna), ale nie różniła się od grupy CS+UCS ($p = 0.1569$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna).

Dodatkowo, sprawdzono czy siła sygnałów optycznych dla poszczególnych bodźców orientacyjnych różni się pomiędzy grupami SST-ires-Cre CS+UCS podaniem CNO i SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl a grupa kontrolną, grupą CS+UCS, grupą CS i PSEUDO. Wyniki analizy wskazują na istotne różnice dla poszczególnych 4 bodźców orientacyjnych podczas stymulacji przez oko prawe ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallis), a wyniki szczegółowych porównań *post-hoc* zamieszczono w tabeli: Tabela 31.

Podsumowując, w porównaniu do innych grup po treningu, grupa SST-ires-Cre CS+UCS podaniem CNO wykazała się słabszą aktywnością lewej V1 od grupy po treningu CS+UCS, ale większą od grupy CS, od grupy PSEUDO oraz od grupy kontrolnej, podczas stymulacji przez oko prawe, patrz Rycina 28A. Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl również się istotnie różniła (patrz Rycina 28A), jednak charakteryzowała dużo silniejszym sygnałem od wszystkich grup, podczas stymulacji przez oko prawe (patrz Rycina 28B).



Rycina 28 – Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) dla poszczególnych grup: kontrolna, CS, PSEUDO, CS+UCS, SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.

- A) Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) dla grup: kontrolna, CS, PSEUDO, warunkowana CS+UCS, SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl, zarejestrowane w prawej i lewej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych. Dane dotyczą stymulacji (od lewej) jednoocznej przez oko lewe, obuocznej oraz jednoocznej przez oko prawe. Słupki błędów wskazują SEM sygnału optycznego (4-8 sek. rejestracji). Wyniki analizy statystycznej znajdują się w tabelach: Tabela 29 do Tabela 31.
- B) Zarejestrowany sygnał optyczny z prawej V1, uśredniony dla wszystkich orientacji podczas prezentacji jednoocznej przez oko lewe, dla każdej z grup eksperymentalnych.

9.3.3 Obszary aktywacji

9.3.3.1 Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywacji w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.

Scharakteryzowano zmianę obszarów aktywacji grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, dla kolejnych stymulacji wzrokowych: jednoocznie, przez oko lewe lub prawe i obuocznie (patrz Rycina 29 i Rycina 30).

Analiza porównawcza rozmiarów obszarów aktywacji wykazała, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała się obszarami V1 (aktywnych podczas prezentacji bodźców wzorkowych) od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO, o ~1.5 razy mniejszymi w prawej V1 podczas stymulacji jednoocznej przez oko lewe, o ~1.7 razy mniejszymi dla prawej i lewej V1 podczas stymulacji obuocznej i ~1.2 razy mniejszymi w lewej V1 podczas stymulacji jednoocznej przez oko prawe. Szczegółowe wyniki statystyki opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 33.

Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywacji i porównanie grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl do innych grup po treningu i grupy kontrolnej.

A - Stymulacja przez oko lewe

Analiza międzygrupowa wykazała, że grupy istotnie różniły się między sobą w wielkościach obszarów aktywacji prawej V1 ($F(5, 121) = 22.11, p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) (patrz Rycina 29A-B – panel „Oko lewe”). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO różniła się istotnie wielkością obszarów od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl ($p^* = 0.024$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), różniła się również od grupy CS+UCS ($p^{***} < 0.0001$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya) i od grupy kontrolnej ($p^{***} = 0.0002$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), które były obszarowo mniejsze. Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO nie różniła się natomiast wielkością obszarów aktywacji od grupy CS ($p = 0.8710$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya) i od grupy PSEUDO ($p = 0.2707$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała się istotnie mniejszymi rozmiarami obszarów aktywacji od grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różniła się wielkością od grupy CS+UCS, grupy CS i PSEUDO (odpowiednio $p = 0.7302, p = 0.3298, p = 0.9398$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Z analiz wyłączono porównania z obszarami kory lewej V1.

Podsumowując, w porównaniu do innych grup po treningu, obszary aktywności grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO były większe o $\uparrow 18.54\%$, $\uparrow 33.44\%$ i $\uparrow 80.54\%$ (prawa V1) podczas stymulacji przez oko lewe, odpowiednio dla CS+UCS, grupy CS oraz PSEUDO. Od grupy kontrolnej, obszary grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO były mniejsze o $\downarrow 24.18\%$.

B - Stymulacja obuoczna

Dla stymulacji obuocznej międzygrupowa analiza statystyczna wykazała, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO nie różniła się rozmiarami obszarów aktywacji pomiędzy lewą a prawą V1 ($p=0.4225$, t-test sparowany) (patrz Rycina 29A-B – panel „Obuocznie”). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl również nie różniła się istotnie wielkościami aktywacji pomiędzy lewą a prawą korą V1 ($p=0.5475$, t-test sparowany).

W analizie międzygrupowej grupa SST-ires-Cre CS+UCS CNO różniła się istotnie od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl od kolejnych grup treningowych i kontroli rozmiarami obszarów aktywacji prawej i lewej V1 ($F(11, 228) = 23.46$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA).

Dla stymulacji obuocznej, dla kory lewej V1 grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO różniła się istotnie większymi obszarami od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, grupy CS+UCS i grupy PSEUDO (odpowiednio $p^{***} = 0.0002$, $p^{***} < 0.0001$, $p^* = 0.0477$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różniła się istotnie od grupy kontrolnej i grupy CS (odpowiednio $p = 0.4851$, $p = 0.0803$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała się istotnie mniejszymi rozmiarami obszarów od grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różniła się istotnie od grupy CS+UCS, grupy CS i PSEUDO (odpowiednio $p > 0.9999$, $p = 0.7841$, $p = 0.9587$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

Dla stymulacji obuocznej, dla kory prawej V1 grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO różniła się istotnie większymi obszarami od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, grupy CS+UCS, grupy CS i grupy PSEUDO (odpowiednio $p^{***} < 0.0001$, $p^{***} < 0.0001$, $p^{***} = 0.0005$, $p^{***} = 0.0005$ test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różniła się istotnie od grupy kontrolnej ($p = 0.0554$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała się istotnie mniejszymi rozmiarami obszarów od grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różniła się istotnie od grupy CS+UCS, grupy CS i PSEUDO (odpowiednio $p > 0.9999$, $p = 0.9972$, $p = 0.9998$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

Podsumowując, obszary aktywności grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO były mniejsze o ↓23% od grupy kontrolnej (średnia dla lewej i prawej V1), jednak większe o ↑51% od CS+UCS, o ↑33% i o ↑34% od grupy CS i grupy PSEUDO.

Obszary grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl były mniejsze o ↓45 % od grupy kontrolnej, a od grupy CS i PSEUDO były mniejsze o ↓24% i ↓ 20% (średnia dla lewej i prawej V1). Grupa CS+UCS różniła się nieznacznie mniejszymi obszarami o 9%.

C - Stymulacja przez oko prawe

Analiza międzygrupowa wykazała, że grupy istotnie różniły się między sobą w wielkościach obszarów aktywacji V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych ($F(5, 112) = 13.96$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) (patrz Rycina 29A-B – panel „Oko prawe”).

Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO, nie różniła się istotnie wielkością obszarów od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, grupy CS i PSEUDO (odpowiednio $p = 0.3139$, $p > 0.9999$, $p = 0.9880$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO miała istotnie mniejsze obszary aktywacji od grupy kontrolnej ($p^{***} = 0.0004$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya) i istotnie większy obszar od grupy CS+UCS ($p^* = 0.0308$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

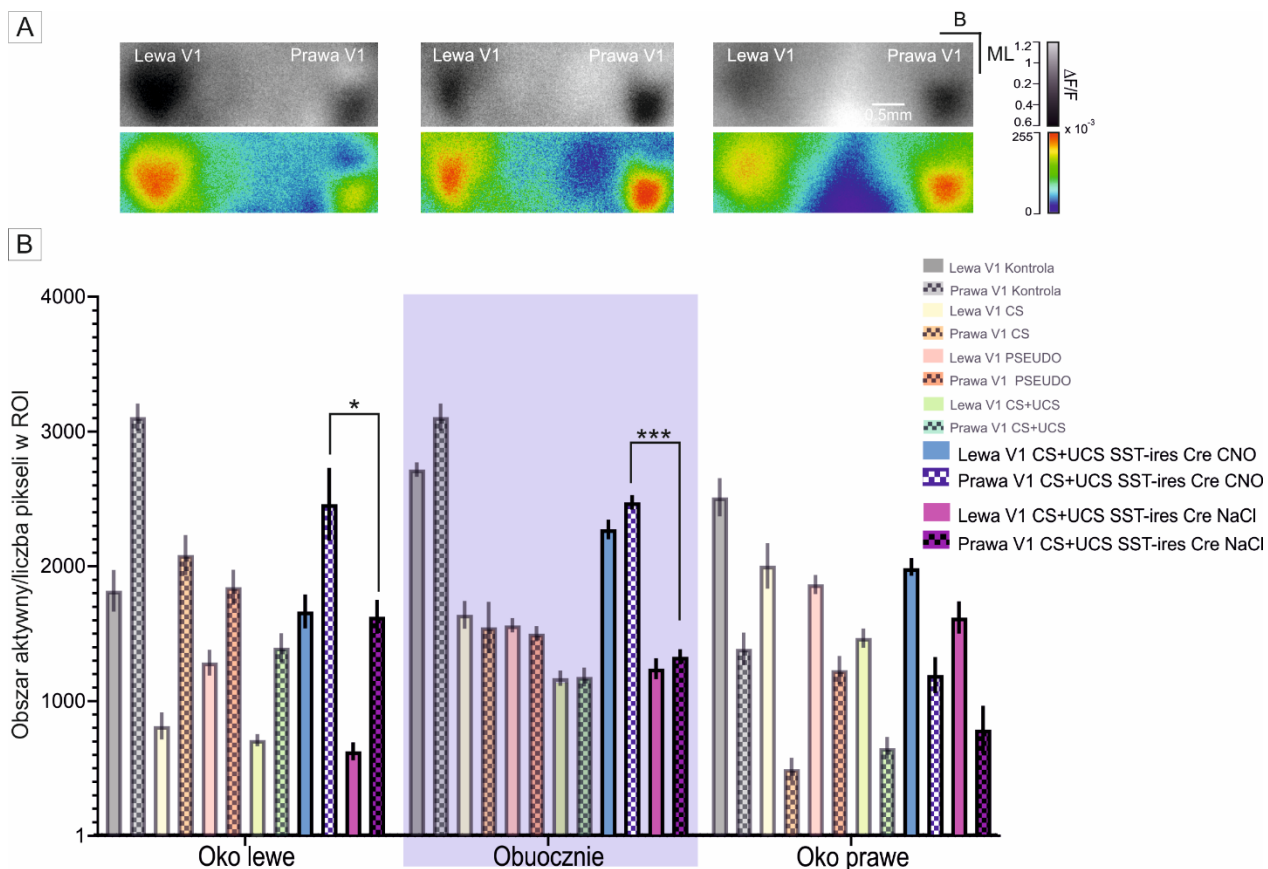
Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała się istotnie mniejszymi rozmiarami obszarów aktywacji od grupy kontrolnej ($p^{***} < 0.0001$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ale nie różniła się wielkością od grupy CS+UCS, grupy CS i PSEUDO (odpowiednio $p = 0.9854$, $p = 0.3231$, $p = 0.7539$, test *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Z analiz wyłączono porównania z obszarami kory prawej V1.

Podsumowując, w porównaniu do innych grup po treningu, obszary aktywacji lewej V1 grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO były większe o ↑6.45% od grupy CS+UCS, o ↑48.57% od grupy CS i PSEUDO podczas stymulacji przez oko lewe. Od grupy kontrolnej, obszary grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO były mniejsze o ↓27.54% i od grupy CS o ↓0.88%.

Obszary grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl były mniejsze o ↓41,79% od grupy kontrolnej, a od grupy CS i PSEUDO były mniejsze o ↓20.37% i ↓14.48% (średnia dla lewej i prawej V1). Grupa CS+UCS różniła się nieznacznie mniejszymi obszarami o ↓7.92% od grupy ST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.

Podsumowując, wyniki pokazują, że 7-dniowe warunkowania z bodźcem wzrokowym o orientacji ukośnej 45°, skierowanym do oka lewego, wpłynęło na rozmiar obszaru aktywnego podczas stymulacji grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl oraz grupy SST-ires-Cre CS+UCS z

podaniem CNO. Jednak grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl charakteryzowała się istotnie mniejszymi obszarami aktywacji kory V1 od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO średnio o około 47%.



Rycina 29 – Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywacji w grupach SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.

- A) Porównanie map aktywności zarejestrowanych metodą ISOI wywołanych bodźcem $0^\circ \downarrow$ w prawej i lewej korze wzrokowej V1 podczas stymulacji lewym okiem, obuocznie oraz prawym okiem. Dane pochodzą z grupy SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl. Każdy piksel w tych mapach reprezentuje wartość rozproszenia światła, wyrażoną jako znormalizowana różnica względem podstawowego rozproszenia światła ($\Delta F/F$). Skala szarości odzwierciedla te różnice, przekształcone do arbitralnych jednostek 8-bitowych obrazów PNG, gdzie minimum wynosi 0, a maksimum 255. Proces zbierania i przetwarzania sygnałów, a także metoda wizualizacji danych, zostały szczegółowo opisane w sekcji dotyczącej analizy danych. Oznaczenia na rysunku obejmują B - linię bregma oraz ML - linię środkową
- B) Średnia liczba pikseli w obszarach aktywacji spowodowanej stymulacją o różnych orientacjach (wąskie, kolorowe słupki) dla kolejnych stymulacji wzrokowych, dla prawej i lewej V1. Wyniki uzyskane w poprzedniej części pracy zostały przedstawione z 50% przezroczystością, aby ułatwić porównanie z grupami SST-ires-Cre (które są prezentowane z 0% przezroczystością). Kreski błędów przedstawiają błąd standardowy średniej (SEM).

9.3.3.2 Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę obszarów aktywacji w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO w porównaniu do grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl i innych grup po treningu i kontroli.

W celu weryfikacji, w jakim stopniu hamowanie SST-IN podczas warunkowania z bodźcem wzrokowym skierowanym do oka lewego, wpływa późniejsze rozmiary obszarów aktywacji kory V1 podczas prezentacji orientacyjnych bodźców wzrokowych, przeanalizowano dane dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl. Dodatkowo grupy te porównano z innymi grupami, trenowaną CS+UCS, eksponowaną na bodziec CS, PSEUDO oraz kontrolną. W Tabeli 30 i Tabeli 32, przedstawiono średnie wielkości obszarów V1 aktywnych podczas prezentacji bodźców orientacyjnych (biało-czarnych pasków) poruszających się pod kątem $0^\circ \downarrow$ i $90^\circ \rightarrow$ (poziomo i pionowo), $45^\circ \searrow$ i $135^\circ \nearrow$ (ukośnie), dla stymulacji obuocznnej i jednoocznnej, przez oko lewe i prawe. Szczegółowe wyniki statystyki opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 33.

A - Stymulacja przez oko lewe

Analiza wewnątrzgrupowa grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO wykazała, że brak jest różnic statystycznych dla obszarów aktywacji podczas prezentacji kolejnych bodźców orientacyjnych ($F(2.201, 8.802) = 1.164$, $p = 0.3614$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$). Analiza grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl również wykazała brak różnic pomiędzy rozmiarami obszarów aktywacji V1 dla kolejnych bodźców orientacyjnych ($F(3, 7) = 0.1896$, $p = 0.09002$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$).

W analizie porównującej grupy sprawdzono, czy i jakie występują różnice w rozmiarach obszarów aktywacji V1 między grupami trenowanymi SST-ires-Cre z podaniem CNO 0.9% NaCl, a grupami po treningach wzrokowych i grupy kontrolnej. Wyniki analizy wykazały różnice istotnie statystyczne pomiędzy obszarami aktywnymi podczas prezentacji bodźców dla kolejnych grup ($F(23, 100) = 3.677$, $p^{***} < 0.0001$ test jednoczynnikowej ANOVY. Wyniki szczegółowe analiz *post-hoc* przedstawiono w tabeli: Tabela 34.

B - Stymulacja obuoczna

Analiza grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO wykazała, że brak jest różnic statystycznych dla obszarów aktywacji podczas prezentacji kolejnych bodźców orientacyjnych ($F(1.830, 7.321) = 0.3740$, $p = 0.6831$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$). Również analiza grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl nie wykazała różnic pomiędzy rozmiarami

obszarów aktywacji V1 dla kolejnych bodźców orientacyjnych ($F(1.632, 4.353) = 1.543, p = 0.3028$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$).

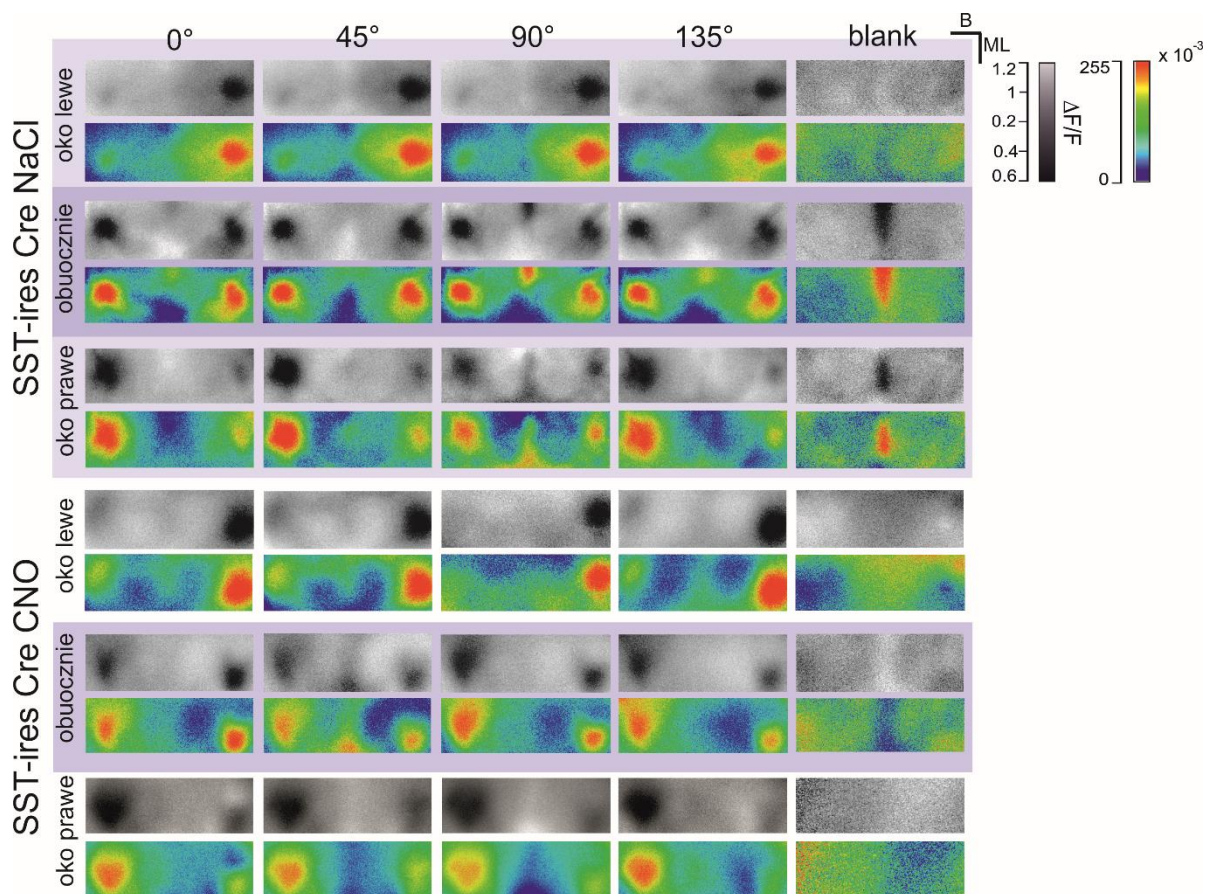
W analizie porównującej grupy sprawdzono, czy i jakie występują różnice w rozmiarach obszarów aktywacji V1 między grupami trenowanymi SST-ires-Cre z podaniem CNO 0.9% NaCl, a grupami po treningu wzrokowym i grupy kontrolnej. Wyniki analizy wykazały różnice istotnie statystyczne pomiędzy obszarami aktywnymi podczas prezentacji bodźców orientacyjnych dla kolejnych grup ($F(47, 198) = 5.054, p^{***} < 0.0001$ test jednoczynnikowej ANOVY. Wyniki szczegółowe analiz *post-hoc* przedstawiono w tabeli: Tabela 35.

C - Stymulacja przez oko prawe

Analiza grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO wykazała brak różnic statystycznych dla obszarów aktywacji podczas prezentacji kolejnych bodźców orientacyjnych ($F(1.812, 7.246) = 0.5275, p = 0.5944$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$). Również analiza grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl nie wykazała różnic pomiędzy rozmiarami obszarów aktywacji V1 dla kolejnych bodźców orientacyjnych ($F(1.476, 5.411) = 3.496, p = 0.1112$, test jednoczynnikowej ANOVY, test *post-hoc* wielokrotnych porównań Tukeya $p \geq 0.05$).

W analizie porównującej grupy sprawdzono, czy i jakie występują różnice w rozmiarach obszarów aktywacji V1 między grupami trenowanymi SST-ires-Cre z podaniem CNO 0.9% NaCl, a grupami po treningu i grupy kontrolnej. Wyniki analizy wykazały różnice istotnie statystyczne pomiędzy obszarami aktywnymi podczas prezentacji bodźców orientacyjnych dla kolejnych grup ($F(23, 101) = 3.395, p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA). Z analiz wyłączono dane z kory prawej V1. Wyniki szczegółowe analiz *post-hoc* przedstawiono w tabeli: Tabela 36.

Podsumowując, wyniki pokazują, że 7-dniowe warunkowania z bodźcem wzrokowym o orientacji ukośnej $45^\circ \searrow$, skierowanym do oka lewego, nie wpłynęło istotnie na różnice w rozmiarach obszarów aktywacji dla kolejnych zaprezentowanych bodźców orientacyjnych ($0^\circ \downarrow$, $45^\circ \searrow$ – bodziec użyty podczas treningu, $90^\circ \rightarrow$ i $135^\circ \nearrow$) ani w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO, ani w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.



Rycina 30 - Porównanie map aktywności zarejestrowanych metodą ISOI wywołanych bodźcami orientacyjnymi, w prawej i lewej korze wzrokowej V1 dla kolejnych grup: SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl, podczas stymulacji lewym okiem, obuocznie oraz prawym okiem. Każdy piksel w tych mapach reprezentuje wartość rozproszenia światła, wyrażoną jako znormalizowana różnica względem podstawowego rozproszenia światła ($\Delta F/F$). Skala szarości odzwierciedla te różnice, przekształcone do arbitralnych jednostek 8-bitowych obrazów PNG, gdzie minimum wynosi 0, a maksimum 255.

9.4 WPŁYW WARUNKOWANIA KLASYCZNEGO NA EKSPRESJĘ SOMATOSTATYNY I PARWALBUMINY W KORZE WZROKOWEJ

W celu weryfikacji w jakim stopniu warunkowanie z bodźcem wzrokowym skierowanym do oka lewego wpływa na ekspresję somatostatyny i parwalbuminy w prawej i lewej pierwszorzędowej korze wzrokowej V1, wykonano immunoreakcję z przeciwciałami anti-SST i anti-PV na skrawkach mózgowi myszy z grupy CS+UCS i grupy kontrolnej.

9.4.1 Warunkowanie istotnie wpływa na ekspresję somatostatyny

Analiza danych wykazała, że warunkowanie istotnie wpłynęło na liczebność neuronów zawierających somatostatynę (SST-IN) w pierwszorzędowej korze wzrokowej, nie tylko w "trenowanej" prawej korze wzrokowej, ale również w lewej. Wyniki statystyki opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 37 oraz Tabela 38.

Liczebność SST-IN dla grupy CS+UCS istotnie różniła się od liczebności SST dla grupy kontrolnej ($F(3, 40) = 3,447, p^* = 0.025$, test dwuczynnikowej ANOVY). W testach *post-hoc* wykazano, że w grupie CS+UCS, istotnie zwiększyła się liczebność SST-IN w obszarze monokularnym prawej V1 w porównaniu do obszaru monokularnego lewej V1 ($p^* = 0,0366$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Zliczenia SST-IN w obszarze monokularnym prawej V1 grupy CS+UCS nie różniły się istotnie od obszaru binokularnego prawej V1 ($p = 0,9764$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya), ani od obszaru binokularnego lewej V1 (odpowiednio: $p = 0,1924$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). W porównaniu do grupy kontrolnej obszary monokularne prawej i lewej V1 grupy trenowanej istotnie różniły się od siebie (odpowiednio: $p^{***} = 0.0001$ o $p^{***} = 0,0002$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

W obszarach binokularnych grupy CS+UCS również zauważono wzrost liczby SST-IN w korze lewej V1, jak i prawej V1, w porównaniu do grupy, jednak brak różnicy statystycznej między obszarami binokularnymi grupy CS+UCS. Grupa kontrolna nie wykazała żadnych istotnych różnic w SST-IN pomiędzy obszarami monokularnymi i binokularnymi prawej i lewej strony pierwszorzędowej kory wzrokowej ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) (patrz Rycina 31A).

Analiza zmian liczebności SST-IN w kolejnych warstwach kory w grupie CS+UCS wykazała, że w warstwach I, II i III kory V1 pomiędzy obszarami monokularnymi kory prawej i lewej V1 zaobserwowano wzrost liczby SST-IN (odpowiednio dla I, II i III: $p_I^* = 0,0216$, $p_{II}^{**} = 0,0065$, $p_{III}^{**} = 0,0087$, test U Manna-Whitneya). W warstwach kory prawej i lewej V1 obszarów binokularnych znaleziono różnice w warstwie V ($p_V^* = 0,0195$, test U Manna-Whitneya).

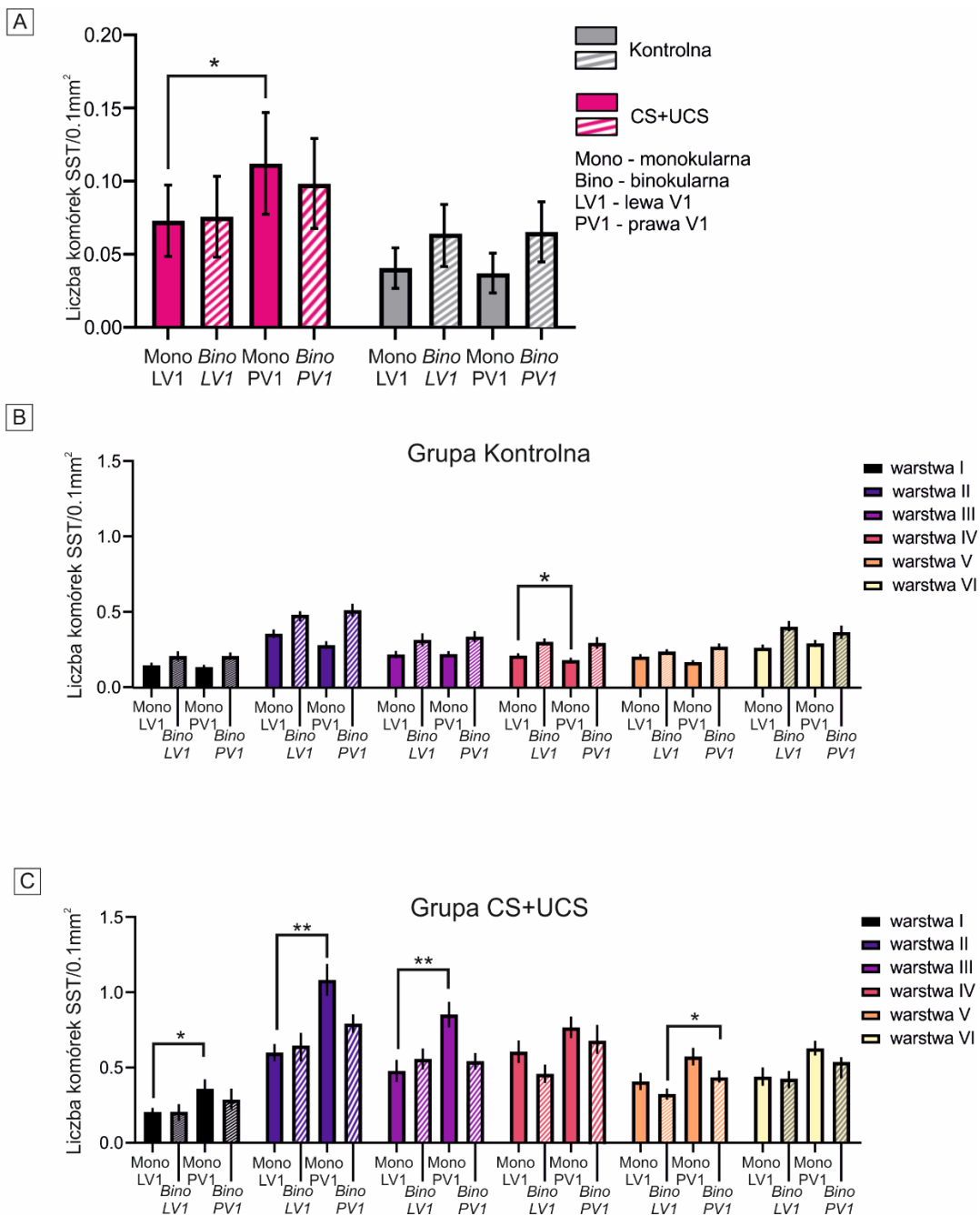
W grupie kontrolnej znaleziono różnice w liczebności SST-IN w warstwie IV kory prawej i lewej V1 obszarów monokularnych ($p_{IV}^* = 0,0108$, test U Manna-Whitneya), ale dla obszarów binokularnych prawej a lewej V1 nie znaleziono żadnych różnic pomiędzy warstwami ($p \geq 0.05$, test U Manna-Whitneya).

Sprawdzono, czy występują różnice w liczebności SST-IN pomiędzy obszarami monokularnymi a binokularnymi V1 w grupie CS+UCS. Analizy wykazały, że w kolejnych warstwach liczebność SST-IN nie różni się istotnie pomiędzy obszarem monokularnym a binokularnym lewej V1 w kolejnych warstwach I - VI ($p \geq$

0.05, test Wilcoxona). Pomiedzy obszarem monokularnym a binokularnym prawej V1 różnice znaleziono w warstwach II, III i V ($p_{II}^* = 0,0313$ i $p_{III}^* = 0,0313$ i $p_V^* = 0,0313$ test Wilcoxona) (patrz Rycina 31C)

W grupie kontrolnej zaobserwowano różnice w kolejnych warstwach liczebności SST-IN istotnie różniących się pomiędzy obszarem monokularnym a binokularnym lewej V1 w kolejnych warstwach I, III i VI ($p_I^* = 0,0313$ i $p_{III}^* = 0,0313$ i $p_{VI}^* = 0,0313$ test Wilcoxona). Pomiedzy obszarem monokularnym a binokularnym prawej V1 różnice znaleziono w warstwach II, IV i V ($p_{II}^* = 0,0313$, $p_{IV}^* = 0,0313$ i $p_V^* = 0,0313$ test Wilcoxona) (patrz Rycina 31B). Wyniki analizy statystycznej dla grupy kontrolnej i CS+UCS zawarto w tabeli: Tabela 38.

Wyniki jednoznacznie wskazały, że 7-dniowe warunkowanie klasyczne z bodźcem CS do oka lewego, powoduje wysoki wzrost liczebności neuronów zawierających somatostatynę w obszarze monokularnym prawej V1. W obszarach binokularnych w obu półkulach wzrost tych liczebności neuronów był mniejszy, lecz istotnie różny od grupy kontrolnej. W niestymulowanym segmencie monokularnym lewej V1 również poziom liczebności neuronów zawierających somatostatynę był istotnie różny od grupy kontrolnej. **Szczególnie wysoki wzrost liczebności SST-IN zaobserwowano w warstwach II, III i VI obszarów monokularnych V1** i w warstwach V i VI obszarów binokularnych V1.



Rycina 31 - Liczba komórek z ekspresją SST. Po warunkowaniu CS+UCS zaobserwowano wzrost zagęszczenia komórek immunoreaktywnych SST. Wyniki statystyczne przedstawiono w tabeli: Tabela 37 i Tabela 38.

- Liczba komórek z ekspresją SST w obszarach mono i binokularnych kory V1. Po warunkowaniu CS+UCS zaobserwowano wzrost zagęszczenia komórek immunoreaktywnych SST w porównaniu z grupą kontrolną.
- Analiza liczby komórek na 0.1mm² z ekspresją SST w grupie kontrolnej w poszczególnych warstwach kory V1 w obszarach mono- i binokularnych.
- Analiza liczby komórek na 0.1mm² z ekspresją SST w grupie CS+UCS w poszczególnych warstwach kory V1 w obszarach mono- i binokularnych.

9.4.2 Warunkowanie nie wpływa na ekspresję parwalbuminy

Analiza danych wykazała, że warunkowania klasycznego z CS podawanym do lewego oka nie wpłynęła na liczbę neuronów zawierających parwalbuminę (PV-IN), zarówno w "trenowanej" prawej korze wzrokowej, jak i lewej. Wyniki statystyki opisowej przedstawiono w tabeli: Tabela 39 i Tabela 40.

Liczebność PV-IN dla grupy CS+UCS nie różniła się od liczebności PV-IN dla grupy kontrolnej ($F(3, 40) = 0,01405$, $p = 0,9977$, test dwuczynnikowej ANOVY). W testach *post-hoc* nie wykazano różnic w liczebności PV, w grupie CS+UCS pomiędzy obszarami monokularnym prawej V1 a lewej V1 ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) oraz pomiędzy obszarem monokularnym prawej V1 a obszarem binokularnym prawym i lewym V1 ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Zliczenia PV-IN wykazały, że obszar monokularny kory prawej V1 grupy CS+UCS nie różnił się od obszarów monokularnych prawej i lewej V1 grupy kontrolnej ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Obszar monokularny kory lewej V1 w grupie CS+UCS nie różnił się w liczebności PV-IN od obszarów binokularnych prawej i lewej V1 grupy kontrolnej ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya).

W obszarach binokularnych V1 grupy CS+UCS również nie zauważono istotnego wzrostu liczby PV-IN w porównaniu do grupy kontrolnej ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya). Grupa kontrolna nie wykazała żadnych istotnych różnic w liczebności PV-IN pomiędzy obszarami monokularnymi i binokularnymi prawej i lewej strony pierwszorzędowej kory wzrokowej ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Tukeya) (patrz Rycina 32A).

W kolejnych, odrębnych analizach przeanalizowano dane weryfikując, czy w warstwach pierwszorzędowej kory wzrokowej można zaobserwować zmiany w liczebności PV-IN w grupie kontrolnej i grupy CS+UCS.

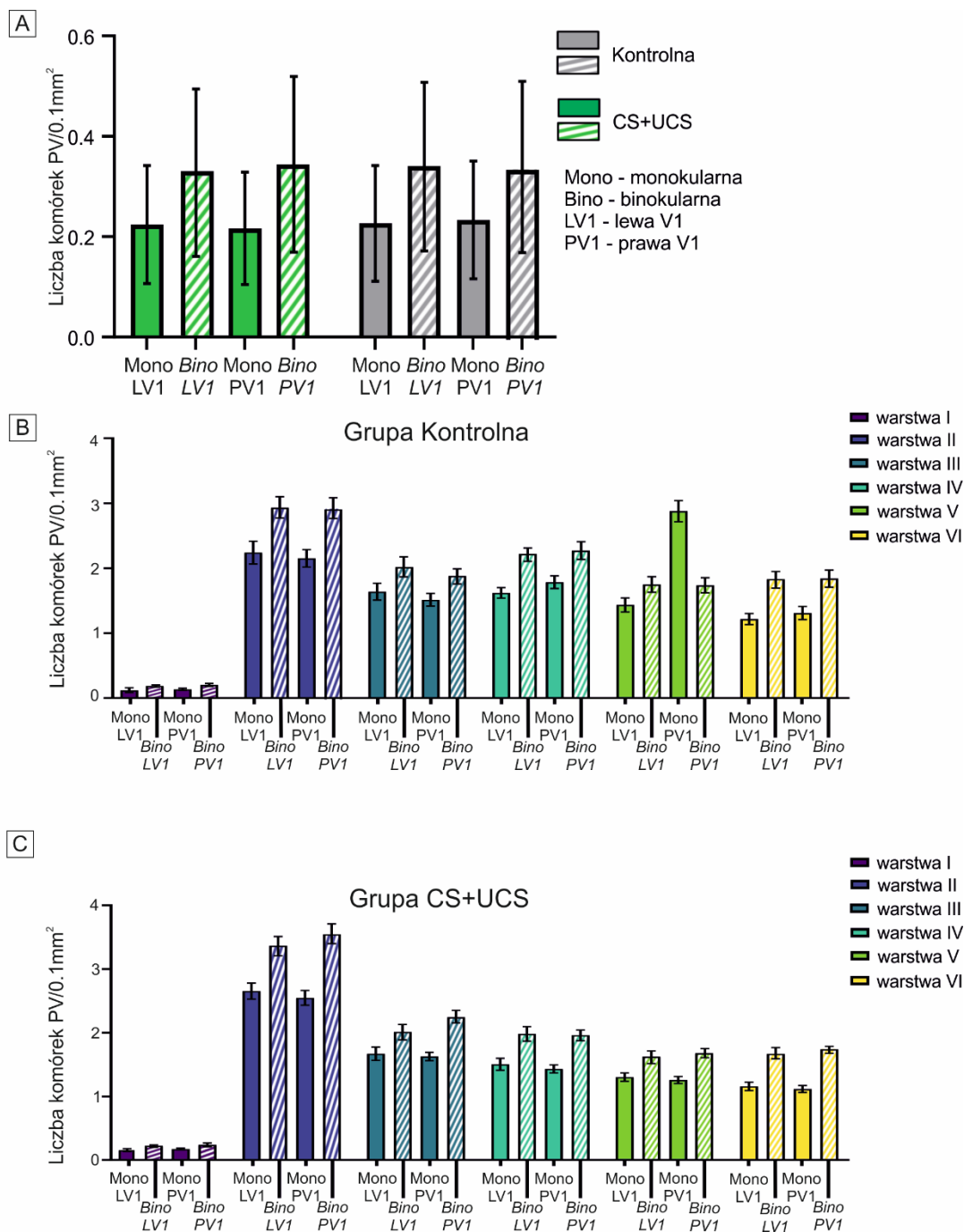
W grupie CS+UCS wyniki wykazały, że w kolejnych warstwach kory V1 obszarów monokularnych prawej i lewej V1 nie zaobserwowano wzrostu liczebności PV-IN ($p \geq 0.05$, test U Manna-Whitneya). W warstwach prawej i lewej V1 obszarów binokularnych również nie znaleziono różnic w liczebności ($p \geq 0.05$, test U Manna-Whitneya). W grupie kontrolnej nie znaleziono różnic w liczebności PV-IN pomiędzy kolejnymi warstwami prawego a lewego obszaru monokularnego ($p \geq 0.05$, test U Manna-Whitneya) i binokularnego V1 ($p \geq 0.05$, test U Manna-Whitneya).

Sprawdzono, czy występują różnice w liczebności PV-IN pomiędzy obszarami monokularnymi a binokularnymi po tożsamej stronie kory V1, w grupie CS+UCS. Analizy wykazały, że w kolejnych warstwach liczebność PV-IN różni się istotnie pomiędzy obszarem monokularnym a binokularnym lewej V1 w

warstwach II, IV, i VI ($p^*=0,0313$, test Wilcoxon) oraz pomiędzy obszarami monokularnymi a binokularnymi kory prawej V1 w warstwach II, III, IV, V i VI ($p^*=0,0313$, test Wilcoxon) (patrz Rycina 32C).

Różnice w kolejnych warstwach liczebności PV-IN obszarów mono i binokularnych zaobserwowano w grupie kontrolnej (odpowiednio – lewa V1: $p_{II}^*=0,0313$, $p_{IV}^*=0,0313$; prawa V1: $p_{VI}^*=0,0313$, test Wilcoxon) (patrz Rycina 32B). Wyniki analizy statystycznej dla grupy kontrolnej i CS+UCS zawarto w tabeli: Tabela 40.

Wyniki jednoznacznie wskazały, że 7-dniowe warunkowanie z bodźcem wzrokowym skierowanym do oka lewego, nie wpłynęło istotnie na zmiany w liczebności neuronów zawierających parwalbuminę w obszarze monokularnym prawej V1. Zaobserwowano różnice w liczebności komórek PV-IN w kolejnych warstwach obszarów mono i binokularnych V1, ale nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupą kontrolną w warunkowaną.



Rycina 32- Liczba komórek z ekspresją PV. Po warunkowaniu CS+UCS nie zaobserwowano wzrostu zagęszczenia komórek immunoreaktywnych PV. Wyniki statystyczne przedstawiono w tabeli: Tabela 39 i Tabela 40.

- Liczba komórek z ekspresją PV. Po warunkowaniu CS+UCS nie zaobserwowano wzrostu zagęszczenia komórek immunoreaktywnych PV w porównaniu z grupą kontrolną.
- Analiza liczby komórek na 0.1mm² z ekspresją PV w grupie kontrolnej w poszczególnych warstwach kory V1 w obszarach mono- i binokularnych.
- Analiza liczby komórek na 0.1mm² z ekspresją PV w grupie CS+UCS w poszczególnych warstwach kory V1 w obszarach mono- i binokularnych.

9.5 WPŁYW WARUNKOWANIA KLASYCZNEGO NA PRACĘ SERCA

Na tym etapie badań celem było ustalenie, czy tylko warunkowanie (CS+UCS) wpływa istotnie na zmiany w pracy serca podczas trwania treningu w okresie przed bodźcem bezwarunkowym. Dodatkowo postanowiono sprawdzić, czy warunkowanie bodźcem wzrokowym, czarno-białymi paskami poruszającymi się w orientacji ukośnej 45°\ wpłynie na późniejsze różnicowanie tego bodźca spośród innych bodźców i będzie to widoczne na rejestrowanej pracy serca.

9.5.1 Wpływ treningu na pracę serca

W celu zbadania wpływu treningu na pracę serca przeanalizowano czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG zarejestrowanych na 0.5 sekundę przed bodźcem UCS, 1 i 7-go dnia treningu w grupach: kontrolnej, warunkowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO. Średnia częstotliwość pracy serca na 0.5 sek. przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS, 1-go i 7-go dnia treningu dla 4 grup eksperymentalnych z odchyleniem standardowym przedstawiono w tabeli: Tabela 41.

Analiza pracy serca dla grupy CS+UCS wykazała, że dla tej grupy praca serca 7-go dnia istotnie różniła od pracy serca dnia 1-go ($p^{**} = 0.0058$, test Wilcoxona), tak samo jak praca serca w grupie CS ($p^{**} = 0.0085$, test Wilcoxona), grupy kontrolnej ($p^{*} = 0.0414$, test Wilcoxona). W grupie PSEUDO nie było różnicy pomiędzy 1-szym a 7-mym dniem treningu ($p = 0.1922$, test Wilcoxona).

Następnie sprawdzono, czy grupy różnią się między sobą 1-ego jak i 7-go dnia treningu. Analiza uzyskanych danych wykazała, że trening CS+UCS istotnie wpłynął na pracę serca ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal Wallis). Testy *post-hoc* wykazały, że grupa CS+UCS różni się od grupy kontrolnej 1-go ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) i 7-go ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) dnia treningu, od PSEUDO 1-go ($p^{***} = 0.0002$) i 7-go ($p^{***} < 0.0001$) i grupy CS 1-go ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna) i 7-go ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna). Grupa PSEUDO i grupa CS 1-go ani 7-go dnia nie różniły się od siebie ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna), ani od grupy kontrolnej ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunna).

Wyniki wskazują, że trening CS+UCS wpłynął istotnie na pracę serca i wystąpienie tzw. warunkowej bradykardii. Warunkowa bradykardia, tj. zmniejszona częstotliwość bicia serca przed wystąpieniem bodźca warunkowanego UCS obserwowana jest u tej grupy już od pierwszego dnia, aż do końca trwania procedury treningu. **U innych grup, CS oraz PSEUDO nie zaobserwowano istotnie innej pracy serca oraz nie zaobserwowano zmian istotnych w grupie kontrolnej.**

9.5.2 Różnicowanie bodźców wzrokowych i wpływ ich prezentacji na pracę serca

W celu zbadania czy warunkowanie wpłynęło na różnicowanie bodźców wzrokowych i na pracę serca, przeanalizowano czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG zarejestrowanych przed procedurą treningu, dzień przed (dzień 0) i dzień po (dzień 8), dla wszystkich grup: kontrolnej, warunkowanej CS+UCS, CS i PSEUDO. Podczas tych dwóch dodatkowych rejestracji, zaprezentowano 4 różne bodźce wzrokowe (czarno-białych paski poruszające się pod kątem $0^\circ\downarrow$, $45^\circ\searrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nwarrow$, odpowiednio: poziome, ukośne – takie same jak podczas treningu, pionowe i ukośne – odwrotnie poruszające się niż podczas treningu). Wyniki statystyki opisowej średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG dla kolejnych bodźców wzrokowych w dniu 0-ym i 8-ym przedstawiono w tabeli: Tabela 42.

Na początek przeanalizowano wyniki w celu sprawdzenia, czy występują różnice wewnątrz każdej grupy dla obu pomiarów.

Wyniki wykazały, że grupa kontrolna nie wykazała różnic w czasie pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania bodźców orientacyjnych $45^\circ\searrow$ od innych bodźców $0^\circ\downarrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nwarrow$ w 0-ym dniu ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). W 8-ym dniu średni czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania bodźców orientacyjnych $0^\circ\downarrow$ różnił się istotnie od innych bodźców, $45^\circ\searrow$ ($p^* = 0.026$, test wielokrotnych porównań Dunna), ale i od $90^\circ\rightarrow$ ($p^{**} = 0.0088$, test wielokrotnych porównań Dunna). Dodatkowo, nie wykazano różnic dla średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami czasu aktywności serca podczas prezentacji bodźca orientacyjnego $45^\circ\searrow$ w porównaniu dnia 0-ego i 8-ego ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 33A). Wyniki te wskazują, na brak wpływu prezentowanych bodźców o różnej orientacji na pracę serca.

Przeanalizowanie danych dla grupy CS+UCS wykazały, że średni czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania kolejnych bodźców pomiędzy dniem 0-ym a dniem 8-ym różni się istotnie ($p^{***} < 0.001$, Kruskal-Wallis test). Dla tej grupy w dniu 0-ym średnim czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania bodźca orientacyjnego $45^\circ\searrow$ nie różnił się od innych bodźców, $0^\circ\downarrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nwarrow$ ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Dla dnia 8-ego, czyli jeden dzień po treningu CS+UCS, średni czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania bodziec orientacyjny $45^\circ\searrow$ różnił się **istotnie od innych bodźców orientacyjnych** $0^\circ\downarrow$ ($p^{***} < 0.001$), $90^\circ\rightarrow$ ($p^* = 0.031$) i $135^\circ\nwarrow$ ($p^{***} = 0.0002$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 33B).

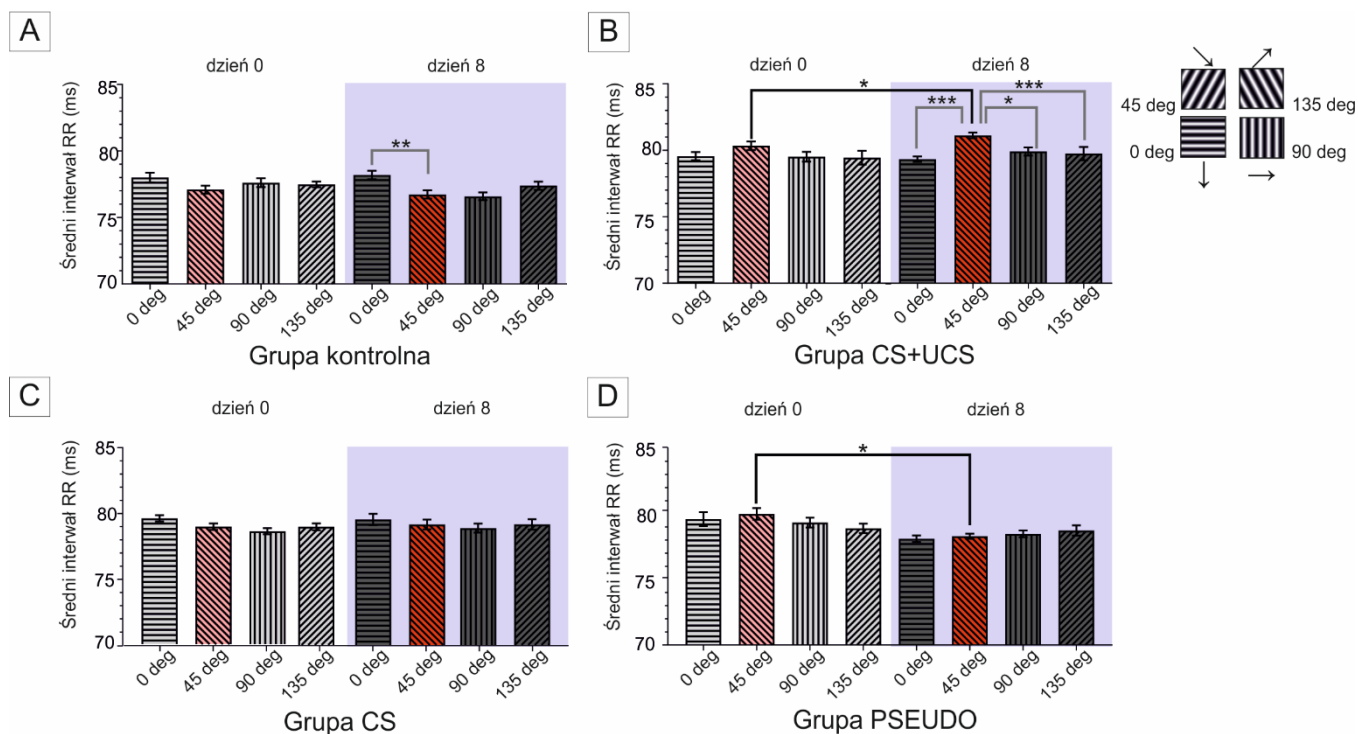
Dodatkowo, sprawdzono, czy różni się praca serca 0-go i 8-go dnia tylko dla bodźców wzrokowych poruszających się w orientacji $45^\circ\searrow$. Dla grupy CS+UCS średni czas pomiędzy kolejnymi załamkami podczas prezentacji tych bodźców (takich samych jak podczas warunkowania klasycznego) istotnie się różnił

między 0-tym a 8-tym dniem ($p^*=0.0271$, test wielokrotnych porównań Dunna). Sprawdzono również, czy bodźce orientacyjne dla $0^\circ\downarrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nearrow$ różnią się od siebie między 0-tym a 8-tym dniem, jednak nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie ($p\geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 33C).

Grupa CS nie wykazała różnic w średnim czasie pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania bodźców wzrokowych czarno-białych pasków pod kątem $45^\circ\searrow$ od innych bodźców $0^\circ\downarrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nearrow$ w 0-tym dniu jak i w dniu 8-tym ($p\geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Nie wykazano też różnic dla średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami aktywności serca podczas prezentacji bodźca orientacyjnego $45^\circ\searrow$ w porównaniu dnia 0-ego i 8-ego ($p\geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 33C).

Grupa PSEUDO nie wykazała różnic w średnim czasie pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG podczas prezentowania bodźców wzrokowym czarno-białych pasków pod kątem $45^\circ\searrow$ od innych bodźców $0^\circ\downarrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nearrow$ w 0-tym dniu ($p\geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Po pseudowarunkowaniu, w dniu 8-tym nie wykazano również różnic statystycznych pomiędzy bodźcem orientacyjnym $45^\circ\searrow$ a $0^\circ\downarrow$, $90^\circ\rightarrow$ i $135^\circ\nearrow$ ($p\geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Wykazano natomiast różnice dla średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami podczas prezentacji bodźca o orientacji $45^\circ\searrow$ w porównaniu dnia 0-ego i 8-ego ($p^*= 0.02$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 33D).

Dodatkowo sprawdzono, czy grupy, kontrolna, warunkowana CS+UCS, eksponowana na CS oraz PSEUDO, różnią się pomiędzy sobą średnim czasem pomiędzy kolejnymi załamkami pracy serca, 0-go i 8-go dnia (przed i po treningu), dla bodźca wzrokowego o orientacji $45^\circ\searrow$. Wyniki wykazały, że grupa CS+UCS istotnie różni się od grupy kontrolnej w dniu 0-tym i 8-tym ($p^{***}<0.001$, test U Mann-Whitneya). Grupa CS+UCS od grupy CS różni się istotnie w dniu 0-tym ($p^*=0.0177$, test U Mann-Whitneya) jak i w dniu 8-tym ($p^*=0.0174$, test U Mann-Whitneya). Grupa CS+UCS nie różniła się w średniej częstotliwości pracy serca od grupy PSEUDO w dniu 0-tym ($p=0.9798$, test U Mann-Whitneya), ale istotnie różni się w dniu 8-tym ($p^{***}<0.001$, test U Mann-Whitneya).



Rycina 33 – Średni czas pomiędzy załamkami R dla każdej prezentowanej orientacji dnia 0 oraz dnia 8 dla (A) grupy kontrolnej; (B) grupy CS+UCS; (C) grupy CS; (D) grupy PSEUDO.

Wyniki statystyki opisowej średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG dla kolejnych bodźców wzrokowych (0°↓, 45°↘, 90°→, 135°↗, deg – stopień orientacji) w dniu 0-wym i 8-y przedstawiono w Tabela 43.

Wyniki uzyskane w rozdziale jednoznacznie wskazały, że 7-dniowe warunkowanie istotnie wpłynęło na różnicowanie bodźca wzrokowego użytego podczas warunkowania. Tylko w grupie CS+UCS zaobserwowano bradykardię na bodziec wykorzystany podczas treningu w porównaniu do trzech innych bodźców. Nie zaobserwowano podobnych wyników dla grupy kontrolnej, eksponowanej na CS i PSEUDO.

9.5.3 Wpływ hamowania aktywności interneuronów z ekspresją SST na pracę serca w trakcie treningu

W celu zbadania wpływu hamowania aktywności SST-IN podczas warunkowania klasycznego na pracę serca przeanalizowano czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG zarejestrowanych podczas treningu na 0.5 sekundę przed bodźcem UCS dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS podaniem CNO (wyhamowaną aktywnością SST-IN) oraz dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl (bez wyhamowanej aktywności SST-IN). Średni czas pracy serca z odchyleniem standardowym przedstawiono na 0.5 sek. przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS, 1-go i 7-go dnia treningu dla obu grup eksperymentalnych w tabeli: Tabela 43.

Sprawdzono, czy wyhamowanie aktywności SST-IN podczas trwania treningu CS+UCS ma wpływ na pracę serca.

Wyniki wykazały, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO nie różni się średnim czasem pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG 1-go a 7-go dnia treningu ($p \geq 0.05$, test Wilcoxon). Również analiza trenowanej SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazała brak różnic pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG 1-go a 7-go dnia treningu ($p \geq 0.05$, test Wilcoxon).

Następnie sprawdzono, czy średni czas pracy serca grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO różni się w porównaniu do grupy kontrolnej, warunkowanej CS+UCS, grupy CS i PSEUDO. Analiza wykazała, że średnim czasem pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG różni się między grupami 1-go dnia treningu (1-go F (4, 281) = 30.04, $p^{***} < 0.001$, test jednoczynnikowa ANOVA) jak i 7-go dnia treningu (F (4, 327) = 20.12, $p^{***} < 0.001$, test jednoczynnikowa ANOVA). Jednak testy *post-hoc* wykazały, że od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO grupy kontrolna, grupa eksponowana na CS i PSEUDO nie różnią się istotnie 1-go ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Luneta) ani 7-go dnia ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunnetta). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO istotnie różniła się tylko od grupy CS+UCS 1-go, jak i 7-go dnia treningu ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunnetta).

Wykonano również porównanie dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl z grupą kontrolną, trenowaną CS+UCS, grupą CS i PSEUDO. Wyniki wykazały istotne różnice pomiędzy grupami 1-go, jak i 7-go dnia treningu (test wyników dnia 1-go F (4, 280) = 33.06, $p^{***} < 0.001$, test wyników dnia 7-go F (4, 326) = 24.70, $p^{***} < 0.001$, test jednoczynnikowa ANOVA). Jednak testy *post-hoc* wykazały, że od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, grupy: kontrolna, eksponowana na CS i PSEUDO nie różnią się istotnie 1-go ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunnetta) ani 7-go dnia ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych powtórzeń Dunnetta). Grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl istotnie różniła się tylko od grupy CS+UCS 1-go, jak i 7-go dnia treningu ($p^{***} < 0.0001$, test wielokrotnych powtórzeń Dunnetta).

Wyniki wskazują, że hamowanie aktywności interneuronów z ekspresją SST podczas treningu CS+UCS nie wpłynęło istotnie na pracę serca i wystąpienie tzw. warunkowej bradykardii. Jednak mimo braku wyraźnych istotnych różnic, średni czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl (czyli bez wyhamowanych SST-IN) był dłuższy (serce biło wolniej) o ~ 1% od grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO.

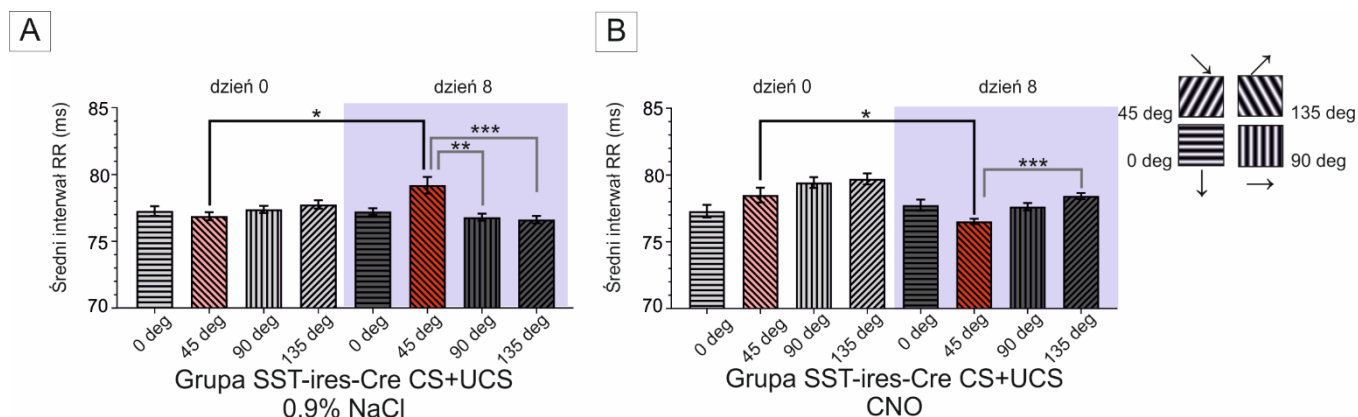
9.5.4 Wpływ hamowania aktywności interneuronów z ekspresją SST na różnicowanie bodźców wzrokowych i wpływ ich prezentacji na pracę serca

W celu zbadania czy wyhamowanie aktywności SST-IN podczas warunkowania wpłynęło na różnicowanie bodźców wzrokowych i wpływających na pracę serca, przeanalizowano czas pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG zarejestrowanych przed (dzień 0) i po (dzień 8) procedurze treningu. Zaprezentowano bodziec CS wykorzystany podczas treningu, czarno-białe paski poruszające się w orientacji $45^\circ \searrow$ oraz poruszających się pod kątem $0^\circ \downarrow$ (orientacja pozioma o ruchu pionowym), $90^\circ \rightarrow$ (orientacja pionowa, ruch poziomy) i $135^\circ \nearrow$ (ukośna orientacja, odwrotna do 45°). Bodźce te zaprezentowano dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO oraz dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9%. Wyniki statystyki opisowej średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG dla kolejnych bodźców wzrokowych w dniu 0-ym i 8-ym dla obu grup przedstawiono w tabeli: Tabela 44.

Na początek przeanalizowano wyniki w celu sprawdzenia, czy występują różnice wewnątrz każdej grupy dla obu pomiarów, pomiędzy dniem 0-ym a 8-ym. Analiza wykazała, że w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO występuje różnica w częstotliwości pracy serca pomiędzy tymi dniami ($p^{***} = 0.0001$, test Kruskal-Wallis). Wyniki testów *post-hoc* wykazały, że w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO aktywność serca dla bodźca wzrokowego, czarno-białych pasków, poruszających się ukośnie pod kątem $45^\circ \searrow$ (bodziec wykorzystany podczas treningu-CS) przed warunkowaniem klasycznym (dzień 0) nie różnił się istotnie statystycznie od pracy serca podczas prezentacji innych bodźców orientacyjnych, $0^\circ \downarrow$, $90^\circ \rightarrow$ i $135^\circ \nearrow$ ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Po warunkowaniu klasycznym (dnia 8) aktywność pracy serca podczas prezentacji bodźca o orientacji $45^\circ \searrow$ różnił się istotnie statystycznie od $135^\circ \nearrow$ ($p^{***} = 0.0003$, test wielokrotnych porównań Dunna), ale nie różnił się istotnie od orientacji $0^\circ \downarrow$ i $90^\circ \rightarrow$ ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Dodatkowo, sprawdzono, czy różni się praca serca 0-go i 8-go dnia tylko dla bodźca wzrokowego o orientacji $45^\circ \searrow$. Analiza wykazała istotną różnicę statystyczną pomiędzy dniem 0-ym a 8-ym ($p^* = 0.012$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 34B).

Analiza weryfikująca, czy występują różnice wewnątrz każdej grupy dla obu pomiarów, pomiędzy dniem 0-ym a 8-ym, wykazała, że grupa SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl różni się częstotliwością bicia serca ($p^{**} = 0.027$, test Kruskal-Wallis). Jednak w przeciwieństwie do wyników grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO, czas pomiędzy załamkami R jest dłuższy. Wyniki testów *post-hoc* dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl wykazały, że aktywność serca dla bodźca wzrokowego o orientacji $45^\circ \searrow$ w dniu 0-ym nie różnił się istotnie statystycznie od pracy serca podczas prezentacji innych bodźców, $0^\circ \downarrow$, $90^\circ \rightarrow$ i $135^\circ \nearrow$ ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Po treningu warunkowania klasycznego, w dniu 8-ym aktywność pracy serca podczas prezentacji orientacji $45^\circ \searrow$ różniła się od istotnie statystycznie od pracy

serca podczas prezentacji innych bodźców, $90^\circ \rightarrow$ ($p^* = 0.019$, test wielokrotnych porównań Dunna) i $135^\circ \nearrow$ ($p^{**} = 0.0024$, test wielokrotnych porównań Dunna), ale nie różniła się istotnie od orientacji $0^\circ \downarrow$ ($p \geq 0.05$, test wielokrotnych porównań Dunna). Dodatkowo, sprawdzono, czy różni się praca serca 0-go i 8-go dnia tylko dla bodźców wzrokowych o orientacji $45^\circ \searrow$. Analiza wykazała istotną różnicę statystyczną pomiędzy dniem 0-ym a 8-mym ($p^* = 0.013$, test wielokrotnych porównań Dunna) (patrz Rycina 34A).



Rycina 34 - Średni czas pomiędzy załamkami R dla każdej prezentowanej orientacji dnia 0 oraz dnia 8 dla (A) SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl; (B) SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO.

Wyniki statystyki opisowej średniego czasu pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG dla kolejnych bodźców orientacyjnych ($0^\circ \downarrow$, $45^\circ \searrow$, $90^\circ \rightarrow$, $135^\circ \nearrow$, deg – stopień orientacji) w dniu 0-ym i 8-ym przedstawiono w tabeli: Tabela 44.

Wyniki uzyskane w tej części badania jednoznacznie wskazały, że wyhamowanie aktywności SST-IN podczas 7-dniowego warunkowania istotnie wpłynęło na różnicowanie bodźca wzrokowego użytego podczas warunkowania. Natomiast w grupie SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl (czyli bez wyhamowanych SST-IN) zaobserwowano bradykardię na bodziec wykorzystany podczas treningu w porównaniu do trzech innych bodźców. Nie zaobserwowano podobnych wyników dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO (z wyhamowanymi SST-IN).

10 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

- ❖ Rejestracja sygnałów optycznych ISOI pod wpływem orientacyjnych bodźców wzrokowych dla kolejnych stymulacji wzrokowych pozwala na zmapowanie wrażliwości orientacyjnej kory V1 w postaci czasowych zmian w sygnale optycznym jak i przestrzennych map aktywności korowej:
 - ◆ Sygnał optyczny charakteryzował się podobnymi właściwościami przebiegu dla odpowiednich bodźców orientacyjnych, przy czym najsilniejszą aktywność zarejestrowano dla stymulacji jednoocznej przeciwstronnej to rejestrowanej kory dla bodźców poziomych ($0^\circ \downarrow / 180^\circ \uparrow$);
 - ◆ Wyniki przestrzennych map aktywności V1 zarejestrowane metodą ISOI wskazują na brak różnic w wielkości obszarów aktywnych, ale bodźce o tych samych orientacjach skośnych dokładnie się pokrywają podczas stymulacji tożsamernej podczas gdy te aktywowane podczas stymulacji przeciwstronnej różnią się w całym obszarze sensorycznym;
 - ◆ Dodatkowo, rejestracja sygnałów optycznych ISOI pozwoliła na wizualizacje i analizę oscylacji sygnału optycznego. Wyniki wskazują na specyficzną aktywację różnych zespołów neuronalnych w pierwotnej korze wzrokowej myszy przez bodźce wzrokowe o odpowiedniej orientacji.
- ❖ Warunkowanie klasyczne wpływa na pracę serca u myszy:
 - ◆ Wpływ treningu jest obserwowany już od pierwszego dnia procedury;
 - ◆ Po 7-dniowej zaobserwowano zwolnienie pracy serca tylko na prezentacje bodźca warunkowego, w porównaniu do innych bodźców, o tej samej charakterystyce, ale innej orientacji kierunku ruchu czarno-białych pasków;
 - ◆ Zmian pracy serca nie zaobserwowano dla grupy CS, PSEUDO i kontrolnej.
- ❖ Warunkowanie klasyczne, pseudowarunkowanie i ekspozycja na bodziec wzrokowy wpływa na siłę sygnałów optycznych zarejestrowanych podczas aktywacji kory V1:
 - ◆ Grupa CS+UCS charakteryzuje się silniejszymi sygnałami optycznymi dla wszystkich orientacji bodźców wzrokowych niż inne grupy;
 - ◆ Warunkowanie klasyczne, pseudowarunkowanie i ekspozycja na bodziec wzrokowy istotnie wpływa na rozmiar obszarów aktywacji kory V1;
 - ◆ Po warunkowaniu obserwowano znaczne zmniejszenie obszarów aktywacji;
 - ◆ Pseudowarunkowanie i ekspozycja na bodziec wzrokowy również wpływały na zmniejszenie obszarów aktywacji w V1, jednak w mniejszym stopniu;
 - ◆ Obszar aktywacji w grupie warunkowanej był istotnie mniejszy od pozostałych grup;

- ◆ Żadna z grup nie wykazała istotnych różnic w rozmiarach obszarów aktywacji dla prezentowanych różnych bodźców orientacyjnych.
- ❖ Warunkowanie klasyczne istotnie wpływa na zwiększenie liczebności neuronów zawierających somatostatynę, ale nie parwalbuminę w pierwszorzędowej korze wzrokowej:
 - ◆ Liczba neuronów IR-SST+ na jednostkę powierzchni była wyższa w obszarze monokularnym prawej V1, położonego przeciwstronnie do stymulowanego oka. Wzrost IR-SST+ zaobserwowano również w obszarze monokularnym lewej V1, choć w mniejszym stopniu niż w korze prawej V1;
 - ◆ Obszary binokularne nie wykazywały istotnego wzrostu liczebności neuronów IR- SST+.
 - ◆ Wszystkie warstwy I-VI obszarów monokularnych kory V1 wykazywały wzrost liczebności neuronów IR- SST+, szczególnie w warstwach II, III i V;
 - ◆ Liczebność neuronów z ekspresją parwalbuminy nie zmieniała się po treningu.
- ❖ Chemogenetyczne wyhamowanie neuronów SST-IN podczas warunkowania powoduje spadek efektu zmniejszenia obszaru aktywacji po treningu:
 - ◆ Nie wpływa na rozmiar obszarów aktywacji dla kolejnych prezentowanych orientacji;
 - ◆ Powoduje spadek siły sygnałów optycznych w prawej V1;
 - ◆ Wyhamowanie neuronów SST-IN podczas warunkowania nie wpłynęło na pracę serca podczas treningu w porównaniu do innych grup, ale po treningu nie obserwowano bradykardii w odpowiedzi na bodziec warunkowy.

11 Dyskusja

W niniejszej rozprawie przeprowadzono badania dotyczące mechanizmu powstawania zmian plastycznych w pierwszorzędowej korze wzrokowej. Zmiana ta została wywołana poprzez uczenie asocjacyjne w paradygmacie warunkowania klasycznego z awersyjnym bodźcem bezwarunkowym, gdzie bodźcem warunkowym były ruchome paski o specyficznej orientacji. Zastosowanie tego schematu treningu spowodowało wzrost aktywności kory wzrokowej w reakcji na bodźce wzrokowe, co zostało zbadane przy użyciu spektrometrii optycznej ISOI. Potwierdzono, że obrazowanie optyczne sygnału wewnętrznego (ISOI) może być cenną metodą badania aktywności w pierwotnej korze wzrokowej myszy wywołanej przez bodźce orientacyjne. W szczególności umożliwia to badanie dynamiki zmian rozproszenia światła wywołanych przez poruszające się czarno-białe paski, które okazały się różne dla różnych orientacji i stymulacji wzrokowej (obuoczna, przeciwstronna i tożstronna) pod wpływem różnych doświadczeń.

Wyniki eksperymentów przedstawionych w niniejszej dysertacji wskazują, że funkcjonalna plastyczność pierwszorzędowej kory wzrokowej u dorosłych zwierząt, wywołana warunkowaniem klasycznym, zależy od aktywności interneuronów SST, a nie od interneuronów PV. Selektywna, chemogenetyczna blokada aktywności SST spowodowała zahamowanie powstawania zmian plastycznych oraz zaburzyła reakcję warunkowaną, nabywaną w trakcie warunkowania klasycznego.

Wyniki te sugerują bezpośredni wpływ kory wzrokowej na kształtowanie się śladu pamięciowego oraz udział w przetwarzaniu informacji na szlaku kontrolującym pracę serca. Uzyskane wyniki stanowią istotne uzupełnienie istniejącej wiedzy w tych obszarach, ponieważ dotychczas w literaturze nie poświęcono dostatecznej uwagi roli obszarów korowych w formowaniu się śladu pamięciowego i ich wpływu na reakcje fizjologiczne organizmu, a także roli interneuronów SST w plastyczności pierwszorzędowej korze wzrokowej myszy.

11.1 CHARAKTERYSTYKA WRAŻLIWOŚCI ORIENTACYJNEJ MYSIEJ KORY V1

11.1.1 Ogólna charakterystyka wrażliwości orientacyjnej myszy

Selektywność orientacji jest kluczową cechą pierwotnej kory wzrokowej, która wpływa na rozpoznawanie obiektów. Stymulacja różnymi bodźcami wzrokowymi prowadziła do aktywacji obszarów w V1 o odmiennych zakresach podczas stymulacji jednoocznej, jak i obuocznej (patrz Rycina 13). Zmiany w aktywności kory wzrokowej lepiej manifestowały się w amplitudzie sygnałów zmian w rozproszeniu światła ISOI (sygnałów optycznych, patrz Rycina 14) niż w rozmiarach aktywacji, jednak różnice były wyraźne.

U zwierząt nie poddanych żadnym doświadczeniom wzrokowym największą zmianę w rozproszeniu światła zaobserwowano po stymulacji przeciwstronnej w porównaniu do stymulacji obustronnej czy też tożstronnej (patrz Rycina 14A, C). Dodatkowo, podczas stymulacji obuocznej zaobserwowano, że aktywny obszar kory wzrokowej prawej i lewej był podobny w rozmiarze, a zarejestrowany sygnał optyczny z obu kór wzrokowych nie różnił się znacząco od siebie, co sugeruje aktywację podobnej populacji komórek (patrz Rycina 13C, D). Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami wskazującymi, że tylko 5% komórek w korze wzrokowej jest aktywnych wyłącznie podczas tożstronnej stymulacji ocznej (Drager & Hubel, 1975; Hübener, 2003; Mangini & Pearlman, 1980; Métin i in., 1988). Natomiast stymulacja przeciwstronnego oka pobudza największy obszar kory, aktywując ponad 95% komórek wrażliwych na orientację (Drager & Hubel, 1975; Hübener, 2003; Mangini & Pearlman, 1980; Métin i in., 1988). Około 70% komórek aktywowanych przez bodźce przeciwstronne było aktywnych również podczas stymulacji obuocznej (Métin i in., 1988). Efekt, że przeciwstronna stymulacja oczna angażuje największą liczbę komórek (Salinas i in., 2017), a co za tym idzie, obszar aktywności jest większy niż w przypadku stymulacji obuocznej i tożstronnej, był już uprzednio opisywany (Hong i in., 2020; Pielecka-Fortuna i in., 2015). Badanie w niniejszej dysertacji wykorzystujące rejestrację spektrometrii optycznej ISOI, przyniosły wyniki zgodne z tymi doniesieniami, a rozmiar mózgu ani struktura organizacji komórkowej typu „pieprz i sól” nie stanowią przeszkody dla skutecznej rejestracji wielkoobszarowych aktywacji w korze mózgowej.

Mimo że kora myszy jest często opisywana jako nieustrukturyzowana, typu „sól i pieprz” (Hübener (2003); choć patrz również na Skyberg i in. (2020)), w organizacji funkcjonalnej, nie zaobserwowano znaczących różnic w charakterystyce odpowiedzi na bodźce o orientacji kardynalnej (poziome - $0^\circ/180^\circ$ i pionowe - $90^\circ \rightarrow /270^\circ \leftarrow$) oraz ukośnej ($45^\circ \searrow /225^\circ \swarrow$; $135^\circ \nearrow /315^\circ \nwarrow$) prezentowane za podczas jednoocznej lub obuocznej stymulacji. Co istotne, rejestracje wykonane w pierwszym etapie pracy, na grupie naiwnej wykazały, że nie kierunek poruszania się orientacyjnego bodźca wpływa na siłę aktywacji, ale właśnie sama orientacja bodźca.

Ogólnie uznaje się, że odpowiedzi w obszarze V1 dla orientacji kardynalnej i ukośnej mogą się różnić (na przykład Tan i in. (2011); Salinas i in. (2017)), co również obserwowano w trakcie rejestracji w ramach niniejszej pracy.

Pomimo braku różnic w wielkości obszarów aktywacji kory V1, zwierzęta z grupy naiwnej oraz kontrolnej wykazują znaczące różnice w aktywności kory V1 (patrz Rycina 13, Rycina 23), rejestrowanej jako siła sygnału optycznego (patrz Rycina 14A, Rycina 21 A), podczas prezentacji bodźców wzrokowych o różnej orientacji. Kora wzrokowa myszy okazała się być najbardziej wrażliwa na czarno-białe paski poruszające się

o orientacji horyzontalnej ($0^\circ \downarrow$) w porównaniu z innymi prezentowanymi orientacjami ($45^\circ \searrow$, $90^\circ \rightarrow$ i $135^\circ \nearrow$) dla stymulacji jednoocznych czy obuocznej.

Podobną wrażliwość orientacyjną, zgodnie z przedstawionymi w niniejszej pracy wynikami dla grupy kontrolnej i naiwnej, sugerują rejestracje elektrofizjologiczne i obrazowanie wapnia (Kreile i in., 2011; Yoshida i in., 2012). U dorosłych myszy wykazały one silniejszą odpowiedź (więcej zarejestrowanych potencjałów czynnościowych lub aktywnych komórek podczas obrazowania) na bodźce poziome (0° orientacji ruchu, w dół \downarrow i/lub w górę \uparrow) w porównaniu do bodźców ukośnych (45° orientacji ruchu, orientacja w czterech różnych kierunkach, ruch w doł-góra w lewo \nwarrow , w góra-dół w prawo \searrow , doł-góra prawo \nearrow i góra-dół w lewo \swarrow).

Co interesujące, wysoka wrażliwość na bodźce horyzontalne utrzymuje się przez cały okres rozwoju zwierzęcia, w przeciwieństwie do bodźców ukośnych czy pionowych. Aktywność neuronalna w korze V1 w odpowiedzi na stymulację może różnić się w zależności od fazy rozwoju (B. S. Wang i in., 2010) lub fizycznych właściwości bodźców wzrokowych (Ayzenshtat i in., 2016; Zhao, Liu, i in., 2013). Dodatkowo, nie zaobserwowano również efektu skośności, czyli preferencji bodźców kardynalnych nad ukośnymi, widocznego tylko przy obuocznej stymulacji (Appelle, 1972; Coppola i in., 1998; De Valois i in., 1982; B. Li i in., 2003; Yoshida i in., 2012).

11.1.2 Wpływ warunkowania klasycznego na wrażliwość orientacyjną V1

Doświadczenie wpłynęło na wielkość obszaru aktywnego V1. Dla grupy CS+UCS, obszar aktywny V1 był mniejszy średnio o 55,03%. W grupie CS spadek wyniósł średnio 38,16%, a w grupie PSEUDO średnio o 42,35%, w porównaniu z grupą kontrolną (patrz Rycina 23).

Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w wielkości obszarów aktywacji dla różnych orientacji bodźców wzrokowych ($0^\circ \downarrow$; $45^\circ \searrow$ - bodziec CS; $90^\circ \rightarrow$ i $135^\circ \nearrow$) w żadnej z grup, kontrolnej, jak i po warunkowaniu klasycznym, PSEUDO czy ekspozycji na bodziec CS. Również nie zauważono różnic dla wielkości obszarów zarejestrowanych dla grupy naiwnej

Warunkowanie klasyczne, ekspozycja tylko na bodziec wzrokowy CS oraz pseudowarunkowanie istotnie wpłynęły również na siłę sygnałów optycznych, choć o w zupełnie odmienny sposób. Grupa CS oraz PSEUDO nie zwiększyła, a wręcz zmniejszyła aktywność pierwszorzędowej kory wzrokowej, mimo skoncentrowania aktywności na mniejszych obszarach V1. **Z kolei grupa CS+UCS zwiększyła aktywność w V1 przy jednoczesnym skoncentrowaniu aktywności na (naj)mniejszym obszarze, w porównaniu do innych grup** (patrz Rycina 23 B).

Dodatkowo, analiza sygnału EKG wykazała, że warunkowa bradykardia, jako wskaźnik uczenia się, była widoczna jedynie w grupie CS+UCS już od pierwszego dnia treningu, a spadek aktywności serca był zauważalny tylko podczas prezentacji bodźca wykorzystanego podczas warunkowania (czarno-białe paski o orientacji ruchu 45°). Te wyniki wskazują, że proces uczenia się miał miejsce tylko w grupie warunkowanej (Rycina 20).

Wyniki dla grupie CS+UCS są zgodne z badaniami elektrofizycznymi wskazującymi, że uczenie się może zwiększać wrażliwość orientacyjną w V1 poprzez zwiększenie ogólnej odpowiedzi, poprawę rozróżnialności neuronalnej i wrażliwości na kontrast oraz indukowanie specyficznego wzrostu wrażliwości neuronalnej, z efektami trwającymi kilka miesięcy. Badania na makakach wskazują, że trening rozróżniania orientacji może przenieść się na poprawę wrażliwości na orientację, zwłaszcza gdy orientacje cechują się podobnymi właściwościami (A. Schoups i in., 2001) wraz z zwiększeniem ogólnej aktywności V1 na trenowane bodźce (Raiguel i in., 2006). U myszy uczenie się dyskryminacji orientacji może poprawić selektywność neuronów V1 (Raiguel i in., 2006; Schoups i in., 2001; Yang & Maunsell, 2004), a znaczące zmiany podwyższonej aktywności zarejestrowano dla bodźca wykorzystanego podczas nauki (Jurjut i in., 2017). W moich doświadczeniach co prawda, sygnał optyczny ISOI, będący miarą aktywności kory wzrokowej wskazuje, że aktywność kory V1 zwiększyła się dla każdej prezentowanej orientacji, jednak najsilniej dla bodźca warunkowego, przy którym widoczna była bradykardia. **A zatem przy pomocy metody ISOI udało się pokazać, że uczenie się tego, że specyficzny bodziec wzrokowy sygnalizuje ból, powoduje zwiększenie wrażliwości kory wzrokowej na inne bodźce wzrokowe z jednoczesną wysoką dyskryminacją bodźca warunkowego.**

Wzmocnienie zdolności kory V1 do rozróżnianie bodźców orientacyjnych może wynikać z wzajemnego pobudzenia przez równoczesne wystąpienie bodźce CS i UCS (Koch et al. 2016) i być zintensyfikowane poprzez połączenia między pobudzającymi neuronami kory, co prowadzi do pozytywnego sprzężenia zwrotnego (Somers, Nelson, and Sur 1995).

W tej pracy potwierdzono, że ISOI jest wartościowym narzędziem do badania aktywności indukowanej w pierwotnej korze wzrokowej myszy. Po raz pierwszy wykazano, że ISOI może być skutecznie wykorzystane do badania zmian wrażliwości orientacyjnej pod wpływem treningu wzrokowego. Dzięki zastosowaniu metody ISOI do detekcji zmian plastycznych wywołanych przez warunkowanie, wyniki uzyskane w tej pracy po raz pierwszy pokazują całościową modyfikację odpowiedzi V1 na bodziec wzrokowy użyty w treningu. Wizualizacja aktywności całej kory wzrokowej pozwoliła wykryć zmiany zarówno w obszarze aktywacji – mapach aktywności, jak i w jej intensywności – zmianach w sile sygnału optycznego.

1.1.1.1 Rola czasowej koincydencji bodźców CS-UCS w kształtowaniu reakcji warunkowanej

W grupie PSEUDO, doświadczającej losowej prezentacji bodźców CS i UCS, nie zaobserwowano warunkowej bradykardii jako predyktora kształtowania się śladu pamięciowego, ani zwiększonej wrażliwości na prezentowany bodziec wzrokowy CS (patrz Rycina 20D), mimo że zarejestrowany sygnał charakteryzował się inną aktywnością dla każdego prezentowanego bodźca orientacyjnego. Brak zmian związanych z pamięcią prawdopodobnie wynika z naruszenia kluczowej zasady warunkowania klasycznego, dotyczącej precyzyjnego czasowego skojarzenia między bodźcem warunkowym (CS) a bodźcem bezwarunkowym (UCS). W warunkowaniu klasycznym istotne jest, aby te bodźce były prezentowane w bliskim i spójnym czasowym powiązaniu, co umożliwi efektywne ustanowienie skojarzenia między nimi (Guilhardi i in., 2005; Kotchoubey & Pavlov, 2017). Badania wskazują, że losowość prezentacji bodźców CS-UCS lub wystąpienie bodźca UCS przed bodźcem CS nie generuje efektu uczenia się poprzez skojarzenie i nie powoduje kształtowania się reakcji warunkowej (Balsam i in., 2002; Church, 2001; Golkar i in., 2013; Kotchoubey & Pavlov, 2017).

Pomimo, że warunkowanie klasyczne jest stosowane i szeroko opisywane od czasu Pavlova (Harry Klopf, 1988; J. J. Kim, 2001) dalej nie jest do końca jasne, w jaki sposób w mózgach kręgowców (dla bezkręgowców wyjaśniły to badania Kandela (Carew i in., 1981, 1981; Hawkins & Byrne, 2015; Walters i in., 1981)) tworzy ślad pamięciowy i reakcję warunkowaną (J. H. C. Palmer & Gong, 2014). Szereg prawdopodobnych mechanizmów pośredniczy w tym procesie, począwszy od wzmocnienia i wzrostu połączeń synaptycznych po regulację epigenetyczną (Josselyn i in., 2015). Większość modeli teoretycznych skupia się na pojedynczych neuronach lub synapsach, zakładając obecność powoli zanikającej aktywności neuronów. To, w połączeniu z niektórymi synaptycznymi zasadami uczenia się, takimi jak plastyczność zależna od czasu wyładowania STDP, umożliwia asocjacyjne uczenie się między zdarzeniami oddzielonymi czasowo (Drew & Abbott, 2006; Gluck & Thompson, 1987; Wörgötter & Porr, 2005). Jednak dowody eksperymentalne na taką wolno zanikającą aktywność są nadal niejednoznaczne (I. Ito i in., 2008).

Zmniejszona aktywność kory wzrokowej V1 w przypadku grupy PSEUDO może wynikać z wpływu stresu, który został wywołany przez losową ekspozycję na bodziec bezwarunkowy UCS – doogonowe zaaplikowanie prądu. Stres jest istotnym czynnikiem wpływającym na aktywność kory wzrokowej oraz innych obszarów mózgu zaangażowanych w przetwarzanie informacji wzrokowych i treści emocjonalnych (Shackman i in., 2011).

Co ciekawe, niedawne badania przeprowadzone przez Kanigowski & Urban-Ciecko (2024), w których jedna z grup była pseudotrenowana warunkowaniem klasycznym wykazała znaczny spadek pobudliwości

wewnętrznej interneuronów SST i PV w porównaniu do grupy warunkowanej. Zaobserwowano również zmniejszoną reakcję behawioralną w porównaniu do grupy warunkowanej. W pracy tej wysnuto wniosek, że pseudotrening prowadzi do specyficznych zmian w pobudliwości wewnętrznej różnych typów neuronów w warstwie IV kory baryłkowej u myszy, co może wpływać na mechanizmy przetwarzania informacji i formowanie pamięci w korze mózgowej.

Badania przeprowadzone na ludziach sugerują, że intensywna stymulacja wzrokowa może znacznie zmniejszyć rozchodzące się fale aktywności w korze wzrokowej V1, co wskazuje, że wysoki poziom bodźców wzrokowych może prowadzić do obniżenia aktywności korowej (Kastner i in., 1999). Ponadto, w przypadku PTSD (zespół stresu pourazowego, ang. *post-traumatic stress disorder*) po wczesnym wzroście aktywności w odpowiedzi na bodźce awersyjne, obserwuje się spadek aktywacji w korze ciemieniowo-potylicznej (Abercrombie & Jacobs, 1987; Zhu i in., 2014). Co więcej, stres może zwiększać wczesne przetwarzanie specyficzne dla zmysłów, jednocześnie osłabiając późniejsze etapy przetwarzania wzrokowego. To sugeruje, że stres może zwiększać czujność na zagrożenie, ale jednocześnie zakłócać ocenę informacji istotnych dla zadania (T. K. Sato i in., 2012), co wiąże się ze zmniejszonym przetwarzaniem wzrokowym bodźców awersyjnych (Abercrombie & Jacobs, 1987).

1.1.1.2 Paradoks nadmiernej ekspozycji bodźca CS: efekty na aktywność kory V1 i rozpoznawalność bodźców

Grupa, która jedynie była eksponowana na bodziec CS, prezentowała wyniki zbliżone do grupy PSEUDO – pozbawionej efektu bradykardii warunkowej, charakteryzujące się słabym sygnałem optycznym i przy jednoczesnym mniejszym obszarem aktywnym w obszarze VI. Pomimo to, z uwagi na różnice w rodzajach stymulacji, zmiany musiały zachodzić poprzez zupełnie inną ścieżkę, prawdopodobnie poprzez proces biernej nauki przez ekspozycję. Niemniej jednak niejasne jest, na ile sama prezentacja bodźca wzrokowego może prowadzić do zmian plastycznych w obszarze V1 i wpływać na późniejsze reakcje neuronalne na ten bodziec.

Wcześniejsze badania nad myszami przedstawiały sprzeczne wyniki dotyczące wpływu wielokrotnie prezentowanego bodźca w różnych warunkach behawioralnych. W niektórych badaniach zauważono specyficzne dla bodźca wzmocnienie reakcji na codzienną prezentację danego bodźca (Cooke i in., 2015; Cooke & Bear, 2010; Frenkel, Sawtell, Cinira, i in., 2006; Kaneko i in., 2017) lub sekwencje bodźców (zaobserwowane podczas rejestracji wejść *top-down*) (Makino & Komiyama, 2015) bez żadnej związanej nagrody czy bodźca awersyjnego. Co więcej, wielokrotna bierna ekspozycja na krótko prezentowane bodźce wzrokowe mogła zwiększyć pozytywny afekt wobec tych bodźców, nie podnosząc jednocześnie ich rozpoznawalności (Seamon i in., 1984).

Z drugiej strony jednak, powtarzalna ekspozycja wizualna mogła negatywnie wpływać na zdolność uczenia się i funkcje poznawcze związane z dyskryminacją bodźców. Wielokrotne prezentowanie bodźca wzrokowego mogło prowadzić do spadku aktywności neuronów wrażliwych na charakterystykę bodźca (Brown & Wong, 2007; Hirsh & Burk, 2013; Yuen i in., 2012), lub braku jakiegokolwiek zmiany w aktywności (Henschke i in., 2020). Ponadto, powtarzająca się prezentacja złożonych bodźców wzrokowych indukowała habituację we wzrokowej i przyśrodkowej korze skroniowej, jednocześnie powodując zwiększoną aktywność wzgórza, co sugerowało tłumienie nieistotnych bodźców (H. Fischer i in., 2000). Spadek aktywności kory wzrokowej zaobserwowano w warstwie IV kory wzrokowej podczas obrazowania wapnia, gdy bodziec staje się bardziej znajomy w ciągu dni jego prezentacji (T. Kim i in., 2020). Podobny spadek aktywności zaobserwowano zarówno w głównych komórkach warstwy IV, podczas wielodniowej biernej prezentacji bodźców wzrokowych (zaobserwowane podczas rejestracji wejść *bottom-up*) (Makino & Komiyama, 2015).

Jednym z możliwych sposobów wyjaśnienia tych pozornie sprzecznych obserwacji jest hipoteza wysnuta przez Montgomery i in. (2022), że znajome bodźce mogą wywoływać początkowy wzrost aktywności komórek głównych warstwy IV, odbierających sygnały z wzgórza, co jest rejestrowane przez zwiększoną liczbę VEP oraz krótkolatencyjne potencjały czynnościowe. Następnie, w okresach między zmianami fazowymi bodźca, może występować spadek aktywności, co widać jako zmniejszony sygnał wapniowy. Takie zmiany w aktywności neuronów mogą być skutkiem zastosowania hamowania międzysynaptycznego (Montgomery i in., 2022). Również jak pokazała rejestracja Makino & Komiyama (2015), istotne jest miejsce rejestracji.

Ekspozycja na bodziec CS, gdzie CS to było drażnienie wibryss myszy bez wzmocnienia UCS nie spowodowało znaczących zmian w liczebności komórek GABA (Siucinska & Kossut, 2006). Jablonska i in. (1999) zauważyli, że sama ekspozycja na bodziec wpływa to na wywołane uczeniem się procesy reorganizacji mapy korowej obejmują mechanizmy zależne od aktywacji receptora NMDA i AMPA.

Badania na ludziach wskazują, że powtarzalna stymulacja bodźcem wzrokowym koreluje ze znacznym spadkiem aktywności kory wzrokowej. W przypadku biernie stymulowanej percepcji wzrokowej, która nie była poprzedzona ani wzmocniona inną stymulacją, obserwuje się fazę początkowego zwiększenia aktywności kory, a następnie fazę zmniejszenia tej aktywności (Marzoll i in., 2022). Dostępne dowody pośrednie sugerują związek między pogorszeniem percepcji a obniżonymi sygnałami zależnymi od tlenu we krwi (sygnał BOLD, ang. *blood oxygen level dependent*) (Mednick i in., 2008), a także, co za tym idzie, zmniejszonym pobudzeniem korowym (Hamzei i in., 2002).

Wyniki uzyskane i przedstawione w niniejszej dysertacji dla grupy CS są pośrednio zgodne z przedstawionymi badaniami. Zarejestrowany sygnał optyczny ISOI, słabszy niż w przypadku grupy kontrolnej, sugeruje obniżone pobudzenie korowe w obszarze V1. Jednak z innej strony obserwujemy, że efekt skośności, czyli zwiększonej wrażliwości neuronów na ukośne bodźce wzrokowe podczas stymulacji jednoocznej (Appelle, 1972; Coppola i in., 1998; De Valois i in., 1982; B. Li i in., 2003; Yoshida i in., 2012), który widoczny jest jedynie w tej grupie. Efekt skośności zanika podczas stymulacji obuocznej na rzecz bodźca kardynalnego – pionowych czarno-białych pasków, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami (R. Blake & Holopigian, 1985; De Weerd i in., 1990).

Podsumowując, wyniki opisane dla grupy CS wskazują na zmiany plastyczne w obszarze V1, które mogą być wynikiem biernej nauki przez ekspozycję, czyli przejawem plastyczności adaptacyjnej. Jednakże, specyficzne mechanizmy prowadzące do tych zmian nie są do końca jasne, co sugeruje potrzebę dalszych badań w tym zakresie zapamiętywania wzorców i przetwarzanie informacji sensorycznych, które mogą być kluczowe dla zrozumienia mechanizmów percepcji i uczenia się.

11.1.3 Rola struktur podkorowych w przetwarzaniu informacji wzrokowej w V1

Wskaźnik uczenia się, czyli wystąpienie warunkowanej bradykardii, zaobserwowano tylko w grupie CS+UCS oraz grupie SST-ires-Cre 0.9% NaCl, wraz z istotną zmianą aktywności kory V1 na prezentowane bodźce wzrokowe. Natomiast przyspieszone bicie serca zaobserwowano w grupie PSEUDO oraz SST-ires-Cre CNO, gdzie w pierwszej z tych grup zaobserwowano spadek aktywności, a w drugiej nieznaczny wzrost. Brak bradykardii oraz spadek aktywności kory V1 ze zwiększoną wrażliwością na bodźce zaobserwowano w grupie CS. Pokazuje to, że przetwarzanie informacji zmysłowej nie ogranicza się tylko do przetwarzania w korze wzrokowej, ale zaangażowane są inne struktury, które modulują nawzajem swoją aktywność. Najistotniejszymi strukturami wydają się być ciało migdałowe, wzgórze oraz górny wzgórek czworaczy.

Badania pokazują, że ciało migdałowe otrzymuje bezpośrednie projekcje z siatkówki, co sugeruje ścieżkę, która może ułatwić szybkie wykrywanie i reakcję na bodźce wzrokowe (Y. Chen i in., 2021). Ta szybka droga przetwarzania, została opisana u gryzoni (za Y. Chen i in. (2021)), ale również badania przeprowadzone na ludziach, pokazały, że ciało migdałowe aktywowało się szybciej od kory wzrokowej na proste twarze wyrażające strach (Méndez-Bértolo i in., 2016). W badaniu przeprowadzonym przez Y. Chen i in. (2021), zidentyfikowano szybki komponent potencjału wywołanego przez błysk (ang. *flash-evoked potential*, FEP) w ciele migdałowym, który pojawia się równie szybko jak w bocznym ciele kolankowatym (LGN) wzgórza, a nawet o około 25 ms wcześniej niż w wzgórkach czworaczym górnym (SC). To sugeruje, że ciało migdałowe

ma zdolność do bardzo szybkiej reakcji na bodźce wzrokowe. Dodatkowo, metody anatomiczne potwierdziły obecność drogi z siatkówki do ciała migdałowatego (Y. Chen i in., 2021).

Ta szybka ścieżka podkorowa ciała migdałowatego obejmuje podzbiór komórek zwojowych siatkówki, które unerwiają neurony GABA-ergiczne w brzusznej części LGN oraz w listku międzykolankowym (IGL) wzgórza. Neurony te następnie hamują neurony GABA-ergiczne w bocznej i brzuszno-bocznej części istoty szarej okołowodociągowej (l/vIPAG). Aktywacja ścieżki siatkówka-vLGN/IGL-l/vIPAG odgrywa kluczową rolę w mediowaniu emocji związanych z uczuciem bólu (Hu i in., 2022).

Co ciekawe, w istotnej modulacji odpowiedzi kory wzrokowej również swój udział wydaje się mieć SC. Przez zastosowanie technik optogenetycznych Fang i in. (2020) zbadali wpływ aktywacji i inaktywacji LP (jądro boczno-tylne wzgórza, ang. *lateral posterior nucleus*, LP) na odpowiedzi w V1. Odkryli, że aktywacja LP przyczynia się do tłumienia aktywności komórek SST-IN i PV-IN w warstwach II/III oraz IV V1 poprzez aktywację interneuronów w warstwie I (komórek NGFC i SBC). Takie działanie prowadzi do zmniejszenia ogólnej aktywności komórek w V1 i jednoczesnego wzmocnienia selektywności dla różnych właściwości bodźców wzrokowych, takich jak orientacja, kierunek, przestrzeń i wielkość. Taka aktywność LP pozwala na zwiększenie selektywności i wrażliwości V1 na orientację.

Szlak siatkówka→SC→LP→V1 tworzy obwód różnicowy, który umożliwia V1 adaptację do zmiennych warunków otoczenia i zachowanie wrażliwości wobec bodźców wzrokowych. Niemniej jednak, nadal niejasne jest, w jaki sposób te dwie ścieżki przekazu informacji wzrokowej, LGN (+IGL+PAG)→V1 oraz poprzez SC→LP→V1, wraz z wpływem ciała migdałowatego, współpracują, aby modyfikować przetwarzanie informacji wzrokowej V1 zgodnie z kontekstem.

Można wysunąć hipotezę, że te dwie drogi nie tylko ze sobą współpracują, ale w zależności od kontekstu, np. stresu wywołanego doogonowym zaaplikowaniem prądu, jedna droga przeważa nad drugą, prowadząc do innych wzorców aktywności i kolejności zaangażowanych struktur (patrz Rycina 35).

11.2 WPŁYW INTERNEURONÓW HAMUJĄCYCH NA PROCES TRENINGU: WZAJEMNE ODDZIAŁYWANIE I ADAPTACJE NEURONALNE

Zaobserwowane zmiany w liczbie komórek wykazujących ekspresję somatostatyny w korze V1, zarejestrowana bradykardia warunkowa oraz skoncentrowana obszarowo i zwiększona aktywność kory wzrokowej w grupie warunkowanej CS+UCS, potwierdzają, że opisane efekty są rezultatem warunkowania klasycznego, a nie wynikiem naturalnej zmienności czy innych czynników niezwiązanych z eksperymentem. Dodatkowo, chemogenetyczne zablokowanie interneuronów SST podczas warunkowania klasycznego,

skutecznie uniemożliwiło powstawanie zmian plastycznych związanych z uczeniem się. Obserwowane zmiany w sygnale optycznym były zbliżone do grupy kontrolnej. Te wyniki sugerują, że aktywność SST-IN odgrywa kluczową rolę w procesie uczenia się, a nabywanie asocjacyjnych wspomnień strachu zależy od aktywności odhamowującego mikroobwodu w mysiej korze wzrokowej, którego głównym aktywatorem są właśnie SST-IN.

11.2.1 Wpływ treningu wzrokowego na interneurony hamujące w korze V1

Przetwarzanie bodźców sensorycznych w odpowiednie zachowanie jest efektem interakcji dynamicznych obwodów neuronalnych. Pod wpływem uczenia się zachodzą zmiany w sieci neuronalnej, takie jak plastyczność synaptyczna i późniejsze modyfikacje strukturalne. Szczegółowe zrozumienie tych mechanizmów komórkowych, czynników i krytycznych elementów kontrolujących aktywność neuronalną i indukcję neuroplastyczności w trakcie uczenia się jest fascynującym polem badań.

W niniejszej pracy, warunkowanie klasyczne wpłynęło na znaczny wzrost liczebności komórek SST w stymulowanej V1 (patrz Rycina 32 A). Największy wzrost zaobserwowano w warstwie II i III (patrz Rycina 32 C), co można wytłumaczyć intensywniejszą aktywnością komórek SST-IN, kontrolujących wzmocnienie komórek piramidalnych (Heintz i in., 2022) co może prowadzić do zwiększenia ekspresji SST ponad próg immunodetekcji, a tym samym do wzrostu rejestrowanej liczebności komórek.

Brak istotnych różnic w liczebności PV-IN pomiędzy grupą kontrolną a warunkowaną CS+UCS (patrz Rycina 33) może być spowodowany tym, że główną rolę interneuronów parwalbuminowych w obwodach korowych, jest hamowanie ze sprzężeniem zwrotnym oraz regulacja wzmocnienia i synchronizacji w przypadku nagłych stymulacji (Atallah i in., 2012; Kepecs & Fishell, 2014). Jako elementy sieci korowych przyczyniają się one do generowania precyzyjnych właściwości odpowiedzi (Runyan i in., 2010). Komórki PV-IN odgrywają co prawda rolę w neuroplastyczności kory wzrokowej u dorosłych myszy, jednak nie w warunkach warunkowania strachu (Kaplan i in., 2016). Wyniki uzyskane w niniejszej pracy są zgodne z badaniem wpływu warunkowania strachu na interneurony w mysiej pierwszorzędowej korze słuchowej (Zelenka i in., 2021) oraz korze baryłkowej (Siucinska i in., 2018), gdzie również nie zaobserwowano zmienionej liczebności komórek parwalbuminowych.

SST-IN tworzą skomplikowane połączenia w warstwach korowych II, III i V, odgrywając kluczową rolę w modulowaniu funkcji kory. W szczególności komórki Martinottiego, zlokalizowane w warstwach II/III, regulują aktywność dendrytów wierzchołkowych neuronów piramidowych. Neurony SST-IN warstwy II/III badane przez Adesnik i in. (2012) są odpowiedzialne za hamowanie oboczne w korze wzrokowej, aktywowane przez poziome aksony komórek piramidowych tejże warstwy. Dodatkowo, komórki SST-IN

hamują również generowanie kolców dendrytycznych w neuronach piramidowych warstwy V, wpływając na drogę wyjścia z kory do struktur podkorowych. Co więcej, interneurony SST mogą być depolaryzowane przez ACh poprzez receptory muskarynowe (Alger i in., 2014) i nikotynowe (Metherate, 2004). Szczególnie ważne jest stwierdzenie obecności receptorów cholinergicznycych w komórkach Martinottiego warstw II/III oraz interneuronach X94-SST warstwy IV. INT- SST w warstwie II/III są modulowane przez VIP-IN, które z kolei też są modulowane cholinergiczne (Fu i in., 2014; S. H. Lee & Dan, 2012). Jak zauważają Scheyltjens & Arckens (2016) Scheyltjens & Arckens (2016), pozorna rozbieżność w wyników uzyskanych przez Cybulska-Klosowicz i in. (2013), a zmniejszona aktywność SST u S. X. Chen i in. (2015) może wynikać z różnych ról poszczególnych populacji interneuronów SST w kolejnych warstwach kory, integrując oddolnie (ang. *bottom-up*) i odgórnie (ang. *top-down*) wejścia sensoryczne wraz z obwodami dyzinhibicyjnymi VIP-SST. Obwód VIP-SST, badany przez Fu i in. (2016) zwiększa aktywność kory na stymulację wzrokową i plastyczność dominacji ocznej w korze wzrokowej myszy.

Możliwe, że komórki SST w warstwie IV pełnią rolę w regulacji procesu odhamowywania-hamowania (dyzinhibicji). W tej warstwie SST-IN posiadają projekcje aksonalne skoncentrowane głównie na interneuronach, w tym na PV-IN oraz w mniejszym stopniu na komórkach piramidalnych. (H. Xu i in., 2013). W ten sposób neurony SST-IN kontrolują wyjście z warstwy IV (Liguz-Leczner i in., 2016), wpływając na aktywność komórek piramidowych tejże warstwy w korze V1 myszy po warunkowaniu klasycznym (Bekisz i in., 2017).

Stymulacja wewnątrzkorowych włókien cholinergicznycych aktywuje komórki SST, indukując desynchronizację korową, jak wykazali Chen i in. (2015). Coraz więcej danych sugeruje, że ta zmiana aktywności cholinergicznycych wiąże się z plastycznością korową wywołaną uczeniem się (Hasselmo & Sarter, 2010; Kawaguchi & Kubota, 1997; Voss i in., 2016) oraz podczas warunkowania strachu (Kellis i in., 2020; Nail-Boucherie i in., 2000; Yanpallewar i in., 2022). Badania nad pierwszorzędową korą słuchową, odbierającą sygnały cholinergiczne z jądra podstawnego przodomózgowia, wykazują, że bodziec elektryczny powoduje dyzinhibicje PV-IN w warstwie II/III, co jest istotne w kontekście warunkowania strachu, a podobne wyniki uzyskano dla pierwszorzędowej kory wzrokowej (Letzkus i in., 2011). Co ciekawe, tego efektu nie zaobserwowano podczas prezentacji samego bodźca CS (dźwięku), ani przy samym bodźcu elektrycznym (Letzkus i in., 2011).

Te wyniki wnoszą istotny wkład w zrozumienie, w jaki sposób sygnały typu zwrotnego w korze nowej (Cauller i in., 1998; Gonchar i in., 2008; Killackey & Sherman, 2003) oddziałują z sygnałami przodującymi (ang. *feed-forward*) na drodze korowo-wzgórzowej podczas procesu uczenia się (Letzkus i in., 2011).

Możliwe, że podczas prezentacji bodźców CS i UCS, kora wzrokowa otrzymuje informacje o bodźcu CS, adaptując aktywność komórek piramidalnych w warstwie II/III i V oraz które są dodatkowo modulowane przez połączenia komórek z warstwy IV, otrzymujące informacje o obecności UCS poprzez zaktywowane neurony cholinergiczne z jądra podstawnego przodomózgowia, umożliwiając asocjację CS+UCS.

Wyniki w niniejszej pracy potwierdzają rolę SST-IN w tworzeniu się śladu pamięciowego podczas warunkowania klasycznego, jednak dodatkowo wskazują, że zmianom w liczebności SST-in ulegają wszystkie segmenty kory, nie tylko monokularne, ale również binokularne w obu korach wzrokowych, mimo zastosowania monokularnego treningu wzrokowego. Świadczy to o zachodzeniu skalowalnych mechanizmów integracji stymulacji i neuroplastyczności wieloobszarowo, tak, by zachować właściwości i równowagę sieci.

11.2.2 Rola interneuronów hamujących w formowaniu efektów treningu: wzajemne połączenia i interakcje w kontekście pamięci lękowej

Wzajemne połączenia i interakcje między PV-IN, SST-IN i VIP-IN a komórkami piramidalnymi obecne w obszarach korowych i limbicznych, pełnią specyficzne dla regionu role w procesach uczenia się strachu i formowaniu pamięci (Singh & Topolnik, 2023).

Dobę po ostatniej sesji warunkowania klasycznego, myszy grupy CS+UCS wykazały reakcję warunkową, czyli bradykardię tylko na rozpoznany bodziec CS – czarno-białe paski pod kątem $45^\circ \searrow$, ten sam co podczas sesji treningowych. Nie zaobserwowano podobnego efektu na bodźce pionowe czy poziome, ani nawet na „siostrzany” bodziec, będący lustrzanym odbiciem, czarno-białe paski pod kątem $135^\circ \nearrow$ (patrz Rycina 34). Identyczny efekt zaobserwowano w grupie warunkowanej klasycznie SST-ires-Cre CS+UCS, której nie zablokowano podczas treningu komórek somatostatynowych (patrz Rycina 34).

Wyhamowana aktywność SST-IN podczas nabywania nowego doświadczenia w trakcie warunkowania klasycznego skutecznie uniemożliwiła formowanie się śladu pamięciowego oraz reakcji warunkowanej. Brak aktywnych komórek SST-IN podczas warunkowania nie tylko nie wpłynął negatywnie na ogólną aktywność kory (patrz Rycina 26, Rycina 29 A), jak miało to miejsce w przypadku grupy eksponowanej na bodziec CS czy PSEUDO, ale również nie spowodował istotnego wzrostu aktywności w obszarze V1, jak w grupie warunkowanej CS+UCS (patrz Rycina 28, Rycina 29). Podobny efekt zwiększenia aktywności kory V1 uzyskano poprzez selektywne zahamowanie uwalniania GABA z komórek SST-IN (Fu i in., 2016).

Interneurony SST są również w innych strukturach mózgu zaangażowane w procesy uczenia się i pamięci. Aktywacja interneuronów SST-IN w jądrze łożyskowym pasma krańcowego okazała się zwiększać

konsolidację pamięci lękowej u myszy, co wskazuje na ich rolę w regulowaniu siły pamięci lękowej (Stefanelli i in., 2016) W korze przyśrodkowej interneurony SST-IN wykazywały wzmocnioną transmisję synaptyczną i zwiększoną aktywność po warunkowaniu strachu, sugerując ich uczestnictwo zarówno w kodowaniu, jak i wyrażaniu pamięci lękowej (dos Santos i in., 2023; Kecskés i in., 2020).

W hipokampie interneurony SST-IN kontrolują wielkość zespołów pamięci neuronalnej, co jest kluczowe dla stabilności pamięci lękowej związanej z kontekstem (Singh & Topolnik, 2023). Optogenetyczne hamowanie interneuronów SST-IN w hipokampie upośledzało przywoływanie pamięci lękowej, potwierdzając tym samym mechanizm (Zichó i in., 2023). Niezależnie od siebie, dwa zespoły badaczy Gentet i in. (2012) oraz L. Palmer i in. (2012) zasugerowały związane z uczeniem się dynamiczne przesunięcie równowagi między *bottom up* (oddolnymi) ku *top-down* (odgórnymi) strumieniami przesyłu informacji, prawdopodobnie przyczyniając się do tworzenia wewnętrznych modeli do przewidywania i wydajnego kodowania środowiska sensorycznego, a interneurony SST najprawdopodobniej są za to odpowiedzialne (Makino & Komiyama, 2015).

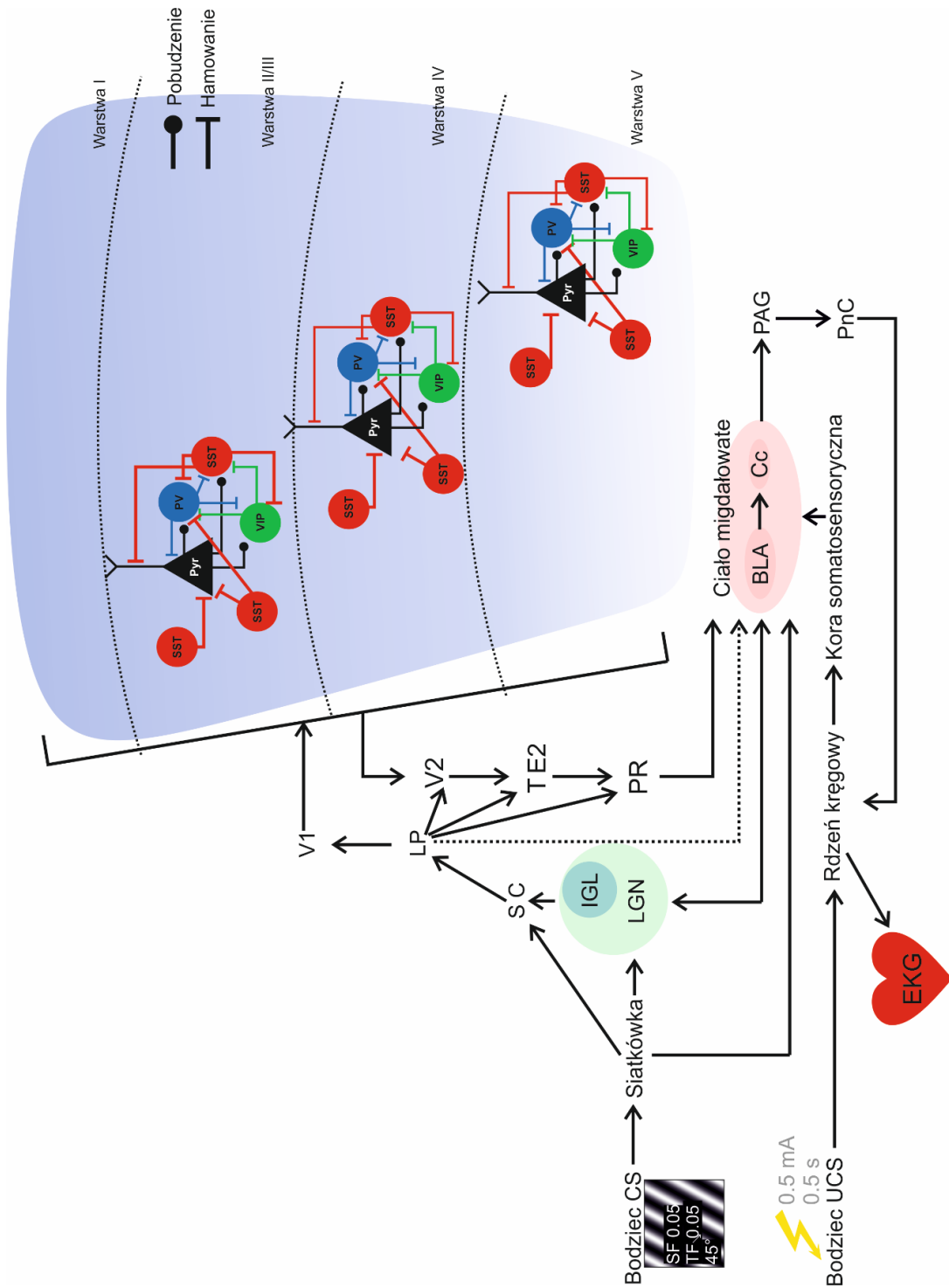
W korze baryłkowej warunkowanie strachem ze stymulacją wibryss jako CS jest powiązane ze zwiększeniem syntezy GAD w neuronach interneuronów SST (Cybulska-Klosowicz i in., 2013). Wstrzyknięcia agonisty receptora somatostatyny typu 2 do ciała migdałowatego blokują ekspresję, ale nie nabywanie warunkowanego strachu u szczurów (Singh & Topolnik, 2023), co wskazuje na rolę sygnalizacji somatostatynowej w ekspresji pamięci strachu i sugeruje bardziej złożoną rolę interneuronów SST-IN w zachowaniach emocjonalnych

Dlaczego jednak zablokowanie aktywności SST-IN podczas warunkowania nie wpłynęło znacząco na aktywność kory V1, a aktywność kory oraz obszary aktywne nie są zbliżone do grupy PSEUDO?

Możliwe jest, że nie zostały zablokowane metodą DREADD wszystkie komórki somatostatynowe w pierwszorzędowej korze wzrokowej. Z drugiej jednak strony po treningu pseudowarunkowania spada liczba receptorów kanabinoidowych typu 1, możliwe z powodu braku zdolności do racjonalizacji oceny sytuacji (zrozumienie koincydencji CS z UCS). Możliwe, że pseudowarunkowanie zakłóca szlaki i mechanizmy pośredniczące w utrzymaniu równowagi i integracji między odpowiednimi obszarami somatosensorycznymi (Siucinska i in., 2018), a również że pseudowarunkowanie nie reprezentuje jedynie prostego procesu habituacji sensorycznej, lecz prawdopodobnie stanowi bardziej złożoną formę uczenia nieasocjacyjnego, z możliwym zaangażowaniem innych interneuronów, np. z ekspresją cholecystokininy lub kalbindyny (Bodor i in., 2005). Cholecystokinina oraz somatostatyna mogą być obecne w tych samych interneuronach w korze wzrokowej i hipokampie u kota (Demeulemeester i in., 1985; Phillis & Kirkpatrick, 1980), a ich ekspresja zwiększa się w mysiej korze baryłkowej po warunkowaniu klasycznym (Siucinska &

Kossut, 2006). Zatem można delikatnie założyć, że różnice między wynikami grupy PSEUDO a grupy SST-ires-Cre z zablokowanymi SST-IN wynikają z potencjalnego uczestnictwa interneuronów somatostatynowych w procesie nieasocjacyjnego uczenia się i ich późniejszej modulacji aktywności V1 po pseudowarunkowaniu. Zakładając, że w grupie SST-ires-Cre interneurony somatostatynowe były w pełni zablokowane przez CNO, to w tej grupie mogło nie dojść do żadnej formy nauki, zarówno asocjacyjnej, jak i nieasocjacyjnej.

Wyniki tej części pracy są pierwszym doniesieniem o roli SST-IN w zmianach wrażliwości neuronów V1 na zaprezentowane bodźce orientacyjne, zachodzących w wyniku uczenia się. Zmiany te dotyczą ogólnej wrażliwości orientacyjnej, a nie na jeden bodziec o orientacji prezentowanej podczas treningu. Dodatkowo, wyniki uzyskane z grup innych niż CS+UCS, dostarczają nowych wskazówek na zachodzące procesy w które SST-IN mogą być zaangażowane, wpływając na ogólną aktywność mysiej V1.



Rycina 35 - Schematyczne podsumowanie ścieżek sensorycznych przekazujących informacje CS i UCS do kory V1 przedstawia zarówno drogi bezpośrednie: siatkówka → LGN (+IGL+PAG) → V1 oraz siatkówka → SC → LP → V1, jak i drogi pośrednie: siatkówka → ciało migdałowe → LGN i V1. Te ścieżki modują aktywność korową oraz pracę serca. Skróty: podstawno-boczne ciało migdałowe BLA (ang. *basolateral amygdala*); centralne ciało migdałowe Cc (ang. *central amygdala*); śródmózgowie okołowodociągowe PAG (ang. *periaqueductal gray*); twór siatkowaty, część kaudalna PnC (ang. *caudal pontine reticular nucleus*).

11.3 CENTRALIZACJA AKTYWNYCH OBSZARÓW KORY V1 POD WPŁYWEM TRENINGU

Rejestracja i wizualizacja sygnałów optycznych w formie map obszarów aktywacji ukazały, że każda z grup, niezależnie od rodzaju doświadczanej stymulacji - czy to grupa PSEUDO z losowym występowaniem CS i UCS, grupa CS jedynie poddana ekspozycji na bodziec wzrokowy, czy grupa warunkowana CS+UCS - wykazywały stopniowe skupianie obszaru aktywnego w korze V1 (patrz Rycina 23 B). Doświadczenie z chemogenetycznym zablokowaniem SST-IN jednoznacznie wskazało, że za tę centralizację odpowiada nie tyle sama ekspozycja na bodźce wzrokowe, co w głównej mierze proces uczenia się asocjacyjnego za pośrednictwem SST-IN w przypadku grupy warunkowanej. Możliwe, że widoczna centralizacja obszaru aktywnego V1 w grupie PSEUDO i grupie CS wskazuje na rolę SST-IN na wzmocnienie integracji neuronalnej przez samą powtarzającą się prezentację bodźca wzrokowego.

Zmniejszenie się obszarów aktywacji, zarejestrowanych metodą ISOI pod wpływem biernego doświadczenia wzrokowego zaprezentowali Yoshida i in. (2012). Co ciekawe, w zmniejszeniu obszaru towarzyszyło zwiększenie liczebności komórek na wybrane orientacje, scharakteryzowanych mikroskopią dwu-fotonową obrazowania wapnia. Na podstawie tych wyników można przypuszczać, że mimo budowy typu „pieprz-i-sól” neurony myszy wzmocniły wzajemne interakcje, a SST-IN dodatkowo wyciszyło niepotrzebną aktywację sąsiadujących neuronów, torując drogę dla docelowej stymulacji (Adesnik i in., 2012; Naka i in., 2019; Veit i in., 2017).

Ringach i in. (2016) zaobserwowali, że w warstwach kory wzrokowej myszy, neurony o podobnej wrażliwości na bodźce orientacyjne są zgrupowane, zgodnie z organizacją kolumnową, co sugeruje lokalny układ mini-kolumn. Innymi słowy, mysia oraz szczurza kora wzrokowa ma budowę typu „pieprz i sól”, ale rozpatrując właściwości neuronów w odpowiednio mniejszej skali (50µm u myszy, <100 µm u szczura) okazuje się, że neurony o podobnych preferencjach orientacji sąsiadują ze sobą (Ringach i in., 2016). Zatem, w świetle badań Jiao i in. (2022) oraz Ringach i in. (2016) budowa typu „pieprz i sól” ma cechy zarówno organizacji kolumnowej, jak i układu losowego.

Laberge & Kasevich (2017) oraz Bennett (2020) również wspierają ideę, według której specjalistyczne komórki w makro- i mikrokolumnach komunikują się ze sobą poprzez zakodowane sekwencje impulsów. Te impulsy są wzmocniane przez określone częstotliwości oscylacyjne, które tworzą dwukierunkowy kanał komunikacyjny między neuronami.

Zgrupowania funkcjonalne komórek w korze V1 myszy zarejestrowanych metodą ISOI różnią się w zależności od rodzaju stymulacji jedno- lub obuocznej, ale mogą również od rodzaju orientacji

prezentowanego bodźca, co zaprezentowano na Rycinie 17 i Rycinie 18 oraz szerzej opisano w Raciborska i in. (2024).

Klasycznie selektywność na kierunek ruchu bodźca wzrokowego mogła być "rozszyfrowana" przez proste komórki w warstwie IV kory wzrokowej poprzez zbieżność sygnałów ON-center i OFF-center ze wzgórza, których pola recepcyjne są przesunięte w przestrzeni wzrokowej, ale nie wykazują selektywności orientacji (Hubel & Wiesel, 1962). Ten mechanizm sugeruje preferencyjne połączenia między neuronami reagującymi na tę samą orientację bodźca w warstwie IV, co sugeruje istnienie strukturalno-funkcjonalnej sieci neuronów "dostrojonej" do przetwarzania bodźców wzrokowych zawierających dobrze zdefiniowane cechy przestrzennoczasowe (Freeman, 2021; Lien & Scanziani, 2013).

Niemniej jednak, ostatnie badania pokazały, że rzeczywistość może być znacznie bardziej skomplikowana, a większa wrażliwość neuronów w korze wzrokowej na orientacyjne bodźce wzrokowe najprawdopodobniej wynika z funkcjonalnej komunikacji zwrotnej między wieloma modułami korowymi i podkorowymi przetwarzającymi informacje jednocześnie, a nie z klasycznego podejścia punkt-do-punktu (Jia i in., 2022; Rossi i in., 2020; Scholl i in., 2022; Weiler i in., 2022).

Wyniki pokazujące specyficzne aktywności oscylacyjne różnych zespołów neuronalnych w pierwszorzędowej korze wzrokowej myszy wzbudzone przez bodźce kardynalne (patrz Rycina 16, Rycina 17 i Rycina 18), sugerują możliwość zachodzenia prostej sumacji przemijającej aktywności komórek reagujących najbardziej intensywnie na poruszające się bodźce wzrokowe o orientacji kardynalnej, zarówno w ciele kolankowatym bocznym wzgórza, jak i korze wzrokowej (Raciborska i in., 2024). Możliwa jest synchronizacja komórek, które stanowią specjalistyczną sieć odzwierciedlającą preferencję dla bodźców o orientacji kardynalnej - oddzielnie dla orientacji horyzontalnej i pionowej, jak to pokazano na mapach retinotopowych przez Polack & Contreras (2012). Możliwym też jest, że podczas stymulacji bodźcami o orientacji ukośnej może wystąpić aktywacja obu tych sieci. Zgodnie z tymi wnioskami można przypuszczać, że komórki wykazujące preferencje orientacyjne jednocześnie tworzą specyficzne zespoły funkcjonalne, zwane sieciami orientacyjnymi, które mogą ulegać modyfikacjom w wyniku procesu uczenia się. Jak udowodniono w badaniach Fröhlich & McCormick (2010), oscylacje w odpowiedzi na bodźce kardynalne posiadają potencjał wzmacniania funkcji związanych z przetwarzaniem informacji wzrokowych charakteryzujących się tymi bodźcami.

11.3.1.1 Lokalne hamowanie komórek SST-IN widziane jako centralizacja map aktywności V1

W zależności od strategii treningu behawioralnego, zaobserwowano stopniową centralizację sygnału optycznego, wizualizowaną jako coraz mniejsze mapy aktywności V1. Grupa kontrolna cechowała się

największymi obszarami aktywnymi, a następnie kolejno grupa CS, PSEUDO i grupa CS+UCS miały coraz mniejsze mapy aktywności. Grupa SST-ires-Cre CS+UCS CNO miała mapy aktywności pomiędzy grupą kontrolną a PSEUDO, a grupa SST-ires-Cre CS+UCS NaCl była zbliżona do grupy CS+UCS.

Badania wykazały, że SST-IN mogą lokalnie hamować szum, aby promować ważną aktywność w korze mózgowej u myszy. Badania wykazały, że interneurony z ekspresją SST odgrywają kluczową rolę w regulacji pobudliwości neuronów i transmisji synaptycznej. Mogą one wyciszać lub hiperpolaryzować neurony, zmniejszając w ten sposób szum tła i zwiększając stosunek sygnału do szumu (ang. *signal-to-noise ratio*, SRT), co jest niezbędne do przetwarzania ważnych informacji sensorycznych.

Interneurony SST w warstwie IV kory mózgowej regulują wejście wzgórzowo-korowe kontrolowaną przez interneurony PV-IN. Podczas warunkowania aktywność interneuronów SST w IV zwiększa się, prowadząc do inhibicji interneuronów PV, prowadząc do odhamowania komórek piramidowych. To odhamowanie pozwala na silniejsze wzbudzenie korowej reprezentacji warunkowanego bodźca sensorycznego, zwiększając SRT (Liguz-Lecznar i in., 2016). Neurony SST-IN w warstwie II/III korze baryłkowej również regulują przepływ informacji sensorycznej poprzez zwiększenie lokalnie SRT podczas aktywności związanej z wibryssami (Gentet i in., 2012). W korze wzrokowej zauważono, że SST-IN tłumią aktywność komórek piramidowych mniej wrażliwych na daną orientację bodźca wzrokowego, zwiększając SRT w obwodzie korowym. Takie lokalne selektywne i częściowe hamowanie odpowiedzi komórek piramidowych, czyni je bardziej selektywnymi orientacyjnie (Cottam i in., 2013) i poprawia rozróżnialność cech wizualnych (El-Boustani & Sur, 2014).

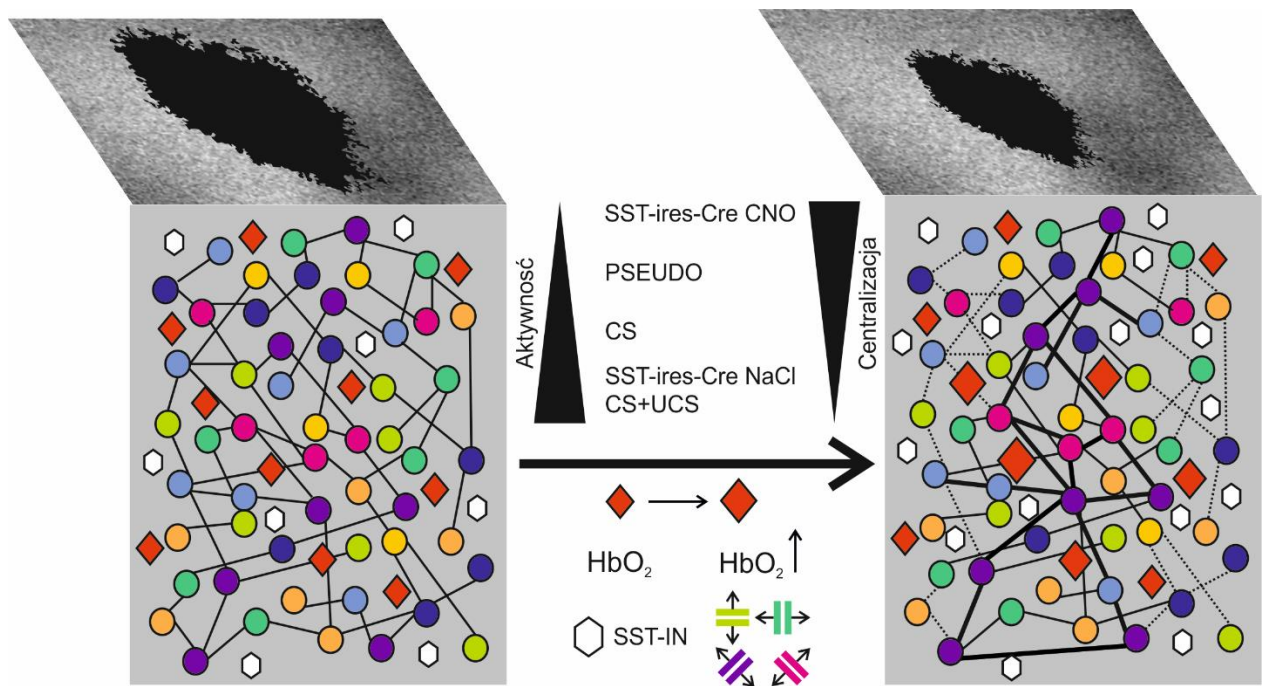
Podsumowując, centralizacja map aktywności w V1 może być wynikiem aktywacji komórek SST-IN, które lokalnie zwiększają stosunek sygnału do szumu. To prowadzi do wzrostu aktywności komórek wrażliwych na odpowiednie bodźce orientacyjne. Taka aktywność, skupiona w funkcjonalne moduły (D'Souza i in., 2019; Jiao i in., 2022; Ringach i in., 2016), wraz ze wzmocnionymi wzajemnymi interakcjami i wyciszoną aktywnością "niepotrzebnych" neuronów (Adesnik i in., 2012; Naka i in., 2019; Veit i in., 2017), jest rejestrowana metodą ISOI z coraz bardziej skupionych obszarów.

11.3.2 Centralizacja mapy aktywności V1 jako predyktor zwiększonej aktywności neuronalnej

Zmniejszanie się obszarów aktywacji V1 wraz z zwiększoną aktywnością neuronów dla kolejnych grup treningowych, może być dodatkowo efektem lokalnego zapotrzebowania na tlen przez komórki zaangażowane w percepcję orientacyjnych bodźców wzrokowych, wrażliwe na orientację komórki piramidowe i interneurony wyrażające somatostatynę.

Mapy aktywności V1 oraz zarejestrowany sygnał optyczny wizualizują sygnał składający się m.in. z sygnału hemodynamicznego, pochodzącego z utlenowanej krwi (HbO₂). Wiemy, że wzrost aktywności mózgu przyczynia się do wzrostu zużycia glukozy i tlenu (Watts i in., 2018), które są konsumowane przez neurony do generowania potencjałów czynnościowych oraz transmisji synaptycznej (Attwell & Laughlin, 2001). Uczenie się powoduje wzrost aktywności kory, sprzyjając zmianom plastycznym (Letzkus i in., 2006), a interneurony mogą odpowiadać za konsumpcję 10-15% dostępnego tlenu (Patel i in., 2005). Badania sugerują, że wzrost zużycia energii jest głównie spowodowany wyładowaniami interneuronów i związanym z tym hamowaniem (Buzsáki i in., 2007; Hershey i in., 2003). Co ciekawe, interneurony charakteryzujące się syntezą VIP lub NO działają rozszerzająco na naczynia krwionośne, podczas gdy te z SST i NPY indukują ich skurcz (Cauli i in., 2004). Stosowana metoda ISOI pozwala zarejestrować ten wzrost aktywności neuronalnej w pierwszorzędowej korze wzrokowej, poprzez zwiększoną podaż tlenu, a wyniki uzyskane przez Dobrzanski i in. (2022) pokazały, że warunkowanie zwiększyło podaż glukozy do struktur kory baryłkowej, co zaobserwowano w badaniach z użyciem [14C] -2-deoksyglukozy (2DG), wizualizując zmiany plastyczne w korze baryłkowej myszy po warunkowaniu.

Podsumowując, dynamiczne zmiany metaboliczne zachodzące w neuronach są niezwykle ważne w procesach związanych z plastycznością mózgu i funkcjami poznawczymi. Zrozumienie, w jaki sposób interneurony hamujące przyczyniają się do zużycia energii w mózgu, jest kluczowe dla poznania podstawowego aspektu funkcjonowania neuronów. Wyniki tej pracy pokazują, że różne strategie treningu behawioralnego mogą kształtować odmienne profile aktywności neuronalnej, wpływając nie tylko na dostrajanie aktywności pomiędzy neuronami o podobnych preferencjach, ale również na różne podaje substratów metabolicznych (patrz Rycina 36). Mechanizmy sprzężenia neuro-naczyniowego wydają się mieć fizjologiczną rolę w regulacji plastyczności (Watts i in., 2018).



Rycina 36 - Centralizacja map aktywności kory V1 następuje poprzez funkcjonalne wzmocnienie połączeń między neuronami o podobnych preferencjach orientacji bodźca, w połączeniu ze zwiększoną podażą tlenu do bardziej aktywnych obszarów. ♦ Czerwony romb wskazuje naczynie krwionośne i zwiększoną podaż tlenu, • Kolorowe koła symbolizują neurony wrażliwe na orientację, ◇ Biały sześciąt symbolizuje komórki SST-IN.

12 PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Badanie dostarcza mocnych dowodów na to, że kora wzrokowa dorosłych myszy (V1) zachowuje znaczną plastyczność, która może być indukowana przez uczenie asocjacyjne. Istotnym wynikiem jest fakt, że wrażliwość na orientację w dojrzałej V1 może być modyfikowana poprzez uczenie asocjacyjne, a interneurony SST odgrywają znaczącą rolę w powstawaniu zmian plastycznych. Praca potwierdziła, że plastyczność funkcjonalna kory wzrokowej, wywołana warunkowaniem klasycznym, zależy od aktywności interneuronów SST, ale nie PV. Blokada aktywności SST zaburzała tworzenie się zmian plastycznych i odpowiedzi warunkowanej.

Podsumowując, wyniki te sugerują znaczący wpływ kory na kształtowanie się śladów pamięciowych oraz przetwarzanie informacji kontrolujących pracę serca, co jest istotnym uzupełnieniem wiedzy na temat roli interneuronów SST w plastyczności kory wzrokowej. Rozszerza to nasze zrozumienie plastyczności poza wcześniejszą wiedzę, wskazując na aktywną rolę uczenia się w kształtowaniu właściwości sensorycznych dojrzałej kory. To podważa tradycyjny pogląd o ograniczonej plastyczności w dorosłych mózgach i otwiera nowe możliwości badań nad potencjalnymi podejściami terapeutycznymi do zaburzeń układu wzrokowego oraz poprawy uczenia się u dorosłych.

12.1 TABELE

12.2 TABELE – WYNIKI ISOI

12.2.1 Grupa naiwna

	Orientacja	Średnia obszar	SD _{obszar}	SEM _{obszar} r	n _{obszar}	Średnia _a b.	SD _{ab.}	SEM _{ab.}	n _{ab.}
Tożstronna	0°/180°	5960.6	2180.6	1327.6	9/6	0.999200	0.000117	0.000017	9/6
	45°/225°	6424.0	3699.7	1032.7	9/6	0.999163	0.000116	0.000016	9/6
	90°/270°	6148.5	3772.2	1579.4	9/6	0.999434	0.000082	0.000012	9/6
	135°/315°	6121.5	7777.2	676.2	9/6	0.999224	0.000091	0.000013	9/6
Przeciwstronna	0°/180°	7462.1	3755.1	771.0	9/6	0.998857	0.000213	0.00003	9/6
	45°/225°	8588.4	2920.9	1308.0	9/7	0.998905	0.000182	0.000026	9/7
	90°/270°	8353.5	4178.7	1333.7	9/6	0.999007	0.000142	0.00002	9/6
	135°/315°	9931.7	1788.8	2749.6	9/6	0.998962	0.000147	0.000021	9/6
Obuocznie	0°/180°	7940.5	2973	1051.1	9/5	0.999047	0.000172	0.000024	9/5
	45°/225°	5981	4452.1	1574	9/6	0.999181	0.000172	0.000024	9/6
	90°/270°	7915.4	5296.3	1872.5	9/5	0.999179	0.000132	0.000019	9/5
	135°/315°	7513.7	5255.6	1858.1	9/5	0.999053	0.000146	0.000021	9/5

Średnia/SD/SEM/N_{obszar} - statystyki opisowe dla obszarów aktywacji. Średnia /SD/SEM/N_{ab.} - statystyki opisowe dla zmiany rozproszenia światła (sygnału optycznego) - absorpcja światła, ab.

Tabela 3 - Statystyki opisowe dla obszarów aktywacji i ich poziomów rozproszenia przy użyciu sygnału wewnętrznego.

Mierzone jest to zmianami rozproszenia światła spowodowanymi przez natlenioną krew ($\Delta F/F$) reprezentowanymi przez wartości mniejsze niż 1, podczas gdy wartość równa 1 oznacza brak zmian w absorpcji światła. Podsumowanie zawiera statystyki dla wszystkich stymulacji (tożstronnej, przeciwstronnej, obuocznej) i wszystkich orientacji bodźców stosowanych w badaniu (0°↓/180°↑, 45°↘/225°↙, 90°→/270°← i 135°↗/315°↖) patrz *Metody* dla szczegółów prezentacji bodźców wzrokowych). Dane dotyczące orientacji zostały sparowane, podczas gdy całkowita liczba myszy przyczyniających się do określonej statystyki opisowej czasami różniła się między sparowanymi orientacjami z powodu braku konkretnej rejestracji lub z powodu niezadowalającej jakości rejestracji. Zatem n jest wyrażone przez dwie liczby odpowiadające każdemu kierunkowi ruchu tej samej pary orientacji bodźca.

		<i>Przeciwstronna</i>				<i>Obuoczna</i>				<i>Tożstronna</i>			
		(1) 0,180	(2) 45, 225	(3) 90, 270	(4) 135, 315	(5) 0,180	(6) 45, 225	(7) 90, 270	(8) 135, 315	(9) 0,180	(10) 45, 225	(11) 90, 270	(12) 135, 315
<i>Przeciwstronna</i>	(1) 0,180	-											
	(2) 45, 225	ns	-										
	(3) 90, 270	***	*	-									
	(4) 135, 315	**	ns	*	-								
<i>Obuoczna</i>	(1) 0, 180	***	***	ns	*	-							
	(2) 45, 225	***	***	***	***	***	-						
	(3) 90, 270	***	***	***	**	**	ns	-					
	(4) 135, 315	***	***	ns	**	ns	**	**	-				
<i>Tożstronna</i>	(1) 0, 180	***	***	***	***	***	ns	ns	***	-			
	(2) 45, 225	***	***	***	***	**	ns	ns	*	ns	-		
	(3) 90, 270	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	-	
	(4) 135, 315	***	***	***	***	***	**	**	***	ns	ns	ns	-

Tabela 4 - Porównania uśrednionych zmian rozproszenia światła dla różnych typów stymulacji wzrokowej (przeciwstronnej, obuocznej i tożstronnej) i różnych orientacji bodźca

(0°↓/180°↑, 45°↘/225°↙, 90°→/270°← i 135°↗/315°↖) dla okresu 2-9s.

Tabela przedstawia wyniki testów *post-hoc* Bonferroni. Notacja wartości: jeśli $p \leq 0,05$ - *; jeśli $p \leq 0,01$ - **; jeśli $p \leq 0,001$ - ***; ns - brak istotnych różnic. Liczby w nawiasach odnoszą się do numeru kolumny na Rycinie 14 - Dynamika sygnałów optycznych ISOI wywołanych orientacyjnym bodźcem wzrokowym

	<i>Przeciwstronna</i>	<i>Obuoczna</i>	<i>Tożstronna</i>
Przeciwstronna	-	0.93	0.78
Obuoczna	0.93	-	0.73
Tożstronna	0.78	0.73	-

Tabela 5 - Współczynnik r Pearsona dla porównań dopasowania lokalizacji obszarów aktywnych w V1 dla wszystkich typów stymulacji wzrokowej: przeciwstronnej, obuocznej i tożstronnej.

Stymulacja	Orientacja	Kroskorelacja	Zmiana fazy		
			(s)	(°)	(rad)
Tożstronna	0°/180°	0.356	0.5	154	2.6878
	90°/270°	0.207	0.1	31	0.5411
	45°/225°	0.104	0.6	185	3.2289
	135°/315°	0.089	0.5	154	2.6878
Obuoczna	0°/180°	0.219	0.5	154	2.6878
	90°/270°	0.303	0.1	31	0.5411
	45°/225°	0.056	0.2	62	1.0821
	135°/315°	0.048	0.3	93	1.6232
Przeciwstronna	0°/180°	0.167	0.5	154	2.6878
	90°/270°	0.103	0.1	31	0.5411
	45°/225°	0.029	0.6	185	3.2289
	135°/315°	0.041	0.1	31	0.5411

Tabela 6 - Maksyma korelacji krzyżowej i przesunięcia fazowe między profilami PLC dla kolejnych stymulacji wzrokowych i orientacji bodźców a sygnałem optycznym (czasowymi zmianami współczynnika rozproszenia światła ($\Delta F/F$))

Stymulacja oczna		0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°
Tożstronna	POWER	5.2679	2.5904	3.6500	2.4885	4.9910	3.1146	2.5465	2.6102
	T-STAT	2.8267	2.1632	2.6682	1.3821	2.5400	1.5098	2.0394	1.2523
	P-VAL	0.0301	0.0738	0.0371	0.2162	0.0519	0.1915	0.0969	0.2659
	SIG	*	ns.	*	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
Obuoczna	POWER	5.5606	3.0932	4.9226	3.2947	5.8367	2.6960	3.7219	2.9067
	T-STAT	1.7641	0.8810	2.0866	1.0981	2.0187	0.4853	2.1239	0.7547
	P-VAL	0.1380	0.4186	0.0913	0.3222	0.1137	0.6480	0.1009	0.4924
	SIG	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
Przeci wstron	POWER	4.6188	2.7906	4.0744	1.9437	5.8543	3.1492	3.2006	3.1291
	T-STAT	2.4793	1.2981	3.0378	2.0154	2.7060	2.2940	3.5367	1.7225

	P-VAL	0.0479	0.2419	0.0229	0.0905	0.0425	0.0616	0.0166	0.1456
	SIG	*	ns.	*	ns.	*	ns.	*	ns.

Pojedyncza gwiazdka (*) oznacza wartość $p < 0,05$, podczas gdy „ns.” oznacza wartości $p \geq 0,05$.

Tabela 7 - Zmierzona moc dla wartości szczytowej 0,8571 Hz w przebiegach czasowych zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) (sygnałem optycznym) dla danej stymulacji wzrokowej i orientacji bodźca.

Wraz z wynikami testu T dla jednej próbki oraz odpowiednimi wartościami p. Test T został przeprowadzony pomiędzy wartościami uzyskanymi dla danej stymulacji wzrokowej podczas stymulacji bodźcami o określonej orientacji a wartością Blank I/II, przy czym średnia wartość Blank I/II została potraktowana jako średnia populacyjna w teście T dla jednej próby.

12.2.2 Grupy kontrolna, CS+UCS, PSEUDO i CS

Grupa	Stymulacja przez oko lewe		Stymulacja obuczona		Stymulacja przez oko prawe	
	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
Kontrola	<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>					
	0.9989	0.9987	0.9988	0.9988	0.9987	0.9992
	<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>					
	0.9992	0.9990	0.9991	0.9991	0.9990	0.9993
	<i>Średnia \pm SD</i>					
	0.9990 \pm 6.356E-005	0.9988 \pm 8.509E-005	0.9990 \pm 8.868E-005	0.9989 \pm 8.724E-005	0.9988 \pm 8.321E-005	0.9992 \pm 2.593E-005
Trenowana CS+UCS	<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>					
	0.9991	0.9983	0.9982	0.9978	0.9981	0.9985
	<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>					
	0.9992	0.9986	0.9986	0.9980	0.9984	0.9986
	<i>Średnia \pm SD</i>					
	0.9991 \pm 2.618E-005	0.9984 \pm 8.598E-005	0.9983 \pm 9.126E-005	0.9979 \pm 7.131E-005	0.9982 \pm 7.732E-005	0.9985 \pm 3.731E-005
Trenowana CS	<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>					
	0.9995	0.9991	0.9992	0.9992	0.9992	0.9994
	<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>					
	0.9996	0.9994	0.9994	0.9994	0.9994	0.9995

	<i>Średnia ± SD</i>					
		0.9995± 3.719E-005	0.9992± 6.893E-005	0.9993± 6.404E-005	0.9993± 5.388E-005	0.9993± 3.038E-005
PSEUDO	<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>					
	0.9995	0.9992	0.9989	0.9989	0.9990	0.9995
	<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>					
	0.9997	0.9994	0.9991	0.9992	0.9992	0.9996
	<i>Średnia ± SD</i>					
	0.9996± 4.425E-005	0.9992± 6.284E-005	0.9990± 7.127E-005	0.9990± 8.342E-005	0.9992± 4.782E-005	0.9995± 2.555E-005

Tabela 8 - Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja), maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja) i średnie wartości ± odchylenie standardowe (SD) sygnału optycznego (rozproszenie światła ($\Delta F/F$)) dla kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji: przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe dla grupy kontrolnej, trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO.

	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
	<i>Jednoczne – oko lewe</i>							
	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
<i>Kontrola</i>	0,9966 ± 0,00013 59	0,9992 ± 0,00013 96	0,9991 6,063e- 005	0,9990 ± 0,0001517	0,9988 ± 0,00021 55	0,9991 ± 0,00016 74	0,9990 ± 0,00020 10	0,9990 ± 0,00020 83
<i>Trenowana CS+UCS</i>	0,9984± 0,00034 10	0,9985± 0,00034 95	0,9986± 0,0003856	0,9982± 0,0003250	0,9983± 0,00023 08	0,9984± 0,00024 32	0,9984± 0,00023 67	0,9983± 0,00024 84
<i>Trenowana CS</i>	0,9994± 0,00013 63	0,9992± 0,00010 76	0,9994± 0,0001062	0,9994±9,8 04e-005	0,9993± 8,210e- 005	0,9990± 0,00011 63	0,9989± 0,00010 56	0,9991± 6,792e- 005
<i>PSEUDO</i>	0,9992± 0,00011 73	0,9993± 9,967e- 005	0,9993± 0,0001295	0,9992± 0,0001407	0,9989± 0,00020 99	0,9991± 0,00012 93	0,9991± 0,00014 37	0,9991± 0,00012 97
	<i>Obuocznie</i>							
	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
<i>Kontrola</i>	0,9988 ± 0,00021 54	0,9990± 0,00018 41	0,9988± 0,0002046	0,9987± 0,0002173	0,9987± 0,00021 53	0,9989± 0,00015 92	0,9990± 0,00012 17	0,9989± 0,00016 08
<i>Trenowana</i>	0,9978± 0,00037 89	0,9980± 0,00039 83	0,9980± 0,0003950	0,9978± 0,0003980	0,9983± 0,00039 76	0,9982± 0,00038 83	0,9984± 0,00035 01	0,9981± 0,00037 80

<i>CS+UCS</i>								
<i>Trenowana CS</i>	0,9995± 8,651e- 005	0,9993± 7,013e- 005	0,9992±8,4 43e-005	0,9993±7,6 83e-005	0,9990± 0,00012 54	0,9988± 0,00012 71	0,9991± 7,909e- 005	0,9991± 7,412e- 005
<i>PSEUDO</i>	0,9989± 0,00024 09	0,9990± 0,00015 67	0,9991± 0,0001624	0,9991± 0,0001841	0,9992± 0,00010 53	0,9993± 0,00012 33	0,9992± 0,00016 23	0,9992± 0,00015 04
<i>Jednoczne – oko prawe</i>								
	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
<i>Kontrola</i>	0,9990± 0,00017 76	0,9993± 0,00019 68	0,9993± 0,0001719	0,9992± 0,0001652	0,9991± 0,00023 28	0,9992± 0,00025 87	0,9992± 0,00029 33	0,9989± 0,00023 05
<i>Trenowana CS+UCS</i>	0,9986± 0,00050 75	0,9984± 0,00049 89	0,9985± 0,0004512	0,9982± 0,0004690	0,9995± 9,820e- 005	0,9993± 8,607e- 005	0,9996± 0,00013 58	0,9995± 0,00013 43
<i>Trenowana CS</i>	0,9993± 0,00012 18	0,9990± 0,00015 06	0,9993± 0,0001807	0,9993± 0,0001621	0,9996± 4,807e- 005	0,9997± 5,003e- 005	0,9996± 9,586e- 005	0,9996± 6,739e- 005
<i>PSEUDO</i>	0,9992± 0,00010 53	0,9993± 0,00012 33	0,9992±0,0 001623	0,9992±0,0 001504	0,9996± 7,780e- 005	0,9997± 7,574e- 005	0,9996± 7,954e- 005	0,9994± 9,401e- 005

Tabela 9 - Średnie wartości ± odchylenie standardowe (SD) sygnału optycznego dla kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji: przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe dla grupy kontrolnej, trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO podczas prezentacji 4 różnych bodźców wzrokowych, czarno-białych pasków, poruszających się pod kątem 0°↓(poziomo), 45°↘(ukośnie), 90°→ (pionowo) i 135°↗(ukośnie) przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO. Nazwy po lewej stronie tabeli w wersji skróconej.

		Kora prawa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
		<i>Kontrolna</i>				
<i>Kontrola</i>	<i>Kora prawa V1</i>	0°				
		45°	q***<0.0011; p<***0.0001			
		90°	q***<0.0011; p<***0.0001	q***<0.0011; p<***0.0001		
		135°	q***<0.0001; p<***0.0001	q***<0.0011; p<***0.0001	q*=0.029; p=0.171	
		<i>Trenowana CS+UCS</i>				
<i>Trenowana CS+UCS</i>	<i>Kora prawa</i>	0°				
		45°	q***<0.0011			

			$p < ***0.0001$				
		90°	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$	$q = 0.06$ $p = 0.34$			
		135°	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$		
		<i>Trenowana CS</i>					
Trenowana CS	Kora prawa V1	0°					
		45°	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$				
		90°	$q = 0.1545$ $p = 0.444$	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$			
		135°	$q = 0.047$ $p = 0.1135$	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$	$q^{**} < 0.0098$ $p^{*} = 0.0187$		
		<i>Pseudotrenowana</i>					
PSUUDO	Kora prawa V1	0°					
		45°	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$				
		90°	$q = 0.0065$ $p = 0.0062$	$q = 0.0065$ $p = 0.0062$			
		135°	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p = ***0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p < ***0.0001$		

Tabela 10 - Wyniki testów *post-hoc* ($p^{*} < 0.0001$, test Friedmana, dla każdej grupy) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie wewnątrzgrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO. Nazwy po lewej stronie tabeli w wersji skróconej.**

		Kora prawa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
		<i>Kontrolna</i>				
Trenowana CS+UCS	Kora prawa V1	0°	$q^{**} = 0.0011$ $p^{**} = 0.0034$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$
		45°	$q^{**} = 0.0225$ $p^{**} = 0.0808$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} = 0.0001$ $p^{**} = 0.0004$	$q^{***} = 0.0003$ $p^{**} = 0.0008$
		90°	$q^{**} = 0.0439$ $p^{**} = 0.1673$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{**} = 0.0005$ $p^{**} = 0.0014$	$q^{**} = 0.0009$ $p^{**} = 0.0027$
		135°	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$
Trenowana CS	Kora prawa V1	0°	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$
		45°	$q^{***} < 0.0001$ $p^{***} < 0.0001$	$q^{**} = 0.0027$ $p^{**} = 0.0087$	$q^{**} = 0.0002$ $p^{**} = 0.0005$	$q^{***} < 0.0001$ $p^{**} = 0.0002$

		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
PSEUDO	Kora prawa V1	0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.0005 p**=0.0013	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.0389 p**=0.1455	q**=0.0058 p**=0.0196	q**=0.0035 p**=0.0117
		<i>Trenowana CS+UCS</i>				
Trenowana CS	Kora prawa V1	0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
PSEUDO	Kora prawa V1	0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		<i>Trenowana CS</i>				
PSEUDO	Kora prawa V1	0°	q**=0.0011 p**=0.0034	q=0.1317 p=0.5548	q***=0.0001 p***=0.0004	q**=0.0020 p**=0.0063
		45°	q=0.1638 p=0.6960	q**=0.0006 p**=0.0017	q=0.0755 p=0.3041	q=0.1938 p=0.8507
		90°	q**=0.0346 p=0.1281	q**=0.0130 p*=0.0453	q**=0.0090 p**=0.0309	q**=0.0486 p=0.1871
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0.0621 p=0.2433	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001

Tabela 11 - Wyniki testów *post-hoc* (p*<0.0001, test Kruskala Wallisa) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie międzygrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO.**

		Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
			0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
<i>Grupa Kontrolna</i>										
Kontrola	Kora prawa V1	0°	q***=0,00 07 p**=0,002 0	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0,00 01 p***=0,00 04	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	-	-	q***=0,00 07 p**=0,002 0
		45°	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q*=0,0169 p=0,0 645	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	-	q***<0.00 01 p***<0.00 01
		90°	q**=0,001 4 p**=0,004 5	q<***0.0001 p***<0.0001	q***=0,00 03 p***=0,00 09	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q=0,1809 p=0,8042	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	q**=0,001 4 p**=0,004 5
		135°	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q<***0.0001 p***<0.0001	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q*=0,0180 p=0,0713	q**<0.000 1 p***<0,00 01	q*=0,011 0 p*=0,04 02	q***<0.00 01 p***<0.00 01
	Kora lewa V1	0°	q***=0,00 07 p=0,0020	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0,00 01 p***=0,00 04	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	-	-	q***=0,00 07 p=0,0020
		45°	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q*=0,0169 p=0,0645	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	-	q***<0.00 01 p***<0.00 01
		90°	q**=0,001 4 p**=0,004 5	q<***0.0001 p***<0.0001	q***=0,00 03 p**=0,000 9	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q=0,1809 p=0,8042	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	q**=0,001 4 p**=0,004 5
		135°	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q<***0.0001 p***<0.0001	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q*=0,0180 p=0,0713	q**<0.000 1 p***<0.00 01	q*=0,011 0 p*=0,04 02	q***<0.00 01 p***<0.00 01

		Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
			0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
<i>Grupa CS+UCS</i>										
CS+UCS	Kora prawa V1	0°	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	-	-	-	q***<0.00 01 p***<0.00 01
		45°	q***<0.00 01 p***=0,00 04	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 0,0006 p**=0,003 4	q***<0.00 0,0001 p***=0,00 02	-	-	q***<0.00 01 p***=0,00 04
		90°	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q***<0.00 01 p***<0.00 01	q**=0,003 p*=0,0169	q**=0,032 1 p=0,1911	-	q***<0.00 01 p***<0.00 01

		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,060 p=0,4434	q<***0.0001 p***=0.0001	q***=0,0003 p**=0,0016	q***<0.0001 p***<0.0001
	Kora lewa V1	0°								
		45°	q***<0,0001 p=0,0002	-	-	-	-	-	-	q***<0,0001 p=0,0002
		90°	q**=0,0011 p**=0,006	q<0,0519 p=0,3213	-	-	-	-	-	q***=0,0011 p=**0,0060
		135°	q=0,0792 p=0,5279	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0,0002 p***=0,0007	-	-	-	-	q=0,0792 p=0,5279

	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1				
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°	
		<i>Grupa CS</i>								
CS	Kora prawa V1	0°	q**=0,0022 p*=0,0116	q***<0.0001 p***0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001				
		45°	q*=0,0334 p=0,2068	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0,0001 p**=0,0002			
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0,0007 p*=0,0034	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,0706 p=0,4707	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001		
		135°	q*=0,0039 p*=0,0215	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0,0466 p=0,2998	q***<0,0002 p*=0,0012	
Kora lewa V1	0°									
	45°	q***<0.0001 p***<0.0001								

	90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0,0132 p= 0,0787						
	135°	q***<0.0001 p*** p***<0.0001	q**=0,0048 p* =0,0272	q***<0.0001 p***<0.0001					

		Kora lewa V1				Kora prawa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
		<i>Grupa PSEUDO</i>								
PSEUDO	Kora prawa V1	0°	q=0,0290 p=0,0645	q<***0.0001 p<***0.0001	q<***0.0001 p<***0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001				
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,0667 p=0,1622	q=0,3375 p>0,9999	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001			
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,1139 p=0,2894	q=0,0070 p=0,0140	q**=0,0003 p**=0,0006	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0,007 p*=0,014		
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,1173 p=0,3104	q=0,2455 p=0,7016	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,2455 p=0,702	q*=0,018 p*=0,038	
	Kora lewa V1	0°								
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001							
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0,0667 p=0,1622						
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q<***0.0001 p<***0.0001					

Tabela 12 - Wyniki testów *post-hoc* (p*<0.0001, test Friedmana, dla każdej grupy) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie wewnątrzgrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze lewej i prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych obuocześnie, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.**

		Kora lewa V1				Kora prawa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
		<i>Grupa Kontrolna</i>								
CS+UCS	Kora prawa V1	0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.007 p**=0.019	q***<0.001 p***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.041	q***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001	q***<0.0001

CS	Kora lewa V1		p***<0.0001		p*=0.0123	p***<0.001		p***<0.0001	p***<0.0001	
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.028 p**=0.082	q***<0.001	q***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0.0007 p**=0.019	q***<0.001	q***<0.0001	q***<0.001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	
		0°	q***=0.0007 p**=0.019	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0.002	q**=0.0018 p**=0.0051	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.017 p**=0.047	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q**=0.041 p*=0.0123	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.012 p**=0.035	q**=0.0090 p*=0.0281	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.085 p*=0.0265	q***<0.0001 p***<0.0001
		90°	q**=0.028 p**=0.082	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0.008 p**=0.022	q**=0.0063 p*=0.0194	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.059 p*=0.0182	q***=0.0003 p***=0.0007
		135°	q***=0.0007 p**=0.019	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0.002 p***=0.004	q**=0.0017 p**=0.0050	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.016 p**=0.047	q***<0.0001 p***<0.0001
		Kora prawa V1	0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001p** *<0.0001	q***<0.0001p** *<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	45°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001p** *<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001p** *<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	90°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001p** *=0.0002	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0003 p**=0.0007
	135°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001p** *<0.0001	q***<0.0001p** *<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	0°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	45°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0.0003p** *=0.0009	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0.0175 p=0.0585	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	90°		q**=0.017 p**=0.048	q=0.0950 p=0.3523	q**=0.017 p**=0.048	q**=0.053 p*=0.0161	q***=0.0006 p**=0.0018	q=0.1603 p=<0.6154	q***=0.0007 p**=0.019	q***<0.0001 p***<0.0001
	135°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***=0.0005 p**=0.0014	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001

PSEUDO	Kora prava V1	0°	q*=0.04 51 p=0.16 15	q=0.1619 p=0.6233	q*=0.01 65 *p=0.05 41	q*=0.08 80 p=0.324 8	q*=0.0258 p*=0.0879	q*=0.0165 *p=0.0544	q*=0.02 69 *p=0.09 22	q*=0.01 44 p*=0.04 68	
		45°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q**=0.0012 p**=0.0033	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0.0378 p=0.1328	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	
		90°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q**=0.0002 p**=0.0006	q**=0.0 017 **=0.00 48	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0.0146 p*=0.0477	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	
		135°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q**=0.0008 p**=0.0022	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0.0298 p=0.1029	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	
	Kora lewa V1	0°	q*=0.01 65 p*=0.05 41	q=0.2366 p=0.9723	q*=0.04 51 p=0.16 14	q*=0.03 74 p=0.130 9	q**=0.0083 *p=0.0256	q*=0.0451 p=0.1622	q**=0.0 087 p*=0.02 71	q**=0.0 040 p*=0.01 19	
		45°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	**=0.0005 **=0.0012	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0.0215 p*=0.0724	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	
		90°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	**=0.0011 **=0.0030	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	*=0.0357 0.1248	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	
		135°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.0006 p**=0.0017	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	
	CS	<i>Grupa CS+UCS</i>									
		Kora prava V1	0°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001
			45°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001
			90°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001
			135°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001
		Kora lewa V1	0°	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0.0 001 p***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001	q***<0. 0001 p***<0. 0001
			45°	q***<0. 0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001	q***<0.0 001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0. 0001	q***<0. 0001

PSEUDO	Kora prava V1	90°	p***<0.0001 q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 q***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 q***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 q***<0.0001 p***<0.0001	
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	
		0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	Kora lewa V1	0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		90°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		135°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	Kora prava V1	<i>Gruppa CS</i>								
		0°	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.0436 p=0.1552	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
		45°	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.1783 p=0.6972	p*=0.0138 p*=0.0449	p=0.0260 p=0.0888	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.0089 p=0.0276	p=0.0002 p=0.0006
		90°	p=0.0001 p=0.0003	p=0.2272 p=0.9299	p=0.0043 p=0.0130	p=0.0606 p=0.2208	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.0003 p=0.0009	p=0.0248 p=0.0844	p=0.0010 p=0.0029

Kora lewa V1	13 5°	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.1971 p=0.7938	p=0.0103 p=0.0329	p=0.0332 p=0.1155	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.0119 p=0.0380	p=0.0003 p=0.0009
	0°	<p=0.0001 p=0.0002	p***=0.004 p=0.0010	p=0.0997 p=0.3705	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001
	45°	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.2261 p=0.9236	p=0.0070 p=0.0215	p=0.0446 p=0.1590	q***<0.0001 p***<0.0001	q=0.0002 p=0.0004	p=0.0170 p=0.0562	p=0.0006 p=0.0016
	90°	q***<0.0001 p***<0.0001	p=0.1840 p=0.7210	p=0.0129 p=0.0416	p=0.0277 p=0.0950	q***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p=0.0002	p=0.0095 p=0.0299	p=0.0002 p=0.0006
	13 5°	p=0.0044 p=0.0135	p=0.0588 p=0.2136	p***=0.001 p***=0.003	p=0.2304 p=0.9453	p=0.0006 p=0.0015	p=0.0094 p=0.0296	p=0.1490 p=0.5687	p=0.0204 p=0.0086

Tabela 13 - Wyniki testów *post-hoc* (p*<0.0001, test Kruskala Wallisa) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie międzygrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze lewej i prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych prezentowanych obuocześnie dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu: grupa CS+UCS, grupa CS i PSUEDO.**

		Kora lewa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
<i>Grupa Kontrolna</i>						
Kontrola	0°					
	45°		q***<0.0001 p***<0.0001			
	90°		q***<0.0001 p***<0.0001	q***<0.0001 p***<0.0001		
	135°		q***<0.0001 p***<0.0001	q**=0.005 p**=0.0048	q***=0.0004 p***=0.0003	
<i>Grupa CS+UCS</i>						
Trening CS+UCS	0°					
	45°		q***<0.0001 p***<0.0001			
	90°		q*=0,0433 p=0,1236	q***<0.0001 p***<0.0001		
	135°		q***<0.0001 p***<0.0001	q*=0,0251 p=0,0599	q***<0.0001 p***<0.0001	
<i>Grupa CS</i>						
Trening CS	0°					
	45°		q***<0.0001			

		$p^{***}<0.0001$			
	90°	$q^{***}=0.0002$ $p^{***}=0.0008$	$q^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$		
	135°	$q^{***}=0.0001$ $p^{***}=0.0001$	$q^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$q=0.0772$ $p=0.4414$	
	<i>Grupa PSEUDO</i>				
PSEUDO	0°				
	45°	$q=0,1919$ $p=0,3047$			
	90°	$q=0,1692$ $p=0,2149$	$q=0,4361$ $p=0,8307$		
	135°	$q^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$q^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$q^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	

Tabela 14 - Wyniki testów *post-hoc* ($p^{*}<0.0001$, test Friedmana, dla każdego porównania) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie wewnątrzgrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych prezentowanych przez oko prawe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO. Po lewej stronie tabeli skrócone nazwy grup.**

		Kora lewa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
<i>Grupa Kontrolna</i>						
Trening CS+UCS	Kora lewa V1	0°	$q^{***}=0.0192$ $p^{***}=0.0606$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}=0.0002$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
		45°	$q^{***}=0.0006$ $p^{***}=0.0018$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
		90°	$q^{***}=0.0374$ $p^{***}=0.1301$	$p^{***}=0.0003$ $p^{***}=0.0006$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
		135°	$q^{***}=0.0001$ $p^{***}=0.0004$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
Trenowana CS	Kora lewa V1	0°	$q^{***}=0.0001$ $p^{***}=0.0004$	$p^{***}=0.0046$ $p^{***}=0.0138$	$p^{***}=0.2335$ $p^{***}=0.9197$	$p^{***}=0.0482$ $p^{***}=0.1727$
		45°	$q^{***}=0.0520$ $p^{***}=0.1877$	$p^{***}=0.1516$ $p^{***}=0.5624$	$p^{***}=0.0006$ $p^{***}=0.0017$	$p^{***}=0.0282$ $p^{***}=0.0935$
		90°	$p^{***}=0.0374$ $p^{***}=0.1301$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}=0.0294$ $p^{***}=0.1004$	$p^{***}=0.0007$ $p^{***}=0.0019$
		135°	$p^{***}=0.0001$ $p^{***}=0.0004$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}=0.0222$ $p^{***}=0.0716$	$p^{***}=0.0004$ $p^{***}=0.0011$
PSEUDO	Kora lewa V1	0°	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
		45°	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
		90°	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
		135°	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$	$p^{***}=0.0004$ $p^{***}=0.0010$	$p^{***}<0.0001$ $p^{***}<0.0001$
<i>Grupa CS+UCS</i>						

Trenowana CS	Kora lewa V1	0°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
		45°	p***=0.0005 p***=0.0014	p***<0.0001 p***<0.0001	p***=0.0016 p***=0.0046	p***<0.0001 p***<0.0001
		90°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
		135°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
PSEUDO	Kora lewa V1	0°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
		45°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
		90°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
		135°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001
<i>Grupa CS</i>						
PSEUDO	Kora lewa V1	0°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***=0.0004 p***=0.0010	p***=0.0006 p***=0.0017
		45°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***=0.0001 p***=0.0003	p***=0.0003 p***=0.0006
		90°	p***<0.0001 p***<0.0001	p***<0.0001 p***<0.0001	p***=0.0002 p***=0.0005	p***=0.0004 p***=0.0009
		135°	p***=0.0003 p***=0.0007	p***<0.0001 p***<0.0001	p***=0.0294 p***=0.0997	p***=0.0390 p***=0.1370

Tabela 15 - Wyniki testów *post-hoc* (p*<0.0001, test Kruskala Wallisa) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie międzygrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze lewej V1 podczas prezentacji 4 różnych bodźców wzrokowych, czarno-białych pasków, poruszających się pod kątem 0°↓ (poziome, ruch pionowy), 45°↘ (ukośnie), 90°→ (pionowe, ruch poziomy) i 135°↗ (ukośnie) przez oko prawe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.**

Grupa	<i>Stymulacja przez oko lewe</i>		<i>Stymulacja obuczona</i>		<i>Stymulacja przez oko prawe</i>	
	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
<i>Średnia ± SD</i>						
Kontrola	1837±784.7	3246±709.7	2718±797.3	3107±836.2	2740±437.8	1479±685.5
Trenowana CS+UCS	672.1±404.0	1337±499.4	1169±487.5	1179±483.5	1478±643.1	700.4±394.5
Trenowana CS	814.7±580.9	2083±665.4	1639±577.0	1546±837.0	2003±500.6	518.1±400.2
PSUEDO	1285±388.0	1844±478.9	1562±267.6	1499±350.5	1865±493.2	1229±493.1

Tabela 16 - Średnia wielkość i odchylenie standardowe (SD) rozmiarów obszarów aktywacji dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.

	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
	<i>Jednoczne – oko lewe</i>							
	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kontrola	1997,1	1747,6	1450,5	2076,9	2989,16	2937,4	3190,02	3312,819
CS+UCS	660,7	675,4	802,4	702,9	1195,9	1385,9	1354,9	1648,8
CS	612	822	1035	791	1780	2380	1945	2229
PSEUDO	1096,54	1265,5	1279,5	1496,5	1692	1729,75	1764,81	2189,9
	<i>Obuocznie</i>							
	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kontrola	2772,72	2616,05	2793,2	2690,0	2989,16	2937,41	3190,01	3312,8
CS+UCS	1109,69	1282,6	1187,8	1096,6	1177,31	1270,7	1245,43	1020,74
CS	1780	1435	1798	1544	1913	1074	1674	1524
PSEUDO	1579,125	1636,8	1452,2	1578,6	1492,68	1551,4	1382,58	1571,11
	<i>Jednoczne – oko prawe</i>							
	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kontrola	21593	2753,2	2496,1	2639,7	1331,3	1332,5	1189,5	1694,5
CS+UCS	1580,4	1473,1	1504,3	1310,7	735,13	779,3	474,3	613,3
CS	1784	2040	2430	1759	656	570	370	382
PSEUDO	1848,8	1789,6	1790,6	2032	963	1380,3	1312,2	1258,8

Tabela 17 - Średnia wielkość rozmiarów obszarów aktywacji mierzonych w liczbie pikseli dla kolejnych bodźców orientacyjnych dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.

		Kora prawa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
	Kora prawa V1	<i>Grupa Kontrolna</i>				
CS+UCS	0°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***=0.0005	p***<0.0001	
	45°	p***=0.0002	p***=0.0009	p**=0.0043	p***<0.0001	
	90°	p***<0.0001	p***=.0001	p***=0.0006	p***<0.0001	
	135°	p***=0.0007	p**=0.0036	p*=0.0160	p***<0.0001	
CS	0°	p**=0.0059	p**=0.0232	p=0.0800	p***=0.0003	
	45°	p=0.2741	p=0.5499	p=0.8360	p*=0.0345	
	90°	p*=0.0220	p=0.0740	p=0.2113	p*=0.0013	
	135°	p=0.1569	p=0.3699	p=0.6747	p*=0.0156	

PSEUDO	0°	p*=0.0143	p=0.0452	p=0.1274	p**=0.0011
	45°	p*=0.0191	p=0.0585	p=0.1586	p**=0.0015
	90°	p*=0.0249	p=0.0739	p=0.1926	p**=0.0020
	135°	p=0.3313	p=0.5925	p=0.8446	p**=0.0578
<i>Grupa CS+UCS</i>					
CS	0°	p=0.9775	p>0.9999	p=0.9817	p>0.9999
	45°	p=0.1761	p=0.5294	p=0.1899	p=0.8138
	90°	p=0.8381	p=0.9924	p=0.8552	p=0.9999
	135°	p=0.3155	p=0.7292	p=0.3358	p=0.9349
PSEUDO	0°	p=0.9979	p>0.9999	p=0.9984	p>0.9999
	45°	p=0.9951	p>0.9999	p=0.9962	p>0.9999
	90°	p=0.9901	p>0.9999	p=0.9920	p>0.9999
	135°	p=0.4703	p=0.8308	p=0.4917	p=0.9644
<i>Grupa CS</i>					
PSEUDO	0°	p>0.9999	p=0.9825	p>0.9999	p=0.9972
	45°	p>0.9999	p=0.9909	p>0.9999	p=0.9989
	90°	p>0.9999	p=0.9954	p>0.9999	p=0.9996
	135°	p=0.9987	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999

Tabela 18 - Wyniki analizy międzygrupowej *post-hoc* testu wielokrotnych powtórzeń Tukeya różnic w wielkościach obszarów aktywacji prawej V1 podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi jednocześnie przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.

	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1				
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°	
Trenowana CS+UCS	Kora prawa V1	<i>Grupa Kontrolna</i>								
		0°	p**=0.00 46	p*=0.040 7	p**=0.00 37	p*=0.020 7	p***=0.00 09	p=0.165 0	p***<0001	p***<000 1
		45°	p*=0.025 6	p*=0.088 4	p*=0.021 2	p*=0.048 1	p**=0.002 6	p=0.290 5	p***=0.00 03	p***<000 1
		90°	p*=0.010 3	p*=0.072 2	p**=0.00 84	p*=0.038 6	p**=0.001 9	p=0.251 7	p***=0.00 02	p***<000 1
	135°	p**=0.00 40	p**=0.00 93	p**=0.00 32	p**=0.00 43	p***=0.00 01	p=0.052 1	p***<0001	p***<000 1	
	Kora lewa V1	0°	p**=0.00 46	p*=0.022 0	p**=0.00 75	p*=0.010 8	p***=0.00 04	p=0.103 3	p***<0001	p***<000 1
		45°	p*=0.025 6	p=0.0970	p*=0.018 9	p=0.0533	p**=0.002 9	p=0.309 9	p***=0.00 03	p***<000 1
		90°	p*=0.010 3	p*=0.044 6	p*=0.014 8	p*=0.022 9	p**=0.001 0	p=0.176 7	p***<0001	p***<000 1
135°		p**=0.00 40	p*=0.019 5	p**=0.00 14	p**=0.00 95	p***=0.00 04	p=0.093 9	p***<0001	p***<000 1	
CS	Kora	0°	p=0.6859	p=0.9694	p=0.7626	p=0.9136	p=0.3591	p=0.998 7	p=0.0965	p**=0.00 25

	Kora lewa V1	45°	p=0.2762	p=0.0978	p*=0.0214	p=0.0538	p**=0.0029	p=0.3118	p***=0.0003	p*=0.0204
		90°	p=0.6899	p=0.7804	p=0.4148	p=0.6336	p=0.1242	p=0.9624	p*=0.0231	p**=0.0049
		135°	p=0.3895	p=0.6428	p=0.2859	p=0.4841	p*=0.0725	p=0.9077	p*=0.0118	p*=0.0200
		0°	p=0.6859	p=0.9276	p=0.6431	p=0.8364	p=0.2561	p=0.9945	p=0.0597	p*=0.0347
		45°	p=0.2762	p=0.5863	p=0.2441	p=0.4290	p=0.0583	p=0.8776	p**=0.0091	p***<0001
		90°	p=0.6899	p=0.9295	p=0.6473	p=0.8394	p=0.2592	p=0.9947	p=0.0607	p**=0.0069
		135°	p=0.3895	p=0.7176	p=0.3502	p=0.5622	p=0.0967	p=0.9406	p*=0.0169	p**=0.0033
PSEUDO	Kora prawa V1	0°	p=0.3372	p=0.6265	p=0.4529	p=0.6500	p=0.1644	p=0.8753	p*=0.0197	p**=0.0067
		45°	p=0.4396	p=0.7340	p=0.5630	p=0.7535	p=0.2311	p=0.9311	p*=0.0320	p*=0.0113
		90°	p=0.1856	p=0.4175	p=0.2460	p=0.4096	p=0.0699	p=0.7163	p**=0.0075	p**=0.0023
		135°	p=0.4764	p=0.7673	p=0.4521	p=0.6491	p=0.1640	p=0.9451	p*=0.0375	p*=0.0135
	Kora lewa V1	0°	p=0.4915	p=0.7803	p=0.3046	p=0.4843	p=0.0932	p=0.9502	p*=0.0399	p*=0.0144
		45°	p=0.6026	p=0.8627	p=0.4024	p=0.5971	p=0.1381	p=0.9772	p=0.0620	p*=0.0236
		90°	p=0.2748	p=0.5487	p=0.1638	p=0.2940	p*=0.0413	p=0.8245	p*=0.0139	p**=0.0046
	135°	p=0.4907	p=0.7795	p=0.4381	p=0.6348	p=0.1564	p=0.9499	p*=0.0398	p*=0.0144	
CS	Trenowana CS+UCS									
	Kora prawa V1	0°	p=0.9756	p=0.9756	p=0.9989	p=0.9697	p=0.9934	p>0.9999	p=0.9988	p=0.9122
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°	p=0.9995	p=0.9995	p=0.9988	p=0.9993	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9948
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9992
	Kora lewa V1	0°	p=0.9922	p=0.9922	p=0.9989	p=0.9898	p=0.9985	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9609
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9996
		90°	p=0.9919	p=0.9919	p>0.9999	p=0.9893	p=0.9984	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9598
135°		p=0.9998	p=0.9998	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9977	
PSEUD	Kora	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9989	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	

PSEUDO	Kora lewa V1	45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999		
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9989	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9998	
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
	Kora prawa V1	<i>Grupa CS</i>										
		0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
			45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
90°			p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
135°			p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	

Tabela 19 - Wyniki analizy międzygrupowej *post-hoc* testu wielokrotnych powtórzeń Tukeya różnic w wielkościach obszarów aktywacji lewej i prawej V1 podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi obuocześnie dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.

		Kora lewa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
<i>Grupa Kontrolna</i>						
CS+UCS	Kora lewa V1	0°	p=0.1205	p**=0.0056	p*=0.0148	p*=0.0176
		45°	p*=0.0173	p***=0.0008	p**=0.0023	p**=0.0015
		90°	p**=0.0027	p*=0.0185	p*=0.0446	p***=0.0002
		135°	p=0.0514	p**=0.0056	p*=0.0148	p**=0.0054
CS	Kora lewa V1	0°	p=0.6779	p=0.2858	p=0.0763	p=0.5040
		45°	p=0.9864	p=0.8245	p=0.4134	p=0.9542
		90°	p>0.9999	p=0.9996	p=0.9450	p>0.9999

		135°	p=0.7337	p=0.3359	p=0.0946	p=0.5662
PSUEDO	Kora lewa V	0°	p=0.8017	p=0.4368	p=0.1458	p=0.6627
		45°	p=0.7012	p=0.3300	p=0.0988	p=0.5440
		90°	p=0.7029	p=0.3316	p=0.0995	p=0.5459
		135°	p=0.9753	p=0.7898	p=0.3943	p=0.9325
		<i>Grupa CS+UCS</i>				
CS	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p=0.9986	p>0.9999	p=0.9777
		45°	p=0.9482	p=0.8157	p=0.9353	p=0.5782
		90°	p=0.3737	p=0.1966	p=0.3439	p=0.0832
		135°	p>0.9999	p=0.9968	p=0.9998	p=0.9631
PSEUDO	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p=0.9986	p>0.9999	p=0.9809
		45°	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999	p=0.9942
		90°	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999	p=0.9941
		135°	p=0.9911	p=0.9452	p=0.9879	p=0.8061
		<i>Grupa CS</i>				
PSEUDO	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9721	p>0.9999
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9371	p>0.9999
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9379	p>0.9999
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9995	p>0.9999

Tabela 20 - Wyniki analizy międzygrupowej *post-hoc* testu wielokrotnych powtórzeń Tukeya różnic w wielkościach obszarów aktywacji lewej V1 podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi przez oko prawe dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.

12.2.3 Grupa SST-Cre CS+UCS CNO i SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl

Stymulacja przez oko lewe		Stymulacja obuczona		Stymulacja przez oko prawe	
<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO</i>					
<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>					
Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
0.9987	0.9988	0.9985	0.9983	0.9988	0.9986
<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>					
0.9988	0.9988	0.9986	0.9985	0.999	0.9987
<i>Średnia ± SD</i>					

0.9988 ± 2.157E-005	0.9988 ± 1.756E-005	0.9986 ± 1.938E-005	0.9984 ± 3.644E-005	0.9989 ± 5.363E-005	0.9987 ± 2.353E-005
<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9%NaCl</i>					
<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>					
Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
0.9976	0.9969	0.9979	0.9978	0.9971	0.9976
<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>					
0.9984	0.9979	0.9983	0.9982	0.9981	0.9984
<i>Średnia ± SD</i>					
0.9981 ± 2,01E-04	0.9975 ± 2,60E-04	0.9981 ± 1,04E-04	0.9979 ± 1,12E-04	0.9976 ± 2,85E-04	0.9980 ± 2,25E-04

Tabela 21 - Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja), maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja) i średnie wartości i odchylenie standardowe (SD) dla kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji: przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.

		<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO</i>					
Rodzaj stymulacji		<i>Stymulacja wzrokowa przez oko lewe</i>		<i>Stymulacja wzrokowa obuoczna</i>		<i>Stymulacja wzrokowa przez oko prawe</i>	
		Kora lewa V1	Kora prawa V1	Kora lewa V1	Kora prawa V1	Kora lewa V1	Kora prawa V1
Stymulacja wzrokowa przez oko lewe	Kora lewa V1						
	Kora prawa V1	p=0.5824					
Stymulacja wzrokowa obuoczna	Kora lewa V1	p***<0.0001	p***<0.0001				
	Kora prawa V1	p***<0.0001	p***<0.0001	p=0.2327			
Stymulacja wzrokowa	Kora lewa V1	p=0.1410	p=0.1410	p***<0.0001	p***<0.0001		

przez oko prawe	Kora prawa V1	p***<0.0001	p***<0.0001	p=0.2327	p***<0.0001	p***<0.0001	
<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9%NaCl</i>							
Rodzaj stymulacji		Stymulacja wzrokowa przez oko lewe		Stymulacja wzrokowa obuoczna		Stymulacja wzrokowa przez oko prawe	
		Kora lewa V1	Kora prawa V1	Kora lewa V1	Kora prawa V1	Kora lewa V1	Kora prawa V1
Stymulacja wzrokowa przez oko lewe	Kora lewa V1						
	Kora prawa V1	p***<0.0001					
Stymulacja wzrokowa obuoczna	Kora lewa V1	p>0.9999	p***<0.0001				
	Kora prawa V1	p*=0.0175	p***<0.0001	p**=0.0074			
Stymulacja wzrokowa przez oko prawe	Kora lewa V1	p***<0.0001	p>0.9999	p***<0.0001	p**=0.0011		
	Kora prawa V1	p>0.9999	p***<0.0001	p>0.9999	p>0.9999	p***<0.0001	

Tabela 22 - Wyniki testu *post-hoc* wielokrotnych porównań Dunna, dla kolejnych rodzajów stymulacji wzrokowej: jednoocznej przez oko lewe, obuocznej i jednoocznej przez oko prawe, dla kory lewej i prawej V1 dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.

A - Stymulacja wzrokowa przez oko lewe							
Grupa SST-Cre CS+UCS CNO							
Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)							
Lewa V1				Prawa V1			
0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
0.9986	0.9987	0.9988	0.9986	0.9987	0.9987	0.9988	0.9987
Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)							
0.9988	0.9988	0.9989	0.9988	0.9988	0.9988	0.9989	0.9989
Średnia ± SD							
0.9987± 3.328E- 005	0.9987± 2.634E- 005	0.9988± 4.748E- 005	0.9987± 4.028E-005	0.9987± 3.002E- 005	0.9987± 3.242E- 005	0.9989± 2.487E- 005	0.9988± 3.392E-005
Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl							
Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)							
Lewa V1				Prawa V1			
0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
0.9975	0.9973	0.9977	0.9979	0.9968	0.9966	0.9971	0.9971
Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)							
0.9983	0.9987	0.9987	0.9989	0.9976	0.9982	0.9981	0.9984
Średnia ± SD							
0.9979± 2,06E- 04	0.9979± 4.10E-04	0.9982± 2.88E-04	0.9982± 2.68E-04	0.9972± 2.15E- 04	0.9972± 4.69E-04	0.9977± 2.74E-04	0.9977± 3.46E-04

Tabela 23 - Wyniki statystyki opisowej, dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy trenowana SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl dla stymulacji przez oko lewe.

A - Stymulacja wzrokowa przez oko lewe									
Grupa SST-Cre CS+UCS CNO									
		Kora lewa V1				Kora prawa V1			
	Kąt	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kora lewa V1	0°								
	45°	p***<0.000 1							
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1						
	135°	p***<0.000 1	p=0.9520	p***<0.000 1					

Kora prawa V1	0°	p***<0.000 1	p=0.9454	p***=0.000 1	p>0.9999				
	45°	p*=0.0147	p=0.0650	p***<0.000 1	p=0.9530	p=0.7084			
	90°	p***<0.000 1	p***=0.000 1	p=0.1712	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1		
	135°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p=0.0001	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	
<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl</i>									
		Kora lewa V1				Kora prawa V1			
	Kąt	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kora lewa V1	0°								
	45°	p=0.9983							
	90°	p**=0.001 2	p*=0.0128						
	135°	p***=0.000 2	p**=0.003 2	p>0.9999					
Kora prawa V1	0°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1				
	45°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p>0.9999			
	90°	p*=0.0274	p**=0.003 0	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1		
	135°	p=0.0724	p*=0.0102	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p>0.9999	

Tabela 24 - Wyniki testu *post-hoc* wielokrotnych porównań Dunna, porównań sygnału optycznego dla kolejnych bodźców orientacyjnych, dla stymulacji jednoocnej przez oko lewe, dla kory lewej i prawej V1 dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.

B – Stymulacja wzrokowa obuoczna							
<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO</i>							
<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>							
Lewa V1				Prawa V1			
0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
0.9985	0.9985	0.9983	0.9986	0.9983	0.9984	0.9982	0.9984
<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>							
0.9987	0.9987	0.9985	0.9988	0.9985	0.9986	0.9983	0.9987
<i>Średnia ± SD</i>							
0.9986± 3.611E-005	0.9986± 4.529E-005	0.9984± 4.816E-005	0.9987± 4.554E-005	0.9984± 4.596E-005	0.9985± 5.725E-005	0.9983± 3.494E-005	0.9985± 7.574E-005
<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl</i>							

<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>							
Lewa V1				Prawa V1			
0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
0,9980	0.9974	0.9976	0.9979	0.9978	0.9973	0.9977	0.9976
<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>							
0,9985	0.9983	0.9981	0.9988	0.9983	0.9982	0.9983	0.9985
<i>Średnia ± SD</i>							
0.9982± 1.23E-004	0.9978± 2.29E-004	0.9979± 1.44E-004	0.9984± 2.96E-004	0.9980± 1.19E-004	0.9977± 2.09E-004	0.9979± 1.39E-004	0.9981± 3.05E-004

Tabela 25 - Wyniki statystyki opisowej, dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre 0.9% NaCl (CS+UCS) dla stymulacji obuocznej.

B - Stymulacja wzrokowa obuoczna									
Grupa SST-Cre CS+UCS CNO									
	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kora lewa V1	0°								
	45°	p=0.6279							
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1						
	135°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1					
Kora prawa V1	0°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 7	p***<0.000 1				
	45°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1			
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p**<0.002	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1		
	135°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p**<0.001 6	p***<0.000 1	
Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl									
	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kora lewa	0°								
	45°	p***<0.000 1							
	90°	p***<0.000 1	0.8575						

	135°	p**=0.002 2	p***<0.000 1	p***<0.000 1					
Kora prawa V1	0°	p**=0.007 6	p***<0.000 1	p**=0.003 5	p***<0.000 1				
	45°	p***<0.000 1	p=0.7233	p=0.0513	p***<0.000 1	p***<0.000 1			
	90°	p***<0.000 1	p=0.1197	p=0.8893	p***<0.000 1	p=0.1874	p***=0.000 5		
	135°	p=0.4005	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p=0.7989	p***<0.000 1	p**=0.001 7	

Tabela 26 - Wyniki testu *post-hoc* wielokrotnych porównań Dunna, porównań sygnału optycznego dla kolejnych bodźców orientacyjnych, dla stymulacji obuocznej dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy Trenowana SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.

C - Stymulacja wzrokowa przez oko prawe							
Grupa SST-Cre CS+UCS CNO							
<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>							
Lewa V1				Prawa V1			
0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
0.9987	0.9990	0.9988	0.9988	0.9984	0.9987	0.9986	0.9987
<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>							
0.9990	0.9991	0.9990	0.9990	0.9987	0.9989	0.9987	0.9988
<i>Średnia ± SD</i>							
0.9989± 0.0001002	0.9990± 3.923E-005	0.9989± 5.022E-005	0.9989± 5.228E-005	0.9986± 8.366E-005	0.9988± 2.769E-005	0.9987± 4.237E-005	0.9987± 3.519E-005
Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl							
<i>Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja)</i>							
Lewa V1				Prawa V1			
0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
0.9972	0.9968	0.9974	0.9970	0.9975	0.9973	0.9981	0.9974
<i>Maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja)</i>							
0.9979	0.9981	0.9987	0.9979	0.9981	0.9982	0.9990	0.9982
<i>Średnia ± SD</i>							
0.9976± 2.14E-04	0.9975± 3.59E-04	0.9979± 3.66E-04	0.9974± 2.52E-04	0.9978± 1.96 E-04	0.9978± 2.86E-04	0.9985± 2.76E-04	0.9978± 2.012E-04

Tabela 27 Wyniki statystyki opisowej, dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, dla stymulacji jednoocznej przez oko prawe.

C - Stymulacja wzrokowa przez oko prawe									
Grupa SST-Cre CS+UCS CNO									
	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kora lewa V1	0°								
	45°	p***<0.000 1							
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1						
	135°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1					
Kora prawa V1	0°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1				
	45°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1			
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1		
	135°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	
Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl									
	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1			
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kora lewa V1	0°								
	45°	p=0.9927							
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1						
	135°	p=0.1584	p=0.6229	p***<0.000 1					
Kora prawa V1	0°	p***=0.000 2	p***<0.000 1	p=0.9734	p***<0.000 1				
	45°	p**=0.001 5	p***<0.000 1	p=0.7889	p***<0.000 1	p=0.9995			
	90°	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1	p***<0.000 1		
	135°	p**=0.004 7	p***=0.000 2	p=0.5991	p***<0.000 1	p=0.9916	p>0.9999	p***<0.000 1	

Tabela 28 - Wyniki testu *post-hoc* wielokrotnych porównań Dunna, porównań sygnału optycznego dla kolejnych bodźców orientacyjnych, dla stymulacji jednoocznej przez oko prawe dla kory lewej i prawej V1 dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.

Kora prawa V1	Grupa SST-Cre CS+UCS CNO				
	Kora prawa V1				
	Kąt	0°	45°	90°	135°
Kontrola	0°	p>0.9999	p> 0.9999	p*** = 0.0005	p = 0.9942
	45°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p = 0.5884	p*** 0.0002
	90°	p*** <0.0001	p***<0.0001	p >0.9999	p = 0.0632
	135°	p*** <0.0001	p***<0.0001	p >0.9999	p = 0.3151
SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl	0°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
	45°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p***<0.0001	p** <0.0001
	90°	p**=0.0016	p**=0.0040	p***<0.0001	p***<0.0001
	135°	p**=0.0032	p**=0.0078	p***<0.0001	p***<0.0001
CS+UCS	0°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001
	45°	p** = 0.0051	p* = 0.0254	p*** <0.0001	p*** <0.0001
	90°	p* = 0.0345	p = 0.1440	p*** <0.0001	p*** <0.0001
	135°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001
CS	0°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** = 0.0005	p*** <0.0001
	45°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p = 0.4434	p*** <0.0001
	90°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p >0.9999	p*** <0.0001
	135°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p >0.9999	p*** <0.0001
PSEUDO	0°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001
	45°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001
	90°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** <0.0001
	135°	p*** <0.0001	p*** <0.0001	p*** = 0.0006	p*** <0.0001

Tabela 29 - Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie dla stymulacji przez oko lewe (p* < 0.0001, test Kruskal-Wallis) wyniki testu *post-hoc* test wielokrotnych powtórzeń Dunna dla sygnałów optycznych zebranych z kory prawej V1, podczas stymulacji jednoocznej przez oko lewe. Porównanie grupy SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO do grupy trenowanej SST-Cre po treningu warunkowania klasycznego z podaniem NaCl oraz do innych grup po treningu – grupie CS+UCS, trenowanej CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej.**

		Grupa SST-Cre CS+UCS CNO								
		Kora lewa V1				Kora prawa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°
Kontrola	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p**=0.008 3	p>0.9999				
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
	Kora prawa V1	0°					p>0.9999	p>0.9999	p=0.3496	p>0.9999
		45°					p***<0.00 01	p**=0.001 5	p***<0.00 01	p*=0.0143
		90°					p>0.9999	p>0.9999	p=0.2501	p>0.9999
		135°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
SST-Cre CS+UCS 0.9%NaCl	Kora lewa V1	0°	p=0.1004	p=0.3248	p>0.9999	p**=0.002 5				
		45°	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p* = 0.0392	p***<0.00 01				
		90°	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p=0.1217	p***<0.00 01				
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
	Kora prawa V1	0°					p>0.9999	p**=0.002 2	p=0.5398	p=0.0828
		45°					p*=0.0407	p***<0.00 01	p**=0.000 3	p***<0.00 01
		90°					p>0.9999	p***<0.00 01	p*=0.0392	p**=0.004 5
		135°					p>0.9999	p=0.0603	p>0.9999	p>0.9999
CS+UCS	Kora lewa V1	0°	p*=0.0188	p=0.0676	p>0.9999	p**=0.000 3				
		45°	p=0.6080	p>0.9999	p>0.9999	p*=0.0213				
		90°	p=0.3223	p=0.9620	p>0.9999	p**=0.009 9				
		135°	p*=0.0188	p=0.0678	p>0.9999	p**=0.000 3				
	Kora prawa V1	0°					p**=0.002 2	p***<0.00 01	p=0.1469	p***<0.00 01
		45°					p=0.2728	p**=0.002 7	p>0.9999	p**=0.000 2
		90°					p=0.0604	p**=0.000 4	p>0.9999	p***<0.00 01
		135°					p**=0.001 4	p***<0.00 01	p=0.1016	p***<0.00 01
CS	Kora lewa	0°	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01				
		45°	p**=0.006 4	p**=0.001 5	p***<0.00 01	p=0.2244				
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p**<0.003	p>0.9999				

PSEUDO	Kora prawa V1	135°	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p**=0.004 9				
		0°					p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01
		45°					p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01
		90°					p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01
		135°					p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01
	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p**<0.007	p>0.9999				
	45°	p**=0.008 7	p**=0.002 1	p***<0.00 01	p=0.2883					
	90°	p*=0.0193	p**=0.004 9	p***<0.00 01	p=0.5606					
	135°	<p**=0.00 01	<p**=0.00 01	p***<0.00 01	p**=0.006 1					
	Kora prawa V1	0°					p**=0.007 9	p=0.6341	p***<0.00 01	>p=0.9999
	45°						p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01
	90°						p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01
135°						p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	p***<0.00 01	

Tabela 30 - Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie dla stymulacji obuocznej (p* < 0.0001, test Kruskal-Wallisa) – wyniki testu *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Dunna dla sygnałów optycznych zebranych z kory lewej i prawej V1 podczas stymulacji obuocznej. Porównanie grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS CNO do grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS podaniem 0.9% NaCl do innych grup po treningu – grupie CS+UCS, grupie CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej.**

Kora lewa V1	Grupy SST-Cre CS+UCS CNO				
	Kąt	Kora lewa V1			
		0°	45°	90°	135°
Kontrola	0°	p=0.3445	p***<0.0001	p>0.9999	p*=0.0203
	45°	p>0.9999	p***=0.0001	p>0.9999	p>0.9999
	90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p*=0.0495	p>0.9999	p>0.9999
SST-Cre CS+UCS NaCl	0°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
	45°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
	90°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
	135°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
CS+UCS	0°	0.0009	p***<0.0001	p**=0.0081	p***<0.0001

	45°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
	90°	p**=0.0033	p***<0.0001	p*=0.0271	p***<0.0001
	135°	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001	p***<0.0001
CS	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p***<0.0001	p>0.9999	p=0.8574
	90°	p=0.7727	p>0.9999	p=0.1430	p>0.9999
	135°	p=0.4641	p>0.9999	p=0.0802	p>0.9999
PSEUDO	0°	p***<0.0001	p>0.9999	p***<0.0001	p***=0.0002
	45°	p***<0.0001	p>0.9999	p***<0.0001	p***<0.0001
	90°	p***<0.0001	p>0.9999	p***<0.0001	p***<0.0001
	135°	0.0023	p>0.9999	p***=0.0002	p=0.0547

Tabela 31 - Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie dla stymulacji przez oko prawe (p* < 0.0001, test Kruskal-Wallisa – wyniki testu *post-hoc* wielokrotnych powtórzeń Dunna dla sygnałów optycznych zebranych z kory lewej V1 podczas stymulacji przez oko prawe. Porównanie grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS CNO do grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS podaniem 0.9% NaCl do innych grup po treningu – grupie CS+UCS, grupie CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej**

Grupa	Stymulacja przez oko lewe		Stymulacja obuoczna		Stymulacja przez oko prawe	
	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
	<i>Średnia ± SD</i>					
SST-Cre CS+UCS CNO	1664±1276	2461±1066	2274±602.4	2474±942.1	1986±781.4	1193±755.7
SST-Cre CS+UCS 0.9%NaCl	603.9±331.1	1625±555.3	1241±291.3	1328±531.3	1595±301.7	792.4±457.6

Tabela 32 - Średnia wielkość i odchylenie standardowe (SD) rozmiarów obszarów aktywacji w lewej i prawej korze V1, mierzonych w liczbie pikseli, podczas prezentacji bodźców wzrokowych, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.

	Stymulacja przez oko lewe		Stymulacja obuoczna		Stymulacja przez oko prawe	
	<i>Średnia ± SD</i>					
	<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO</i>					
Kąt	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
0°	2539 ± 907.8	1947 ± 1454	2176 ± 559.3	2419 ± 833.3	2136 ± 830.6	891.3 ± 765.1
45°	2554 ± 1149	1732 ± 1247	2187 ± 687.3	2543 ± 1178	2127 ± 838.7	1468 ± 877.2
90°	2990 ± 951.2	1447 ± 1250	2429 ± 662.5	2543 ± 1212	1785 ± 876.1	1264 ± 877.2
135°	1760 ± 1169	1532 ± 1521	2304 ± 668.5	2392 ± 800.2	1894 ± 790.7	1149 ± 608.6
	<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl</i>					
	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1	Lewa V1	Prawa V1
0°	711.8 ± 169.4	1578 ± 408.9	1356 ± 247.7	1300 ± 615.4	1905 ± 307.2	621.6 ± 288.3
45°	719.8 ± 482.6	1884 ± 607.9	1307 ± 100.5	1253 ± 651.4	1417 ± 121.0	605.9 ± 151.1
90°	513.4 ± 316.8	1689 ± 790.9	1238 ± 330.6	1305 ± 501.5	1514 ± 330.6	1275 ± 564.6
135°	560.0 ± 428.7	1348 ± 423.7	1061 ± 420.8	1453 ± 571.8	1643 ± 270.6	650.4 ± 523.8

Tabela 33 - Średnia wielkość i odchylenie standardowe (SD) rozmiarów obszarów aktywacji mierzonych w liczbie pikseli dla kolejnych bodźców orientacyjnych dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO, oraz dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.

	Kora prawa V1				
	Kąt	0°	45°	90°	135°
Kora prawa V1	<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO</i>				
SST-Cre CS+UCS z NaCl	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999

	135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Kontrola	0°	p=0.4970	p=0.2193	p*=0.0479	p=0.0787
	45°	p=0.7305	p=0.4094	p=0.1160	p=0.1778
	90°	p=0.9078	p=0.6509	p=0.2509	p=0.3535
	135°	p=0.1408	p*=0.0419	p**=0.0061	p*=0.0112
CS+UCS	0°	p=0.9969	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	90°	p=0.9975	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
CS	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9867	p=0.9967
	90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9973	p=0.9996
PSEUDO	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9990	p=0.9998
	Kora prawa V1				
	Kąt	0°	45°	90°	135°
	<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl</i>				
Kontrola	0°	p=0.1682	p=0.5235	p=0.2704	p=0.0513
	45°	p=0.3212	p=0.7422	p=0.4664	p=0.1176
	90°	p=0.5370	p=0.9072	p=0.6950	p=0.2439
	135°	p*=0.0328	p=0.1676	p=0.0621	p**=0.0075
CS+UCS	0°	p>0.9999	p=0.9997	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	90°	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
CS	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p=0.9995	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9761
	90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9936

PSEUDO	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
	135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9971

Tabela 34 - Różnicowanie bodźców orientacyjnych - stymulacja przez oko lewe po treningu. Wyniki analizy międzygrupowej ($F(23, 100) = 3.677, p^{***} < 0.0001$ test jednoczynnikowej ANOVY), porównania różnic w rozmiarach obszarów aktywacji prawej V1 podczas stymulacji jednoocznej, przez oko prawe, pomiędzy grupami trenowanymi SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i 0.9% NaCl a grupą CS+UCS, grupą CS i PSEUDO oraz grupą kontrolną.

		Grupa SST-Cre CS+UCS CNO									
		Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1				
			0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°	
SST-Cre CS+UCS NaCl	Kora lewa V1	0°	p=0.9996	p=0.9995	p=0.9506	p=0.9928					
		45°	p=0.9987	p=0.9983	p=0.9138	p=0.9834					
		90°	p=0.9785	p=0.9752	p=0.7536	p=0.9057					
		135°	p=0.9201	p=0.9106	p=0.5312	p=0.7584					
	Kora prawa V1	0°					p=0.9166	p=0.7571	p=0.7579	p=0.9381	
		45°					p=0.8683	p=0.6767	p=0.6776	p=0.8977	
		90°					p=0.9208	p=0.7649	p=0.7657	p=0.9415	
		135°					p=0.9902	p=0.9395	p=0.9398	p=0.9940	
Kontrolna	Kora prawa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999					
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999					
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999					
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999					
	Kora lewa V1	0°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		45°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		90°					p=0.9991	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9981	
		135°					p=0.9850	p=0.9991	p=0.9991	p=0.9761	
CS+UCS	Kora lewa V1	0°	p=0.8484	p=0.8328	p=0.3626	p=0.6158					
		45°	p=0.9852	p=0.9821	p=0.7121	p=0.9049					
		90°	p=0.9361	p=0.9270	p=0.5174	p=0.7683					
		135°	p=0.8291	p=0.8125	p=0.3390	p=0.5886					
	Kora prawa V1	0°					p=0.5171	p=0.2821	p=0.2829	p=0.5729	
		45°					p=0.7091	p=0.4531	p=0.4541	p=0.7591	
		90°					p=0.6587	p=0.4030	p=0.4040	p=0.7117	
		135°					p=0.2340	p=0.1007	p=0.1011	p=0.2738	
CS	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999					
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9953	p=0.9999					
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999					
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9990	p>0.9999					

PSEUDO	Kora prawa V1	0°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
		45°					p=0.7340	p=0.4796	p=0.4806	p=0.7821	
		90°					p=0.9997	p=0.9930	p=0.9931	p=0.9999	
		135°					p=0.9980	p=0.9747	p=0.9749	p=0.9990	
	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9992	p>0.9999					
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999					
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9880	p=0.9991					
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9992	p>0.9999					
	Kora prawa V1	0°						p=0.9954	p=0.9632	p=0.9634	p=0.9973
		45°						p=0.9987	p=0.9846	p=0.9847	p=0.9993
		90°						p=0.9699	p=0.8735	p=0.8741	p=0.9797
		135°						p=0.9992	p=0.9890	p=0.9890	p=0.9996

Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl										
	Kąt	Kora lewa V1				Kora prawa V1				
		0°	45°	90°	135°	0°	45°	90°	135°	
Kontrolna	Kora lewa V1	0°	p=0.344 6	p=0.268 5	p=0.162 1	p=0.0527				
		45°	p=0.640 2	p=0.545 5	p=0.359 1	p=0.1588				
		90°	p=0.311 0	p=0.239 6	p=0.143 8	p*=0.044 9				
		135°	p=0.495 6	p=0.404 4	p=0.253 3	p=0.0968				
	Kora prawa V1	0°					p=0.0624	p*=0.0436	p=0.0647	p=0.1786
		45°					p=0.8239	p=0.7527	p=0.8305	p=0.9653
		90°					p*=0.0118	p**=0.007 7	p*=0.0123	p*=0.043 2
		135°					p**=0.003 7	p**=0.002 4	p**=0.003 9	p*=0.015 5
CS+UCS	Kora lewa V1	0°	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.9999				
		45°	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.9999				
		90°	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.9999				
		135°	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.999 9	p>0.9999				
	Kora prawa V1	0°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999

		135°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
CS	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
	Kora prawa V1	0°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		135°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
PSEUDO	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999				
	Kora prawa V1	0°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		135°					p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999

Tabela 35 - Różnicowanie bodźców orientacyjnych - stymulacja obuoczna po treningu.

Wyniki analizy międzygrupowej ($F(47, 198) = 5.054, p^{***} < 0.0001$ test jednoczynnikowej ANOVY), porównania różnic w rozmiarach obszarów aktywacji prawej V1 podczas stymulacji obuocznej, pomiędzy grupami trenowanymi SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i 0.9% NaCl a grupą CS+UCS, grupą CS i PSEUDO oraz grupą kontrolną.

		Kora lewa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
		<i>Grupa SST-Cre CS+UCS CNO</i>				
Grupa trenowana	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p=0.9346	p=0.9416	p>0.9999	p=0.9994
		90°	p=0.9880	p=0.9900	p>0.9999	p>0.9999
		135°	p=0.9995	p=0.9996	p>0.9999	p>0.9999

Trenowana warunkowanie	Kora lewa V1	0°	p=0.9890	p=0.9910	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p=0.9312	p=0.9395	p>0.9999	p=0.9998
		90°	p=0.9849	p=0.9874	p>0.9999	p>0.9999
		135°	p=0.7616	p=0.7792	p=0.9997	p=0.9928
Kontrola	Kora lewa V1	0°	p=0.9999	p=0.9998	p=0.8466	p=0.9581
		45°	p=0.9819	p=0.9786	p=0.4534	p=0.6887
		90°	p=0.7608	p=0.7439	p=0.1467	p=0.2900
		135°	p=0.9987	p=0.9983	p=0.6963	p=0.8835
CS	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9858	p=0.9989
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
PSEUDO	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		135°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		Kora lewa V1				
		Kąt	0°	45°	90°	135°
		<i>Grupa SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl</i>				
CS+UCS	Kora lewa V1	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p=0.9996	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		135°	p=0.9908	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Kontrola	Kora lewa V1	0°	p=0.9641	p=0.2076	p=0.3311	p=0.5846
		45°	p=0.7103	p*=0.0467	p=0.0803	p=0.2048
		90°	p=0.3073	p**=0.0096	p*=0.0165	p=0.0505
		135°	p=0.8965	p=0.1106	p=0.1853	p=0.3954
CS	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p>0.9999	p=0.9607	p=0.9947	p=0.9999
		90°	p=0.9992	p=0.4929	p=0.6806	p=0.8906
		135°	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999	p>0.9999
PSEUDO	Kora lewa V	0°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		45°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		90°	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
		135°	p>0.9999	p=0.9926	p=0.9996	p>0.9999

Tabela 36 - Różnicowanie bodźców orientacyjnych - stymulacja przez oko prawe po treningu. Wyniki analizy międzygrupowej ($F(23, 101) = 3.395, p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) porównania różnic w rozmiarach obszarów aktywacji lewej V1 podczas stymulacji jednoocznej, przez oko prawe, pomiędzy grupami trenowanymi SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i 0.9% NaCl, a grupą CS+UCS, grupą CS i PSEUDO oraz grupą kontrolną.

12.3 TABELLE – WYNIKI IHC

Somatostatyna (SST-IN) na 0,1mm ²		
Obszar V1	Średnia ± SD	
	Kontrolna	CS+UCS
Monokularny lewy	0,04 ± 0,014	0,073 ± 0,024
Binokularny lewy	0,06 ± 0,021	0,08 ± 0,03
Monokularny prawy	0,04 ± 0,013	0,11 ± 0,112
Binokularny prawy	0,07 ± 0,02	0,1 ± 0,031

Tabela 37 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) ekspresji SST-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm², dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych kory V1.

Somatostatyna (SST-IN) na 0,1mm ²												
Obszar V1	Średnia ± SD											
	Kontrolna						CS+UCS					
Warstwy	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
Monokularny lewy	0,17± 0,08	0,4± 0,14	0,23± 0,11	0,24± 0,08	0,22± 0,09	0,3± 0,1	0,2± 0,07	0,6± 0,21	0,5± 0,3	0,61± 0,3	0,41± 0,21	0,44± 0,22
Binokularny lewy	0,24± 0,12	0,5± 0,2	0,3± 0,2	0,3± 0,11	0,3± 0,07	0,44± 0,2	0,2± 0,12	0,63± 0,34	0,6± 0,3	0,5± 0,2	0,32± 0,13	0,42± 0,2
Monokularny prawy	0,17± 0,12	0,31± 1,6	0,23± 0,09	0,2± 0,07	0,2± 0,05	0,3± 0,1128	0,4± 0,3	1,1± 0,51	0,9± 0,41	0,8± 0,34	0,5726± 0,3	0,6± 0,23
Binokularny prawy	0,24± 0,12	0,54± 0,21	0,4± 0,14	0,33± 0,2	0,3± 0,11	0,4± 0,21	0,3± 0,24	0,8± 0,2	0,54± 0,3	0,7± 0,43	0,44± 0,2	1,2± 0,8

Tabela 38 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) liczebności SST-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm², dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS dla kolejnych warstw (I-VI) kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych.

Parwalbumina (PV-IN) na 0,1mm ²		
Obszar V1	Średnia ± SD	
	Kontrolna	CS+UCS
Monokularny lewy	0,22 ± 0,12	0,23 ± 0,14
Binokularny lewy	0,33 ± 0,17	0,34 ± 0,17
Monokularnyprawy	0,22 ± 0,11	0,23 ± 0,12
Binokularnyprawy	0,34 ± 0,17	0,34 ± 0,17

Tabela 39 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) ekspresji PV-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm², dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych kory V1.

Parwalbumina (PV-IN) na 0,1mm ²												
Obszar V1	Średnia ± SD											
	Kontrolna						CS+UCS					
Warstwy	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
Monokularny lewy	0,13 ± 0,11	2,24 ± 1,01	1,64 ± 0,74	1,62 ± 0,46	1,43 ± 0,62	1,21 ± 0,48	0,17 ± 0,06	2,65 ± 0,82	1,7 ± 0,69	1,50 ± 0,60	1,30 ± 0,43	1,16 ± 0,42
Binokularny lewy	0,19 ± 0,06	2,94 ± 0,93	2,02 ± 0,9	2,21 ± 0,6	1,8 ± 0,7	1,82 ± 0,74	0,22 ± 0,08	3,36 ± 0,98	2,01 ± 0,8	1,98 ± 0,73	1,62 ± 1,61	1,7 ± 0,6
Monokularnyprawy	0,14 ± 0,04	2,2 ± 0,81	1,5 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,41 ± 0,7	1,31 ± 0,6	0,17 ± 0,07	2,55 ± 0,89	1,63 ± 0,5	1,41 ± 0,49	1,26 ± 0,42	1,12 ± 0,41
Binokularnyprawy	0,2 ± 0,07	2,92 ± 0,9	1,9 ± 0,7	2,3 ± 0,81	1,74 ± 0,7	1,84 ± 0,8	0,24 ± 0,14	3,55 ± 1,18	2,25 ± 0,75	1,96 ± 0,64	1,7 ± 0,6	1,75 ± 0,51

Tabela 40 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) liczebności PV-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm², dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS dla kolejnych warstw (I-VI) kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych.

12.4 TABELLE – WYNIKI EKG

	Kontrolna		CS+UCS		CS		PSEUDO	
Dzień treningu	<i>Średnia ± SD</i>							
	1 dzień	7 dzień	1 dzień	7 dzień	1 dzień	7 dzień	1 dzień	7 dzień
	79.0±2.6	78.3±2.0	82.5±3.0	81.9±4.0	78.9±1.2	78.9±1.2	78.48±3.0	78.9±2.0

Tabela 41 - Średni czas i odchylenie standardowe pomiędzy kolejnymi załawkami R krzywej EKG na 0.5 sek. przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS, 1-go i 7-go dnia treningu dla 4 grup eksperymentalnych. Wartości podane w milisekundach (ms).

	Kontrolna		CS+UCS		CS		PSEUDO	
Dzień	<i>Średnia ± SD</i>							
	Dzień 0	Dzień 8	Dzień 0	Dzień 8	Dzień 0	Dzień 8	Dzień 0	Dzień 8
	0 °	78.0±2	78.0±2	80.9±5	79.3±1	80.1±1	80.6±3	79.3±4
45 °	77.0±2	77.0±2	81.3±2	81.1±1	79.3±1	79.8±2	79.7±4	78.0±2
90 °	75.0±2	77.0±2	80.7±2	79.9±2	79.1±2	79.5±2	79.1±3	78.2±3
135 °	78.0±1	78.0±2	81.0±2	79.7±3	79.1±2	79.4±3	78.7±3	78.3±4

Tabela 42 - Średni czas i odchylenie standardowe (SD) pomiędzy kolejnymi załawkami R krzywej EKG w trakcie prezentowania bodźców orientacyjnych. Wartości podane w milisekundach (ms).

	SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO		SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl	
Dzień treningu	<i>Średnia ± SD</i>			
	1 dzień	7 dzień	1 dzień	7 dzień
	78.66±3	78.28±2	77.72±3	77.7±2

Tabela 43 - Średni czas i odchylenie standardowe (SD) pomiędzy kolejnymi załawkami R krzywej EKG na 0.5 sek., przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS, 1-go i 7-go dnia treningu dla 4 grup eksperymentalnych i dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS CNO z podaniem 0.9%NaCl. Wartości podane w milisekundach (ms).

	SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO		SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl	
Dzień	<i>Średnia ± SD</i>			
	Dzień 0	Dzień 8	Dzień 0	Dzień 8
0 °	77.29±3	77.74±3	77.12±2	77.07±2
45 °	78.49±4	76.52±2	76.73±2	78.57±3
90 °	79.43±3	77.54±2	77.23±2	76.66±2
135 °	79.7±3	78.42±2	77.59±2	76.48±2

Tabela 44 - Średni czas i odchylenie standardowe (SD) pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG w trakcie prezentowania bodźców orientacyjnych, przed (0-go) i po (8-go dnia) treningu dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO oraz dla grupy trenowanej SST-Cre warunkowaniem klasycznym z podaniem 0.9% NaCl. Wartości podane w milisekundach (ms).

13 SPIS RYCIN, TABEL I PUBLIKACJI WŁASNYCH

13.1 RYCINY

Rycina 1- Droga wzrokowa i obszary wzrokowe.	22
Rycina 2 – Struktura kolumnowa (A) oraz struktura typu "sól-i-pieprz" (B).....	24
Rycina 3 – Preferencje orientacji bodźców wzrokowych w mysiej V1 badane metodą ISOI.....	27
Rycina 4 – Rozkład laminarny interneuronów GABAergiczných w korze (A) oraz mikro-obwody złożone z interneuronów i komórki piramidowej (B).	31
Rycina 5 – Ustawienie monitora CRT oraz stymulacja wzrokowa podczas treningu.....	63
Rycina 6 – Schemat treningu wzrokowego oraz grup treningowych.	64
Rycina 7 - Schemat treningu wzrokowego oraz grup treningowych SST-ires-Cre.....	65
Rycina 8 – Schemat rejestracji sygnału EKG, prezentacji bodźca wzrokowego i doogonowej aplikacji bodźca elektrycznego (UCS) w trakcie sesji treningowej.....	67
Rycina 9 – Schemat rejestracji in vivo ISOI – przygotowanie zwierzęcia.....	70
Rycina 10 – Schemat iniekcji i modyfikacji aktywności neuronów.	73
Rycina 11 – Rejestracja PLC.....	77
Rycina 12 – Schemat rejestracji in vivo ISOI – akwizycja i wizualizacja danych.....	82
Rycina 13 – Wzorce aktywności korowej w grupie naiwnej.....	92
Rycina 14 – Dynamika sygnałów optycznych ISOI wywołanych orientacyjnym bodźcem wzrokowym w grupie naiwnej...94	
Rycina 15 – Analiza dynamiki zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) w odpowiedzi na orientacyjny bodziec wzrokowy w grupie naiwnej.....	95
Rycina 16 – Zmiany punktowej luminancji i związek z zmianą sygnału optycznego pod wpływem bodźca orientacyjnego przy użyciu korelacji krzyżowych w grupie naiwnej.....	97
Rycina 17 – Korelacja krzyżowa (Kroskor.) i przesunięcia fazowe między zmianami punktowej luminancji (PLC) orientacyjnego bodźca wzrokowego a przebiegiem czasowym zmiany rozproszenia światła sygnału optycznego ISOI wywołanej bodźcem.....	98
Rycina 18 – Przebiegi czasowe zmian rozproszenia światła wywołane orientacyjnymi bodźcami wzrokowymi oraz ich widma częstotliwościowe indukowane przez stymulację przeciwstronną, tożstronną i obuoczną przez różne orientacje bodźców.	100
Rycina 19 - Przebiegi czasowe i rozkłady częstotliwości sygnałów elektrookulograficznych (EOG) i zmian punktowej luminancji (PLC).....	102
Rycina 20- Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$).....	106
Rycina 21 - Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$).....	109
Rycina 22 - Dynamika sygnałów optycznych ($\Delta F/F$) ISOI wywołanych bodźcami orientacyjnymi oraz Blank I/II dla kolejnych grup: kontrolna, CS+UCS, CS oraz PSEUDO, dla każdej stymulacji wzrokowej: przez oko lewe, obuocznie oraz przez oko prawe. Sygnały optyczne zarejestrowane z prawej (czerwona) i lewej (niebieska) V1.....	111
Rycina 23- Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywności V1 dla kolejnych grup: kontrolna, CS, PSEUDO i CS+UCS.	113
Rycina 24 - Porównanie map aktywności zarejestrowanych metodą ISOI wywołanych bodźcem, w prawej i lewej korze wzrokowej V1 podczas stymulacji lewym okiem, obuocznie oraz prawym okiem dla kolejnych grup: (od góry do dołu) kontrolnej, CS+UCS, PSEUDO i CS. Każdy piksel w tych mapach reprezentuje wartość rozproszenia światła, wyrażoną jako znormalizowana różnica względem podstawowego rozproszenia światła ($\Delta F/F$). Skala szarości odzwierciedla te różnice, przekształcone do arbitralnych jednostek 8-bitowych obrazów PNG, gdzie minimum wynosi 0, a maksimum 255.....	117
Rycina 25 - Ekspresja wirusa AVV2/8 w mysiej pierwszorzędowej korze V1.	118
Rycina 26 - Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła $\Delta F/F$	122
Rycina 27 - Dynamika sygnałów optycznych ($\Delta F/F$) ISOI wywołanych bodźcami orientacyjnymi oraz Blank I/II dla kolejnych grup: SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre 0.9% NaCl, dla każdej stymulacji wzrokowej: przez oko lewe, obuocznie oraz przez oko prawe. Sygnały optyczne zarejestrowane z prawej (czerwona) i lewej (niebieska) V1.	123
Rycina 28 – Uśrednione wartości sygnałów zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) dla poszczególnych grup: kontrolna, CS, PSEUDO, CS+UCS, SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.....	127

Rycina 29 – Wpływ stymulacji wzrokowej na zmianę obszarów aktywacji w grupach SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.....	131
Rycina 30 - Porównanie map aktywności zarejestrowanych metodą ISOI wywołanych bodźcami orientacyjnymi, w prawej i lewej korze wzrokowej V1 dla kolejnych grup: SST-ires-Cre CS+UCS CNO oraz SST-ires-Cre CS+UCS 0.9% NaCl, podczas stymulacji lewym okiem, obuocznie oraz prawym okiem. Każdy piksel w tych mapach reprezentuje wartość rozproszenia światła, wyrażoną jako znormalizowana różnica względem podstawowego rozproszenia światła ($\Delta F/F$). Skala szarości odzwierciedla te różnice, przekształcone do arbitralnych jednostek 8-bitowych obrazów PNG, gdzie minimum wynosi 0, a maksimum 255.....	134
Rycina 31 - Liczba komórek z ekspresją SST. Po warunkowaniu CS+UCS zaobserwowano wzrost zagęszczenia komórek immunoreaktywnych SST. Wyniki statystyczne przedstawiono w tabeli: Tabela 37 i Tabela 38.	137
Rycina 32- Liczba komórek z ekspresją PV. Po warunkowaniu CS+UCS nie zaobserwowano wzrostu zagęszczenia komórek immunoreaktywnych PV. Wyniki statystyczne przedstawiono w tabeli: Tabela 39 i Tabela 40.	140
Rycina 33 – Średni czas pomiędzy załamkami R dla każdej prezentowanej orientacji dnia 0 oraz dnia 8 dla (A) grupy kontrolnej; (B) grupy CS+UCS; (C) grupy CS; (D) grupy PSEUDO.....	144
Rycina 34 - Średni czas pomiędzy załamkami R dla każdej prezentowanej orientacji dnia 0 oraz dnia 8 dla (A) SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl; (B) SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO.....	147
Rycina 35 - Schematyczne podsumowanie ścieżek sensorycznych przekazujących informacje CS i UCS do kory V1 przedstawia zarówno drogi bezpośrednie: siatkówka → LGN (+IGL+PAG) → V1 oraz siatkówka → SC → LP → V1, jak i drogi pośrednie: siatkówka → ciało migdałowate → LGN i V1. Te ścieżki modulują aktywność korową oraz pracę serca. Skróty: podstawno-boczne ciało migdałowate BLA (ang. basolateral amygdala); centralne ciało migdałowate Cc (ang. central amygdala); śródmózgowie okołowodociągowe PAG (ang. periaqueductal gray); twór siatkowaty, część kaudalna PnC (ang. caudal pontine reticular nucleus).	164
Rycina 36 – Centralizacja map aktywności kory V1 następuje poprzez funkcjonalne wzmocnienie połączeń między neuronami o podobnych preferencjach orientacji bodźca, w połączeniu ze zwiększoną podażą tlenu do bardziej aktywnych obszarów. ♦ Czerwony romb wskazuje naczynie krwionośne i zwiększoną podaż tlenu, • Kolorowe koła symbolizują neurony wrażliwe na orientację, □ Biały sześciąt symbolizuje komórki SST-IN.	169

13.2 TABELA

Tabela 1 - Tabela prezentująca liczbę, szczerp oraz przedział wiekowy zwierząt wykorzystanych w kolejnych procedurach eksperymentalnych.....	60
Tabela 2 - Barwienie immunohistochemiczne fluorescencyjne, przeciwciała pierwszo- i drugorzędowe.....	76
Tabela 3 - Statystyki opisowe dla obszarów aktywacji i ich poziomów rozproszenia przy użyciu sygnału wewnętrznego.	171
Tabela 4 - Porównania uśrednionych zmian rozproszenia światła dla różnych typów stymulacji wzrokowej (przeciwstronnej, obuocznej i tożstronnej) i różnych orientacji bodźca.....	172
Tabela 5 - Współczynnik r Pearsona dla porównań dopasowania lokalizacji obszarów aktywnych w V1 dla wszystkich typów stymulacji wzrokowej: przeciwstronnej, obuocznej i tożstronnej.	173
Tabela 6 - Maksima korelacji krzyżowej i przesunięcia fazowe między profilami PLC dla kolejnych stymulacji wzrokowych i orientacji bodźców a sygnałem optycznym (czasowymi zmianami współczynnika rozproszenia światła ($\Delta F/F$)).....	173
Tabela 7 - Zmierzona moc dla wartości szczytowej 0,8571 Hz w przebiegach czasowych zmiany rozproszenia światła ($\Delta F/F$) (sygnałem optycznym) dla danej stymulacji wzrokowej i orientacji bodźca.....	174
Tabela 8 - Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja), maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja) i średnie wartości \pm odchylenie standardowe (SD) sygnału optycznego (rozproszenie światła ($\Delta F/F$)) dla kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji: przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe dla grupy kontrolnej, trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO.	175
Tabela 9 - Średnie wartości \pm odchylenie standardowe (SD) sygnału optycznego dla kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji: przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe dla grupy kontrolnej, trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO podczas prezentacji 4 różnych bodźców wzrokowych, czarno-białych pasków, poruszających się pod kątem 0°↓(poziomo), 45°↘(ukośnie), 90°→ (pionowo) i 135°↗(ukośnie) przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO. Nazwy po lewej stronie tabeli w wersji skróconej.	176
Tabela 10 - Wyniki testów post-hoc ($p^{***}<0.0001$, test Friedmana, dla każdej grupy) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie wewnątrzgrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze prawej V1 podczas prezentacji bodźców	

orientacyjnych przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO. Nazwy po lewej stronie tabeli w wersji skróconej.....	177
Tabela 11 - Wyniki testów post-hoc ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie międzygrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; trenowanej CS+UCS, grupie CS i PSEUDO.	178
Tabela 12 - Wyniki testów post-hoc ($p^{***}<0.0001$, test Friedmana, dla każdej grupy) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie wewnątrzgrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze lewej i prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych obuocznie, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.	181
Tabela 13 - Wyniki testów post-hoc ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie międzygrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze lewej i prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych prezentowanych obuocznie dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu: grupa CS+UCS, grupa CS i PSUEDO.	185
Tabela 14 - Wyniki testów post-hoc ($p^{***}<0.0001$, test Friedmana, dla każdego porównania) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie wewnątrzgrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze prawej V1 podczas prezentacji bodźców orientacyjnych prezentowanych przez oko prawe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO. Po lewej stronie tabeli skrócone nazwy grup.....	186
Tabela 15 - Wyniki testów post-hoc ($p^{***}<0.0001$, test Kruskala Wallisa) testu dwuetapowego BKY FDR w analizie międzygrupowej różnicy w sile sygnału optycznego w korze lewej V1 podczas prezentacji 4 różnych bodźców wzrokowych, czarno-białych pasków, poruszających się pod kątem 0° (poziome, ruch pionowy), 45° (ukośnie), 90° (pionowe, ruch poziomy) i 135° (ukośnie) przez oko prawe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.....	187
Tabela 16 - Średnia wielkość i odchylenie standardowe (SD) rozmiarów obszarów aktywacji dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.	187
Tabela 17 - Średnia wielkość rozmiarów obszarów aktywacji mierzonych w liczbie pikseli dla kolejnych bodźców orientacyjnych dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.....	188
Tabela 18 - Wyniki analizy międzygrupowej post-hoc testu wielokrotnych powtórzeń Tukeya różnic w wielkościach obszarów aktywacji prawej V1 podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi jednoocznie przez oko lewe, dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.....	189
Tabela 19 - Wyniki analizy międzygrupowej post-hoc testu wielokrotnych powtórzeń Tukeya różnic w wielkościach obszarów aktywacji lewej i prawej V1 podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi obuocznie dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.	191
Tabela 20 - Wyniki analizy międzygrupowej post-hoc testu wielokrotnych powtórzeń Tukeya różnic w wielkościach obszarów aktywacji lewej V1 podczas stymulacji bodźcami orientacyjnymi przez oko prawe dla grupy kontrolnej i kolejnych grup po treningu; grupa CS+UCS, grupa CS i PSEUDO.	192
Tabela 21 - Minima (im mniejsza wartość tym silniejsza aktywacja), maksima (im większa wartość tym słabsza aktywacja) i średnie wartości i odchylenie standardowe (SD) dla kory lewej i prawej V1, dla kolejnych stymulacji: przez oko lewe, obuocznie i przez oko prawe dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.	193
Tabela 22 - Wyniki testu post-hoc wielokrotnych porównań Dunna, dla kolejnych rodzajów stymulacji wzrokowej: jednoocznej przez oko lewe, obuocznej i jednoocznej przez oko prawe, dla kory lewej i prawej V1 dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.....	194
Tabela 23 - Wyniki statystyki opisowej, dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy trenowana SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl dla stymulacji przez oko lewe.	195
Tabela 24 - Wyniki testu post-hoc wielokrotnych porównań Dunna, porównań sygnału optycznego dla kolejnych bodźców orientacyjnych, dla stymulacji jednoocznej przez oko lewe, dla kory lewej i prawej V1 dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.....	196
Tabela 25 - Wyniki statystyki opisowej, dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre 0.9% NaCl (CS+UCS) dla stymulacji obuocznej.....	197
Tabela 26 - Wyniki testu post-hoc wielokrotnych porównań Dunna, porównań sygnału optycznego dla kolejnych bodźców orientacyjnych, dla stymulacji obuocznej dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy Trenowana SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.....	198
Tabela 27 Wyniki statystyki opisowej, dla kory lewej i prawej V1, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl, dla stymulacji jednoocznej przez oko prawe.....	198
Tabela 28 - Wyniki testu post-hoc wielokrotnych porównań Dunna, porównań sygnału optycznego dla kolejnych bodźców orientacyjnych, dla stymulacji jednoocznej przez oko prawe dla kory lewej i prawej V1 dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy SST-Cre CS+UCS 0.9% NaCl.....	200

Tabela 29 - Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie dla stymulacji przez oko lewe ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallis) wyniki testu post-hoc test wielokrotnych powtórzeń Dunna dla sygnałów optycznych zebranych z kory prawej V1, podczas stymulacji jednoocznej przez oko lewe. Porównanie grupy SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO do grupy trenowanej SST-Cre po treningu warunkowania klasycznego z podaniem NaCl oraz do innych grup po treningu – grupie CS+UCS, trenowanej CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej.....	200
Tabela 30 - Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie dla stymulacji obuocznej ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallis) – wyniki testu post-hoc wielokrotnych powtórzeń Dunna dla sygnałów optycznych zebranych z kory lewej i prawej V1 podczas stymulacji obuocznej. Porównanie grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS CNO do grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS podaniem 0.9% NaCl do innych grup po treningu – grupie CS+UCS, grupie CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej.....	202
Tabela 31 - Różnicowanie orientacji bodźców wzrokowych i ich wpływ na zmianę siły sygnałów optycznych w czasie dla stymulacji przez oko prawe ($p^{***} < 0.0001$, test Kruskal-Wallis – wyniki testu post-hoc wielokrotnych powtórzeń Dunna dla sygnałów optycznych zebranych z kory lewej V1 podczas stymulacji przez oko prawe. Porównanie grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS CNO do grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS podaniem 0.9% NaCl do innych grup po treningu – grupie CS+UCS, grupie CS i PSEUDO oraz grupy kontrolnej.....	203
Tabela 32 - Średnia wielkość i odchylenie standardowe (SD) rozmiarów obszarów aktywacji w lewej i prawej korze V1, mierzonych w liczbie pikseli, podczas prezentacji bodźców wzrokowych, dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.....	203
Tabela 33 - Średnia wielkość i odchylenie standardowe (SD) rozmiarów obszarów aktywacji mierzonych w liczbie pikseli dla kolejnych bodźców orientacyjnych dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO, oraz dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem 0.9% NaCl.....	204
Tabela 34 - Różnicowanie bodźców orientacyjnych - stymulacja przez oko lewe po treningu. Wyniki analizy międzygrupowej ($F(23, 100) = 3.677$, $p^{***} < 0.0001$ test jednoczynnikowej ANOVY), porównania różnic w rozmiarach obszarów aktywacji prawej V1 podczas stymulacji jednoocznej, przez oko prawe, pomiędzy grupami trenowanymi SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i 0.9% NaCl a grupą CS+UCS, grupą CS i PSEUDO oraz grupą kontrolną.....	206
Tabela 35 - Różnicowanie bodźców orientacyjnych - stymulacja obuoczna po treningu.....	208
Tabela 36 - Różnicowanie bodźców orientacyjnych - stymulacja przez oko prawe po treningu. Wyniki analizy międzygrupowej ($F(23, 101) = 3.395$, $p^{***} < 0.0001$, test jednoczynnikowa ANOVA) porównania różnic w rozmiarach obszarów aktywacji lewej V1 podczas stymulacji jednoocznej, przez oko prawe, pomiędzy grupami trenowanymi SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO i 0.9% NaCl, a grupą CS+UCS, grupą CS i PSEUDO oraz grupą kontrolną.....	210
Tabela 37 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) ekspresji SST-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm ² , dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych kory V1.....	210
Tabela 38 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) liczebności SST-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm ² , dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS dla kolejnych warstw (I-VI) kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych.....	211
Tabela 39 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) ekspresji PV-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm ² , dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych kory V1.....	211
Tabela 40 - Średnia i odchylenie standardowe (SD) liczebności PV-IN wyrażonej w liczbie komórek/0.1mm ² , dla grupy kontrolnej i grupy CS+UCS dla kolejnych warstw (I-VI) kory wzrokowej V1, obszarów mono i binokularnych.....	211
Tabela 41 - Średni czas i odchylenie standardowe pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG na 0.5 sek. przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS, 1-go i 7-go dnia treningu dla 4 grup eksperymentalnych. Wartości podane w milisekundach (ms).....	212
Tabela 42 - Średni czas i odchylenie standardowe (SD) pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG w trakcie prezentowania bodźców orientacyjnych. Wartości podane w milisekundach (ms).....	212
Tabela 43 - Średni czas i odchylenie standardowe (SD) pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG na 0.5 sek., przed wystąpieniem bodźca bezwarunkowego UCS, 1-go i 7-go dnia treningu dla 4 grup eksperymentalnych i dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS z podaniem CNO dla grupy SST-ires-Cre CS+UCS CNO z podaniem 0.9%NaCl. Wartości podane w milisekundach (ms).....	212
Tabela 44 - Średni czas i odchylenie standardowe (SD) pomiędzy kolejnymi załamkami R krzywej EKG w trakcie prezentowania bodźców orientacyjnych, przed (0-go) i po (8-go dnia) treningu dla grupy trenowanej SST-Cre CS+UCS z podaniem CNO oraz dla grupy trenowanej SST-Cre warunkowaniem klasycznym z podaniem 0.9% NaCl. Wartości podane w milisekundach (ms).....	213

13.3 SPIS PUBLIKACJI WŁASNYCH

- ❖ **Raciborska, I.,** Dzwiniel, P., Kordecka, K., Pośluszny, A., Waleszczyk, W. J., & Wróbel, A. (2023). Optical imaging of the intrinsic signal as a tool to characterize orientation sensitivity in the primary visual cortex of the young mouse. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 84, 26–50. <https://doi.org/10.55782/ane-2024-XXX>
- ❖ Bekisz, M., Shendye, N., **Raciborska, I.,** Wróbel, A., & Waleszczyk, W. J. (2017). Reduction in spontaneous firing of mouse excitatory layer 4 cortical neurons following visual classical conditioning. In R. S. Romaniuk & M. Linczuk (Eds.), *proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering* (p. 104452I). <https://doi.org/10.1117/12.2281019>

14 PIŚMIENICTWO

1. Abercrombie, E. D., & Jacobs, B. L. (1987). Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *Journal of Neuroscience*, 7(9), 2837–2843. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-09-02837.1987>
2. Adesnik, H., Bruns, W., Taniguchi, H., Huang, Z. J., & Scanziani, M. (2012). A neural circuit for spatial summation in visual cortex. *Nature*, 490(7419), 226–231. <https://doi.org/10.1038/nature11526>
3. Adler, A., Zhao, R., Shin, M. E., Yasuda, R., & Gan Correspondence, W.-B. (2019). Somatostatin-Expressing Interneurons Enable and Maintain Learning-Dependent Sequential Activation of Pyramidal Neurons. *Neuron*, 102, 202–216. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.036>
4. Alexander, G. M., Rogan, S. C., Abbas, A. I., Armbruster, B. N., Pei, Y., Allen, J. A., Nonneman, R. J., Hartmann, J., Moy, S. S., Nicolelis, M. A., McNamara, J. O., & Roth, B. L. (2009). Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. *Neuron*, 63(1), 27. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2009.06.014>
5. Alger, B. E., Nagode, D. A., & Tang, A. H. (2014). Muscarinic cholinergic receptors modulate inhibitory synaptic rhythms in hippocampus and neocortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 6(SEP), 102624. <https://doi.org/10.3389/FNSYN.2014.00018/BIBTEX>
6. Ali, A. B., & Thomson, A. M. (2008). Synaptic alpha 5 subunit-containing GABAA receptors mediate IPSPs elicited by dendrite-preferring cells in rat neocortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(6), 1260–1271. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHM160>
7. Appelle, S. (1972). Perception and discrimination as a function of stimulus orientation: The „oblique effect” in man and animals. *Psychological Bulletin*, 78(4), 266–278. <https://doi.org/10.1037/h0033117>
8. Arif, S. H. (2009). A Ca(2+)-binding protein with numerous roles and uses: parvalbumin in molecular biology and physiology. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 31(4), 410–421. <https://doi.org/10.1002/BIES.200800170>
9. Armbruster, B. N., Li, X., Pausch, M. H., Herlitze, S., & Roth, B. L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(12), 5163–5168. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700293104>
10. Ascoli, G. A., Alonso-Nanclares, L., Anderson, S. A., Barrionuevo, G., Benavides-Piccione, R., Burkhalter, A., Buzsáki, G., Cauli, B., DeFelipe, J., Fairén, A., Feldmeyer, D., Fishell, G., Fregnac, Y., Freund, T. F., Gardner, D., Gardner, E. P., Goldberg, J. H., Helmstaedter, M., Hestrin, S., ... Yuste, R. (2008). Petilla

terminology: Nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 557–568. <https://doi.org/10.1038/nrn2402>

11. Ascoli, G. A., Gasparini, S., Medinilla, V., & Migliore, M. (2010). Local Control of Postinhibitory Rebound Spiking in CA1 Pyramidal Neuron Dendrites. *The Journal of Neuroscience*, 30(18), 6434. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4066-09.2010>
12. Asok, A., Kandel, E. R., & Rayman, J. B. (2019). The neurobiology of fear generalization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 427950. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2018.00329/BIBTEX>
13. Atallah, B. V., Bruns, W., Carandini, M., & Scanziani, M. (2012). Parvalbumin-Expressing Interneurons Linearly Transform Cortical Responses to Visual Stimuli. *Neuron*, 73(1), 159. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2011.12.013>
14. Attwell, D., & Laughlin, S. B. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21(10), 1133–1145. <https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00001>
15. Ayzenshtat, I., Jackson, J., & Yuste, R. (2016). Orientation tuning depends on spatial frequency in mouse visual cortex. *eNeuro*, 3(5), 1–12. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0217-16.2016>
16. Baden, T., Berens, P., Franke, K., Román Rosón, M., Bethge, M., & Euler, T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 2016 529:7586, 529(7586), 345–350. <https://doi.org/10.1038/nature16468>
17. Baker, M. (2013). Through the eyes of a mouse.
18. Bakin, J. S., Lapan, B., & Weinberger, N. M. (1992). Sensitization induced receptive field plasticity in the auditory cortex is independent of CS-modality. *Brain Research*, 577(2), 226–235. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90278-H](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90278-H)
19. Bakin, J. S., & Weinberger, N. M. (1990). Classical conditioning induces CS-specific receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig. *Brain Research*, 536(1–2), 271–286. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90035-A](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90035-A)
20. Balsam, P. D., Drew, M. R., & Yang, C. (2002). Timing at the Start of Associative Learning. *Learning and Motivation*, 33(1), 141–155. <https://doi.org/10.1006/LMOT.2001.1104>
21. Barlow, H. B., & Hill, R. M. (1963). Selective Sensitivity to Direction of Movement in Ganglion Cells of the Rabbit Retina. *Science*, 139(3553), 412–414. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.139.3553.412>
22. Barrios, V., Rodriguez-Sanchez, M. N., Colas, B., & Arilla, E. (1990). Effects of acute nicotine and mecamylamine administration on somatostatin concentration and binding in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 179(3), 263–270. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90164-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90164-2)
23. Bayraktar, T., Staiger, J. F., Acsady, L., Cozzari, C., Freund, T. F., & Zilles, K. (1997). Co-localization of vasoactive intestinal polypeptide, γ -aminobutyric acid and choline acetyltransferase in neocortical interneurons of the adult rat. *Brain Research*, 757(2), 209–217. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00218-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00218-7)
24. Bayraktar, T., Welker, E., Freund, T., Zilles, K., & Staiger, J. (2000). Neurons immunoreactive for vasoactive intestinal polypeptide in the rat primary somatosensory cortex: Morphology and spatial relationship to barrel-related columns. *Journal of Comparative Neurology*. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000508\)420:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000508)420:3)
25. Bekisz, M., Shendye, N., Raciborska, I., Wróbel, A., & Waleszczyk, W. J. (2017). Reduction in spontaneous firing of mouse excitatory layer 4 cortical neurons following visual classical conditioning. W R. S. Romaniuk & M. Linczuk (Red.), *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering* (s. 104452I). <https://doi.org/10.1117/12.2281019>
26. Bender, D., Holschbach, M., & Stöcklin, G. (1994). Synthesis of n.c.a. carbon-11 labelled clozapine and its major metabolite clozapine-N-oxide and comparison of their biodistribution in mice. *Nuclear medicine and biology*, 21(7), 921–925. [https://doi.org/10.1016/0969-8051\(94\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0969-8051(94)90080-9)
27. Benjamini, Y., & Yekutieli, D. (2001). The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of Statistics*, 29(4), 1165–1188. <https://doi.org/10.1214/aos/1013699998>

28. Bennett, M. (2020). An Attempt at a Unified Theory of the Neocortical Microcircuit in Sensory Cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 14(July), 1–32. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.00040>
29. Benoit, R., Bohlen, P., Ling, N., Esch, F., Baird, A., Ying, S. Y., Wehrenberg, W. B., Guillemin, R., Morrison, J. H., & Bakhit, C. (1985). Somatostatin-28 [1-12]-like peptides. *Advances in experimental medicine and biology*, 188, 89–107. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-7886-4_6/COVER
30. Bharmauria, V., Bachatene, L., & Molotchnikoff, S. (2019). The speed of neuronal adaptation: A perspective through the visual cortex. *European Journal of Neuroscience*, 49(10), 1215–1219. <https://doi.org/10.1111/EJN.14393>
31. Bharmauria, V., Ouelhazi, A., Lussiez, R., & Molotchnikoff, S. (2022). Adaptation-induced plasticity in the sensory cortex. *W Journal of Neurophysiology* (T. 128, Numer 5, s. 946–962). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/jn.00114.2022>
32. Bhaumik, B., & Shah, N. P. (2014). Development and matching of binocular orientation preference in mouse V1. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(JULY), 1662–5137. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00128>
33. Bienkowski, M. S., Benavidez, N. L., Wu, K., Gou, L., Becerra, M., & Dong, H. W. (2019). Extrastriate connectivity of the mouse dorsal lateral geniculate thalamic nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 527(9), 1419–1442. <https://doi.org/10.1002/cne.24627>
34. Blake, D. T., Heiser, M. A., Caywood, M., & Merzenich, M. M. (2006). Experience-Dependent Adult Cortical Plasticity Requires Cognitive Association between Sensation and Reward. *Neuron*, 52(2), 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.009>
35. Blake, R., & Holopigian, K. (1985). Orientation selectivity in cats and humans assessed by masking. *Vision Research*, 25(10). [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(85\)90224-X](https://doi.org/10.1016/0042-6989(85)90224-X)
36. Blakemore, C., & Campbell, F. W. (1969). On the existence of neurones in the human visual system selectively sensitive to the orientation and size of retinal images. *The Journal of Physiology*, 203(1), 237. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1969.SP008862>
37. Blakemore, C., & Nachmias, J. (1971). The orientation specificity of two visual after-effects. *The Journal of Physiology*, 213(1), 157–174. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1971.SP009374>
38. Blasdel, G. G., & Salama, G. (1986). Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. *Nature* 1986 321:6070, 321(6070), 579–585. <https://doi.org/10.1038/321579a0>
39. Bliss, T. V. P., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1973.SP010273>
40. Bodor, Á. L., Katona, I., Nyíri, G., Mackie, K., Ledent, C., Hájos, N., & Freund, T. F. (2005). Endocannabinoid Signaling in Rat Somatosensory Cortex: Laminar Differences and Involvement of Specific Interneuron Types. *The Journal of Neuroscience*, 25(29), 6845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0442-05.2005>
41. Bonhoeffer, T., & Grinvald, A. (1993). The layout of iso-orientation domains in area 18 of cat visual cortex: optical imaging reveals a pinwheel-like organization. *Journal of Neuroscience*, 13(10), 4157–4180. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-10-04157.1993>
42. Bonin, V., Histed, M. H., Yurgenson, S., & Clay Reid, R. (2011). Local Diversity and Fine-Scale Organization of Receptive Fields in Mouse Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 31(50), 18506–18521. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2974-11.2011>
43. Bouton, M. E., & Bolles, R. C. (1980). Conditioned fear assessed by freezing and by the suppression of three different baselines. *Animal Learning & Behavior*, 8(3), 429–434. <https://doi.org/10.3758/BF03199629>
44. Brown, R. E., & Wong, A. A. (2007). The influence of visual ability on learning and memory performance in 13 strains of mice. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 14(3), 134–144. <https://doi.org/10.1101/LM.473907>
45. Brzosko, Z., Mierau, S. B., & Paulsen, O. (2019). Neuromodulation of Spike-Timing-Dependent Plasticity: Past, Present, and Future. *Neuron*, 103(4), 563–581. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.041>

46. Bullier, J., Hupé, J. M., James, A., & Girard, P. (1996). Functional interactions between areas V1 and V2 in the monkey. *Journal of physiology, Paris*, *90*(3-4), 217-220. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(97\)81426-X](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(97)81426-X)
47. Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: From synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, *21*, 149-186. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.149>
48. Buzsáki, G., Kaila, K., & Raichle, M. (2007). Inhibition and Brain Work. *Neuron*, *56*(5), 771-783. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2007.11.008>
49. Campbell, E. J., & Marchant, N. J. (2018). The use of chemogenetics in behavioural neuroscience: receptor variants, targeting approaches and caveats. *British Journal of Pharmacology*, *175*(7), 994-1003. <https://doi.org/10.1111/bph.14146>
50. Campbell, F. W., & Green, D. G. (1965). Optical and retinal factors affecting visual resolution. *The Journal of physiology*, *181*(3), 576-593. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1965.SP007784>
51. Cang, J., Kalatsky, V. A., Löwel, S., & Stryker, M. P. (2005). Optical imaging of the intrinsic signal as a measure of cortical plasticity in the mouse. *Visual Neuroscience*, *22*(5), 685-691. <https://doi.org/10.1017/S0952523805225178>
52. Cardin, J. A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L. H., & Moore, C. I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, *459*(7247), 663-667. <https://doi.org/10.1038/NATURE08002>
53. Carew, T. J., Walters, E. T., & Kandel, E. R. (1981). Associative learning in Aplysia: cellular correlates supporting a conditioned fear hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, *211*(4481), 501-504. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7455692>
54. Carew, T. J., Walters, E. T., & Kandel, E. R. (1981). Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in Aplysia californica. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *1*(12), 1426-1437. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.01-12-01426.1981>
55. Carmack, S. A., Koob, G. F., & Anagnostaras, S. G. (2016). Learning and memory in addiction. W *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* (Second Edi, T. 4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21101-2>
56. Casagrande, V. A., & Kaas, J. H. (1994). *The Afferent, Intrinsic, and Efferent Connections of Primary Visual Cortex in Primates*. 201-259. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9628-5_5
57. Cassataro, D., Bergfeldt, D., Malekian, C., Van Snellenberg, J. X., Thanos, P. K., Fishell, G., & Sjulson, L. (2014). Reverse pharmacogenetic modulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in a limited access paradigm. *Neuropsychopharmacology*, *39*(2), 283-290. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.184>
58. Cauli, B., Tong, X. K., Rancillac, A., Serluca, N., Lambolez, B., Rossier, J., & Hamel, E. (2004). Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: Relays for subcortical vasoactive pathways. *Journal of Neuroscience*, *24*(41), 8940-8949. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3065-04.2004>
59. Cauli, B., Zhou, X., Tricoire, L., Toussay, X., & Staiger, J. F. (2014). Revisiting enigmatic cortical calretinin-expressing interneurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, *8*(JUN). <https://doi.org/10.3389/FNANA.2014.00052>
60. Cauller, L. J., Clancy, B., & Connors, B. W. (1998). Backward cortical projections to primary somatosensory cortex in rats extend long horizontal axons in layer I. *The Journal of Comparative Neurology*, *390*(2), 297-310. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980112\)390:2<297::aid-cne11>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980112)390:2<297::aid-cne11>3.0.co;2-v)
61. Chang, W. H., Lin, S. K., Lane, H. Y., Wei, F. C., Hu, W. H., Lam, Y. W. F., & Jann, M. W. (1998). Reversible metabolism of clozapine and clozapine N-oxide in schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *22*(5), 723-739. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(98\)00035-9](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(98)00035-9)
62. Chaplin, T. A., & Margrie, T. W. (2020). Cortical circuits for integration of self-motion and visual-motion signals. *Current Opinion in Neurobiology*, *60*, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.013>

63. Chapman, B., Stryker, M. P., & Bonhoeffer, T. (1996). Development of orientation preference maps in ferret primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *16*(20), 6443–6453. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-20-06443.1996>
64. Chen, C., & Regehr, W. G. (2000). Developmental remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron*, *28*(3), 955–966. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00166-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00166-5)
65. Chen, J. L., Lin, W. C., Cha, J. W., So, P. T., Kubota, Y., & Nedivi, E. (2011). Structural basis for the role of inhibition in facilitating adult brain plasticity. *Nature Neuroscience*, *14*(5), 587–596. <https://doi.org/10.1038/nn.2799>
66. Chen, K., Zhao, Y., Liu, T., Su, Z., Yu, H., Chan, L. L. H., Liu, T., & Yao, D. (2020). Monocular Visual Deprivation and Ocular Dominance Plasticity Measurement in the Mouse Primary Visual Cortex. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, *2020*(156), e60600. <https://doi.org/10.3791/60600>
67. Chen, N., Sugihara, H., & Sur, M. (2015). An acetylcholine-activated microcircuit drives temporal dynamics of cortical activity. *Nature neuroscience*, *18*(6), 892–902. <https://doi.org/10.1038/NN.4002>
68. Chen, S. X., Kim, A. N., Peters, A. J., & Komiyama, T. (2015). Subtype-specific plasticity of inhibitory circuits in motor cortex during motor learning. *Nature Neuroscience* *2015 18:8*, *18*(8), 1109–1115. <https://doi.org/10.1038/nn.4049>
69. Chen, W. R., Lee, S., Kato, K., Spencer, D. D., Shepherd, G. M., & Williamson, A. (1996). Long-term modifications of synaptic efficacy in the human inferior and middle temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(15), 8011. <https://doi.org/10.1073/PNAS.93.15.8011>
70. Chen, Y., Ni, Y., Zhou, J., Zhou, H., Zhong, Q., Li, X., Zhang, J., Ma, Y., & Wei, J. (2021). The Amygdala Responds Rapidly to Flashes Linked to Direct Retinal Innervation: A Flash-evoked Potential Study Across Cortical and Subcortical Visual Pathways. *Neuroscience Bulletin*, *37*(8), 1107–1118. <https://doi.org/10.1007/S12264-021-00699-4/METRICS>
71. Chevy, Q., & Kepecs, A. (2018). When Acetylcholine Unlocks Feedback Inhibition in Cortex. *Neuron*, *97*(3), 481–484. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.042>
72. Chino, Y. M., Smith, E. L., Kaas, J. H., Sasaki, Y., & Cheng, H. (1995). Receptive-field properties of deafferentated visual cortical neurons after topographic map reorganization in adult cats. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *15*(3 Pt 2), 2417–2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-03-02417.1995>
73. Chittajallu, R., Pelkey, K. A., & McBain, C. J. (2013). Neurogliaform cells dynamically regulate somatosensory integration via synapse-specific modulation. *Nature neuroscience*, *16*(1), 13–15. <https://doi.org/10.1038/NN.3284>
74. Church, R. M. (2001). Timing: Psychological and Neural Aspects. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 15756–15759. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/03545-2>
75. Cichon, J., Blanck, T. J. J., Gan, W. B., & Yang, G. (2017). Activation of cortical somatostatin interneurons prevents the development of neuropathic pain. *Nature neuroscience*, *20*(8), 1122–1132. <https://doi.org/10.1038/NN.4595>
76. Ciftcioglu, U. M., Suresh, V., Ding, K. R., Sommer, F. T., & Hirsch, J. A. (2020). Visual Information Processing in the Ventral Division of the Mouse Lateral Geniculate Nucleus of the Thalamus. *Journal of Neuroscience*, *40*(26), 5019–5032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2602-19.2020>
77. Cogno, S. G., & Mato, G. (2015). The effect of synaptic plasticity on orientation selectivity in a balanced model of primary visual cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, *9*(AUGUST), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00042>
78. Colangelo, C., Shichkova, P., Keller, D., Markram, H., & Ramaswamy, S. (2019). Cellular, synaptic and network effects of acetylcholine in the neocortex. *Frontiers in Neural Circuits*, *13*. <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2019.00024/PDF>
79. Colello, R. J., & Guillery, R. W. (1990). The early development of retinal ganglion cells with uncrossed axons in the mouse: retinal position and axonal course. *Development*, *108*(3), 515–523. <https://doi.org/10.1242/DEV.108.3.515>

80. Cooke, S. F., & Bear, M. F. (2010). Visual experience induces long-term potentiation in the primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *30*(48), 16304–16313. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4333-10.2010>
81. Cooke, S. F., Komorowski, R. W., Kaplan, E. S., Gavornik, J. P., & Bear, M. F. (2015). Visual recognition memory, manifested as long-term habituation, requires synaptic plasticity in V1. *Nature Neuroscience*, *18*(2), 262–271. <https://doi.org/10.1038/nn.3920>
82. Cooley, J. W., & Tukey, J. W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*, *19*(90), 297–301. <https://doi.org/10.1090/S0025-5718-1965-0178586-1>
83. Coppola, D. M., White, L. E., Fitzpatrick, D., & Purves, D. (1998). Unequal representation of cardinal and oblique contours in ferret visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(5), 2621–2623. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.5.2621>
84. Cottam, J. C. H., Smith, S. L., & Häusser, M. (2013). Target-specific effects of somatostatin-expressing interneurons on neocortical visual processing. *Journal of Neuroscience*, *33*(50), 19567–19578. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2624-13.2013>
85. Craddock, R., Vasalaukaite, A., Ranson, A., & Sengpiel, F. (2023). Experience dependent plasticity of higher visual cortical areas in the mouse. *Cerebral Cortex*, *33*(15), 9303–9312. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHAD203>
86. Cruz-Santos, M., Cardo, L. F., & Li, M. (2022). A Novel LHX6 Reporter Cell Line for Tracking Human iPSC-Derived Cortical Interneurons. *Cells*, *11*(5). <https://doi.org/10.3390/CELLS11050853>
87. Cummings, K. A., & Clem, R. L. (2020). Prefrontal somatostatin interneurons encode fear memory. *Nature Neuroscience*, *23*(1), 61–74. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0552-7>
88. Cybulska-Klosowicz, A., Posluszny, A., Nowak, K., Siucinska, E., Kossut, M., & Liguz-Leczmar, M. (2013). Interneurons containing somatostatin are affected by learning-induced cortical plasticity. *Neuroscience*, *254*, 18–25. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.09.020>
89. da Costa, N. M., & Martin, K. A. C. (2010). Whose cortical column would that be? *Frontiers in Neuroanatomy*, *4*(MAY), 1265. <https://doi.org/10.3389/FNANA.2010.00016/BIBTEX>
90. Dani, V. S., Chang, Q., Maffei, A., Turrigiano, G. G., Jaenisch, R., & Nelson, S. B. (2005). Reduced cortical activity due to a shift in the balance between excitation and inhibition in a mouse model of Rett Syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(35), 12560–12565. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0506071102>
91. Davis, H. D., & Hendersen, R. W. (1985). Effects of conditioned fear on responsiveness to pain: Long-term retention and reversibility by naloxone. *Behavioral Neuroscience*, *99*(2), 277–289. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.99.2.277>
92. Daw, N. W., Fox, K., Sato, H., & Czepita, D. (1992). Critical period for monocular deprivation in the cat visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, *67*(1), 197–202. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.1.197>
93. De Franceschi, G., Vivattanasarn, T., Saleem, A. B., & Solomon, S. G. (2016). Vision Guides Selection of Freeze or Flight Defense Strategies in Mice. *Current Biology*, *26*, 2150–2154. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.006>
94. De Valois, R. L., William Yund, E., & Hepler, N. (1982). The orientation and direction selectivity of cells in macaque visual cortex. *Vision Research*, *22*(5), 531–544. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(82\)90112-2](https://doi.org/10.1016/0042-6989(82)90112-2)
95. De Weerd, P., Vandenbussche, E., & Orban, G. A. (1990). Bar orientation discrimination in the cat. *Visual Neuroscience*, *4*(3), 257–268. <https://doi.org/10.1017/S0952523800003394>
96. Demeulemeester, H., Vandesande, F., & Orban, G. A. (1985). Immunocytochemical localization of somatostatin and cholecystinin in the cat visual cortex. *Brain Research*, *332*(2), 361–364. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90605-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90605-5)
97. Dhande, O. S., & Huberman, A. D. (2014). Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. *Current Opinion in Neurobiology*, *24*(1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2013.08.006>

98. Dobrzanski, G., Lukomska, A., Zakrzewska, R., Posluszny, A., Kanigowski, D., Urban-Ciecko, J., Liguz-Leczna, M., & Kossut, M. (2022). Learning-induced plasticity in the barrel cortex is disrupted by inhibition of layer 4 somatostatin-containing interneurons. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1869(1), 119146. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119146>
99. Donato, F., Rompani, S. B., & Caroni, P. (2013). Parvalbumin-expressing basket-cell network plasticity induced by experience regulates adult learning. *Nature*, 504(7479), 272–276. <https://doi.org/10.1038/NATURE12866>
100. dos Santos, W. O., Juliano, V. A. L., Vieira, H. R., Frazao, R., Munhoz, C. D., & Donato, J. (2023). SAT605 Growth Hormone Action In Somatostatin Neurons Regulates Anxiety And Fear Memory. *Journal of the Endocrine Society*, 7(Supplement_1). <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAD114.1338>
101. Douglas, R. M., Alam, N. M., Silver, B. D., McGill, T. J., Tschetter, W. W., & Prusky, G. T. (2005). Independent visual threshold measurements in the two eyes of freely moving rats and mice using a virtual-reality optokinetic system. *Visual Neuroscience*, 22(5), 677–684. <https://doi.org/10.1017/S0952523805225166>
102. Dräger, U. C. (1975). Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 160(3), 269–289. <https://doi.org/10.1002/cne.901600302>
103. Drager, U. C., & Hubel, D. H. (1975). Physiology of visual cells in mouse superior colliculus and correlation with somatosensory and auditory input. *Nature* 1975 253:5488, 253(5488), 203–204. <https://doi.org/10.1038/253203a0>
104. Drager, Ursula. C. (1978). Observations on monocular deprivation in mice. <https://doi.org/10.1152/jn.1978.41.1.28>, 41(1), 28–42. <https://doi.org/10.1152/JN.1978.41.1.28>
105. Drager, Ursula. C. (1985). Birth dates of retinal ganglion cells giving rise to the crossed and uncrossed optic projections in the mouse. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 224(1234), 57–77. <https://doi.org/10.1098/RSPB.1985.0021>
106. Dragoi, V., Sharma, J., & Sur, M. (2000). Adaptation-Induced Plasticity of Orientation Tuning in Adult Visual Cortex phenomena raise the question of whether orientation selectivity in adult V1 can undergo. *W Neuron* (T. 28).
107. Drew, P. J., & Abbott, L. F. (2006). Extending the effects of spike-timing-dependent plasticity to behavioral timescales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(23), 8876–8881. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0600676103>
108. D’Souza, R. D., Bista, P., Meier, A. M., Ji, W., & Burkhalter, A. (2019). *Spatial Clustering of Inhibition in Mouse Primary Visual Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.09.020>
109. Edeline, J. M., Pham, P., & Weinberger, N. M. (1993). Rapid Development of Learning-Induced Receptive Field Plasticity in the Auditory Cortex. *Behavioral Neuroscience*, 107(4), 539–551. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.107.4.539>
110. El-Boustani, S., Ip, J. P. K., Breton-Provencher, V., Knott, G. W., Okuno, H., Bito, H., & Sur, M. (2018). Locally coordinated synaptic plasticity of visual cortex neurons in vivo. *Science*, 360(6395), 1349–1354. <https://doi.org/10.1126/science.aao0862>
111. El-Boustani, S., & Sur, M. (2014). Response-dependent dynamics of cell-specific inhibition in cortical networks in vivo. *Nature Communications* 2014 5:1, 5(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/ncomms6689>
112. Ellis, E. M., Gauvain, G., Sivyer, B., & Murphy, G. J. (2016). Shared and distinct retinal input to the mouse superior colliculus and dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 116(2), 602–610. https://doi.org/10.1152/JN.00227.2016/SUPPL_FILE/PODCAST.MP3
113. Fagiolini, M., Fritschy, J. M., Löw, K., Möhler, H., Rudolph, U., & Hensch, T. K. (2004). Specific GABAA Circuits for Visual Cortical Plasticity. *Science*, 303(5664), 1681–1683. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1091032/SUPPL_FILE/FAGIOLINI_SOM.PDF
114. Fagiolini, M., Pizzorusso, T., Berardi, N., Domenici, L., & Maffei, L. (1994). Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: Dark rearing and monocular deprivation. *Vision Research*, 34(6), 709–720. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)90210-0)

115. Fahey, P. G., Muhammad, T., Smith, C., Froudarakis, E., Cobos, E., Fu, J., Walker, E. Y., Yatsenko, D., Sinz, F. H., Reimer, J., & Tolias, A. S. (2019). *A global map of orientation tuning in mouse visual cortex*. <https://doi.org/10.1101/745323>
116. Fang, Q., Chou, X. lin, Peng, B., Zhong, W., Zhang, L. I., & Tao, H. W. (2020). A Differential Circuit via Retino-Colliculo-Pulvinar Pathway Enhances Feature Selectivity in Visual Cortex through Surround Suppression. *Neuron*, *105*(2), 355-369.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.027>
117. Fanselow, M. S., & Bolles, R. C. (1979). Naloxone and shock-elicited freezing in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *93*(4), 736–744. <https://doi.org/10.1037/H0077609>
118. Fendt, M., & Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *23*(5), 743–760. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00016-0)
119. Ferrer, C., & De Marco García, N. V. (2022). The Role of Inhibitory Interneurons in Circuit Assembly and Refinement Across Sensory Cortices. *Frontiers in Neural Circuits*, *16*, 866999. <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2022.866999/BIBTEX>
120. Fischer, H., Furmark, T., Wik, G., & Fredrikson, M. (2000). Brain representation of habituation to repeated complex visual stimulation studied with PET. *NeuroReport*, *11*(1), 123–126. <https://doi.org/10.1097/00001756-200001170-00024>
121. Fischer, Q. S., Graves, A., Evans, S., Lickey, M. E., & Pham, T. A. (2007). Monocular deprivation in adult mice alters visual acuity and single-unit activity. *Learning and Memory*, *14*(4), 277–286. <https://doi.org/10.1101/lm.392107>
122. Fishell, G., & Kepecs, A. (2020). Interneuron Types as Attractors and Controllers. *Annual Review of Neuroscience*, *43*, 1–30. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-070918-050421>
123. Fong, M. F., Mitchell, D. E., Duffy, K. R., & Bear, M. F. (2016). Rapid recovery from the effects of early monocular deprivation is enabled by temporary inactivation of the retinas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(49), 14139–14144. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1613279113/-/DCSUPPLEMENTAL>
124. Frandolig, J. E., Matney, C. J., Lee, K., Kim, J., Chevée, M., Kim, S. J., Bickert, A. A., & Brown, S. P. (2019). The Synaptic Organization of Layer 6 Circuits Reveals Inhibition as a Major Output of a Neocortical Sublamina. *Cell Reports*, *28*(12), 3131-3143.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.048>
125. Franklin, K. B. J., & Paxinos, G. (2007). *The mouse brain in stereotaxic coordinates*. https://books.google.com/books/about/The_Mouse_Brain_in_Stereotaxic_Coordinat.html?hl=pl&id=5MdpQgAACAAJ
126. Freeman, A. W. (2021). A Model for the Origin of Motion Direction Selectivity in Visual Cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *41*(1), 89–102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1362-20.2020>
127. Frenkel, M. Y., & Bear, M. F. (2004). How monocular deprivation shifts ocular dominance in visual cortex of young mice. *Neuron*, *44*(6), 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.003>
128. Frenkel, M. Y., & Bear, M. F. (2008). Bidirectional Experience-Dependent Plasticity in Primary Visual Cortex. *Eye, Retina, and Visual System of the Mouse*. <https://doi.org/10.7551/MITPRESS/7578.003.0044>
129. Frenkel, M. Y., Sawtell, N. B., Cinira, A., Diogo, M., Yoon, B., Neve, R. L., & Bear, M. F. (2006). Instructive Effect of Visual Experience in Mouse Visual Cortex. *Neuron*, *51*, 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.026>
130. Frenkel, M. Y., Sawtell, N. B., Diogo, A. C. M., Yoon, B., Neve, R. L., & Bear, M. F. (2006). Instructive Effect of Visual Experience in Mouse Visual Cortex. *Neuron*, *51*(3), 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.026>
131. Freund, T. F., Katona, I., & Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological reviews*, *83*(3), 1017–1066. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00004.2003>
132. Fröhlich, F. (2016). Network Neuroscience. W *Network Neuroscience*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.2307/j.ctt9qh0x7.12>

133. Fröhlich, F., & McCormick, D. A. (2010). Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. *Neuron*, 67(1), 129–143. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2010.06.005>
134. Frostig, R. D. (2006). Functional organization and plasticity in the adult rat barrel cortex: moving out-of-the-box. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(4), 445–450. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2006.06.001>
135. Frostig, R. D., Lieke, E. E., Ts'o, D. Y., & Grinvald, A. (1990). Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *W Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (T. 87, Numer 16). <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6082>
136. Froudarakis, E., Fahey, P. G., Reimer, J., Smirnakis, S. M., Tehovnik, E. J., & Tolias, A. S. (2019). *The Visual Cortex in Context*. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-091517>
137. Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., Alvarez-Buylla, A., & Stryker, M. P. (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. *eLife*, 4(5558). <https://doi.org/10.7554/eLife.05558.001>
138. Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., Alvarez-Buylla, A., & Stryker, M. P. (2016). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. *eLife*, 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.05558.001>
139. Fu, Y., Tucciarone, J. M., Espinosa, J. S., Sheng, N., Darcy, D. P., Nicoll, R. A., Huang, Z. J., & Stryker, M. P. (2014). *A Cortical Circuit for Gain Control by Behavioral State*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.050>
140. Gale, S. D., & Murphy, G. J. (2014). Distinct Representation and Distribution of Visual Information by Specific Cell Types in Mouse Superficial Superior Colliculus. *Journal of Neuroscience*, 34(40), 13458–13471. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2768-14.2014>
141. Gall, A. J., Smale, L., Yan, L., & Nunez, A. A. (2013). Lesions of the Intergeniculate Leaflet Lead to a Reorganization in Circadian Regulation and a Reversal in Masking Responses to Photic Stimuli in the Nile Grass Rat. *PLOS ONE*, 8(6), e67387. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0067387>
142. Gall, A. J., Yan, L., Smale, L., & Nunez, A. A. (2014). Intergeniculate leaflet lesions result in differential activation of brain regions following the presentation of photic stimuli in Nile grass rats. *Neuroscience Letters*, 579, 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.016>
143. Galván, V. V., & Weinberger, N. M. (2002). Long-term consolidation and retention of learning-induced tuning plasticity in the auditory cortex of the guinea pig. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(1), 78–108. <https://doi.org/10.1006/NLME.2001.4044>
144. Galvez, R., Weiss, C., Weible, A. P., & Disterhoft, J. F. (2006). Vibrissa-signaled eyeblink conditioning induces somatosensory cortical plasticity. *Journal of Neuroscience*, 26(22), 6062–6068. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5582-05.2006>
145. Gandhi, N. J., & Katnani, H. A. (2011). Motor functions of the superior colliculus. *Annual review of neuroscience*, 34, 205–231. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-061010-113728>
146. Ganz, L. (1966). Mechanism of the figural aftereffects. *Psychological review*, 73(2), 128–150. <https://doi.org/10.1037/H0022952>
147. Gao, E., DeAngelis, G. C., & Burkhalter, A. (2010). Parallel Input Channels to Mouse Primary Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(17), 5912–5926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6456-09.2010>
148. Gao, E., & Suga, N. (1998). Experience-dependent corticofugal adjustment of midbrain frequency map in bat auditory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21), 12663–12670. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12663>
149. Garma, L., Harder, L., Barba-Reyes, J., Diez-Salguero, M., Serrano-Pozo, A., Hyman, B., & Munoz-Manchado, A. (2023). Interneuron diversity in the human dorsal striatum. *Research square*. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-2921627/V1>
150. Garner, A. R., Rowland, D. C., Hwang, S. Y., Baumgaertel, K., Roth, B. L., Kentros, C., & Mayford, M. (2012). Generation of a synthetic memory trace. *Science (New York, N.Y.)*, 335(6075), 1513–1516. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1214985>

151. Garrett, M. E., Nauhaus, I., Marshel, J. H., & Callaway, E. M. (2014). Topography and Areal Organization of Mouse Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(37), 12587–12600. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1124-14.2014>
152. Gass, J. T., & Chandler, L. J. (2013). The Plasticity of Extinction: Contribution of the Prefrontal Cortex in Treating Addiction through Inhibitory Learning. *Frontiers in Psychiatry*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00046>
153. Gavornik, J. P., Shuler, M. G. H., Loewenstein, Y., Bear, M. F., & Shouval, H. Z. (2009). Learning reward timing in cortex through reward dependent expression of synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), 6826–6831. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901835106>
154. Gelman, D. M., & Marín, O. (2010). Generation of interneuron diversity in the mouse cerebral cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31(12), 2136–2141. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07267.x>
155. Gentet, L. J., Kremer, Y., Taniguchi, H., Huang, Z. J., Staiger, J. F., & Petersen, C. C. H. (2012). Unique functional properties of somatostatin-expressing GABAergic neurons in mouse barrel cortex. *Nature Neuroscience* 2012 15:4, 15(4), 607–612. <https://doi.org/10.1038/nn.3051>
156. Gentet, L. J., Kremer, Y., Taniguchi, H., Huang, Z. J., Staiger, J. F., & Petersen, C. C. H. (2012). Unique functional properties of somatostatin-expressing GABAergic neurons in mouse barrel cortex. *Nature Neuroscience*, 15(4), 607–612. <https://doi.org/10.1038/nn.3051>
157. Ghisovan, N., Nemri, A., Shumikhina, S., & Molotchnikoff, S. (2009). Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex. *Neuroscience*, 164(3), 1274–1283. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2009.09.003>
158. Ghose, D., Maier, A., Nidiffer, A., & Wallace, M. T. (2014). Multisensory response modulation in the superficial layers of the superior colliculus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(12), 4332–4344. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3004-13.2014>
159. Gianfranceschi, L., Fiorentini, A., & Maffei, L. (1999). Behavioural visual acuity of wild type and bcl2 transgenic mouse. *Vision research*, 39(3), 569–574. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(98\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(98)00169-2)
160. Gidon, A., & Segev, I. (2012). Principles governing the operation of synaptic inhibition in dendrites. *Neuron*, 75(2), 330–341. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.05.015>
161. Glickfeld, L. L., & Olsen, S. R. (2017). Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annual Review of Vision Science*, 3, 251–273. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061331>
162. Gluck, M. A., & Thompson, R. F. (1987). Modeling the Neural Substrates of Associative Learning and Memory: A Computational Approach. *Psychological Review*, 94(2), 176–191. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.94.2.176>
163. Godement, P., Solon Thanos, J. V., & Bonhoeffer, F. (1987). A study in developing visual systems with a new method of staining neurones and their processes in fixed tissue. *Thanos & Clarke*, 101, 697–713.
164. Goghari, V., Franciosi, S., Kim, S. U., Lee, Y. B., & McLarnon, J. G. (2000). Acute application of interleukin-1 β induces Ca²⁺ responses in human microglia. *Neuroscience Letters*, 281(2–3), 83–86. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00824-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00824-7)
165. Goldbach, H. C., Akitake, B., Leedy, C. E., & Histed, M. H. (2021). Performance in even a simple perceptual task depends on mouse secondary visual areas. *eLife*, 10, 1–39. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.62156>
166. Goldberg, E. M., Jeong, H. Y., Kruglikov, I., Tremblay, R., Lazarenko, R. M., & Rudy, B. (2011). Rapid Developmental Maturation of Neocortical FS Cell Intrinsic Excitability. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 21(3), 666. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHQ138>
167. Goldberg, J. H., Lacefield, C. O., & Yuste, R. (2004). Global dendritic calcium spikes in mouse layer 5 low threshold spiking interneurons: implications for control of pyramidal cell bursting. *The Journal of Physiology*, 558(Pt 2), 465. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2004.064519>
168. Golkar, A., Bellander, M., & öhman, A. (2013). Temporal properties of fear extinction - Does time matter? *Behavioral Neuroscience*, 127(1), 59–69. <https://doi.org/10.1037/a0030892>

169. Gomez, J. L., Bonaventura, J., Lesniak, W., Mathews, W. B., Sysa-Shah, P., Rodriguez, L. A., Ellis, R. J., Richie, C. T., Harvey, B. K., Dannals, R. F., Pomper, M. G., Bonci, A., & Michaelides, M. (2017). Chemogenetics revealed: DREADD occupancy and activation via converted clozapine. *Science*, 357(6350), 503–507. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAN2475/SUPPL_FILE/AAN2475-GOMEZ-SM.PDF
170. Gonchar, Y., & Burkhalter, A. (1997). Three distinct families of GABAergic neurons in rat visual cortex. *Cerebral Cortex*, 7(4), 347–358. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.4.347>
171. Gonchar, Y., Turney, S., Price, J. L., & Burkhalter, A. (2002). Axo-axonic synapses formed by somatostatin-expressing GABAergic neurons in rat and monkey visual cortex. *The Journal of comparative neurology*, 443(1), 1–14. <https://doi.org/10.1002/CNE.1425>
172. Gonchar, Y., Wang, Q., & Burkhalter, A. (2007). Multiple Distinct Subtypes of GABAergic Neurons in Mouse Visual Cortex Identified by Triple Immunostaining. *Frontiers in Neuroanatomy*, 1(MAR). <https://doi.org/10.3389/NEURO.05.003.2007>
173. Gonchar, Y., Wang, Q., & Burkhalter, A. (2008). Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining. *Frontiers in Neuroanatomy*, 1(MAR). <https://doi.org/10.3389/neuro.05.003.2007>
174. Gonzalez-Burgos, G., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2010). Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Current psychiatry reports*, 12(4), 335–344. <https://doi.org/10.1007/S11920-010-0124-8>
175. Goossens, M.-G., Larsen, L. E., Vergaelen, M., Wadman, W., Van Den Haute, C., Brackx, W., Proesmans, S., Desloovere, J., Christiaen, E., Craey, E., Vanhove, C., Vonck, K., Boon, P., & Raedt, R. (2021). *Novel Tools and Methods Level of hM4D(Gi) DREADD Expression Determines Inhibitory and Neurotoxic Effects in the Hippocampus*. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0105-21.2021>
176. Gordon, J. A., Sttyker, M. P., Program, N. G., & Keck, W. M. (1996). Experience-Dependent Plasticity of Binocular Responses in the Primary Visual Cortex of the Mouse. *Journal of Neuroscience*, 16(10), 3274–3286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-10-03274.1996>
177. Gouwens, N. W., Sorensen, S. A., Baftizadeh, F., Budzillo, A., Lee, B. R., Jarsky, T., Alfiler, L., Baker, K., Barkan, E., Berry, K., Bertagnolli, D., Bickley, K., Bomben, J., Braun, T., Brouner, K., Casper, T., Crichton, K., Daigle, T. L., Dalley, R., ... Zeng, H. (2020). Integrated Morphoelectric and Transcriptomic Classification of Cortical GABAergic Cells. *Cell*, 183(4), 935–953.e19. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.09.057>
178. Greifzu, F., Pielecka-Fortuna, J., Kalogeraki, E., Krempler, K., Favaro, P. D., Schlüter, O. M., & Löwel, S. (2014). Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(3), 1150–1155. https://doi.org/10.1073/PNAS.1313385111/SUPPL_FILE/PNAS.201313385SI.PDF
179. Grier, B. D., Parkins, S., Omar, J., & Lee, H. K. (2023). Selective plasticity of fast and slow excitatory synapses on somatostatin interneurons in adult visual cortex. *Nature Communications*, 14(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42968-y>
180. Grinvald, A., & Bonhoeffer, T. (1999). Optical imaging of electrical activity based on intrinsic signals and on voltage sensitive dyes: The methodology. W *Brain* (T. 68). Academic Press Springer Verlag. <https://pdfs.semanticscholar.org/af72/92bb8e392816cdf6883eb72d6681529c91b6.pdf>
181. Grinvald, A., Lieke, E., Frostig, R. D., Gilbert, C. D., & Wiesel, T. N. (1986). Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature*, 324(6095), 361–364. <https://doi.org/10.1038/324361a0>
182. Grinvald, A., Shoham, D., Shmuel, A., Glaser, D., Vanzetta, I., Shtoyerman, E., Slovlin, H., Wijnbergen, C., Hildesheim, R., & Arieli, A. (1999). In-vivo Optical Imaging of Cortical Architecture and Dynamics. W *Modern Techniques in Neuroscience Research* (s. 893–969). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-58552-4_34

183. Gubert, C., & Hannan, A. J. (2019). Environmental enrichment as an experience-dependent modulator of social plasticity and cognition. *Brain Research*, 1717, 1–14. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2019.03.033>
184. Guettier, J. M., Gautam, D., Scarselli, M., De Azua, I. R., Li, J. H., Rosemond, E., Ma, X., Gonzalez, F. J., Armbruster, B. N., Lu, H., Roth, B. L., & Wess, J. (2009). A chemical-genetic approach to study G protein regulation of β cell function in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(45), 19197–19202. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906593106>
185. Guilhardi, P., Keen, R., MacInnis, M. L. M., & Church, R. M. (2005). How rats combine temporal cues. *Behavioural Processes*, 69(2), 189–205. <https://doi.org/10.1016/J.BEPROC.2005.02.004>
186. Hagensars, M. A., Oitzl, M., & Roelofs, K. (2014). Updating freeze: Aligning animal and human research. *W Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (T. 47, s. 165–176). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.021>
187. Hamm, J. P., & Yuste, R. (2016). Somatostatin Interneurons Control a Key Component of Mismatch Negativity in Mouse Visual Cortex. *Cell Reports*, 16(3), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.037>
188. Hamzei, F., Dettmers, C., Rzanny, R., Liepert, J., Büchel, C., & Weiller, C. (2002). Reduction of Excitability (“Inhibition”) in the Ipsilateral Primary Motor Cortex Is Mirrored by fMRI Signal Decreases. *NeuroImage*, 17(1), 490–496. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2002.1077>
189. Hanover, J. L., Huang, Z. J., Tonegawa, S., & Stryker, M. P. (1999). *Brain-derived Neurotrophic Factor Overexpression Induces Precocious Critical Period in Mouse Visual Cortex*. <http://www.jneurosci.org/cgi/content/full/3687>
190. Harry Klopf, A. (1988). A neuronal model of classical conditioning. *Psychobiology*, 16(2), 85–125. <https://doi.org/10.3758/BF03333113/METRICS>
191. Hartline, H. K. (1969). Visual Receptors and Retinal Interaction. *Science*, 164(3877), 270–278. <https://doi.org/doi:10.1126/science.164.3877.270>
192. Hasselmo, M. E., & Sarter, M. (2010). Modes and Models of Forebrain Cholinergic Neuromodulation of Cognition. *Neuropsychopharmacology* 2011 36:1, 36(1), 52–73. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.104>
193. Hawkins, R. D., & Byrne, J. H. (2015). Associative learning in invertebrates. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(5), 1–18. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A021709>
194. He, M., Tucciarone, J., Lee, S. H., Nigro, M. J., Kim, Y., Levine, J. M., Kelly, S. M., Krugikov, I., Wu, P., Chen, Y., Gong, L., Hou, Y., Osten, P., Rudy, B., & Huang, Z. J. (2016). Strategies and tools for combinatorial targeting of GABAergic neurons in mouse cerebral cortex. *Neuron*, 91(6), 1228. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2016.08.021>
195. Headley, D. B., & Weinberger, N. M. (2015). Relational associative learning induces cross-modal plasticity in early visual cortex. *Cerebral Cortex*, 25(5), 1306–1318. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht325>
196. Hedrick, T., & Waters, J. (2015). Acetylcholine excites neocortical pyramidal neurons via nicotinic receptors. *Journal of Neurophysiology*, 113(7), 2195–2209. <https://doi.org/10.1152/JN.00716.2014>
197. Heider, B., Jandó, G., & Siegel, R. M. (2005). Functional Architecture of Retinotopy in Visual Association Cortex of Behaving Monkey. *Cerebral Cortex*, 15(4), 460–478. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHH148>
198. Heintz, T. G., Hinojosa, A. J., Dominiak, S. E., & Lagnado, L. (2022). Opposite forms of adaptation in mouse visual cortex are controlled by distinct inhibitory microcircuits. *Nature Communications*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28635-8>
199. Helmchen, F., Fee, M. S., Tank, D. W., & Denk, W. (2001). A miniature head-mounted two-photon microscope: High-resolution brain imaging in freely moving animals. *Neuron*, 31(6), 903–912. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00421-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00421-4)
200. Hendry, S. H., Schwark, H. D., Jones, E. G., & Yan, J. (1987). Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *The Journal of neuroscience : the*

official journal of the Society for Neuroscience, 7(5), 1503–1519. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.07-05-01503.1987>

201. Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(11), 877–888. <https://doi.org/10.1038/NRN1787>
202. Henschke, J. U., Dylida, E., Katsanevaki, D., Dupuy, N., Currie, S. P., Amvrosiadis, T., Pakan, J. M. P., & Rochefort, N. L. (2020). Reward Association Enhances Stimulus-Specific Representations in Primary Visual Cortex. *Current Biology*, 30(10), 1866-1880.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.018>
203. Hershey, T., Revilla, F. J., Wernle, A. R., McGee-Minnich, L., Antenor, J. V., Videen, T. O., Dowling, J. L., Mink, J. W., & Perlmutter, J. S. (2003). Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology*, 61(6), 816–821. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000083991.81859.73>
204. Hirsh, A. H., & Burk, J. A. (2013). Repeated visual distracter exposure enhances new discrimination learning and sustained attention task performance in rats. *Behavioural Processes*, 92, 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2012.11.004>
205. Holderith, N., Lorincz, A., Katona, G., Rózsa, B., Kulik, A., Watanabe, M., & Nusser, Z. (2012). Release probability of hippocampal glutamatergic terminals scales with the size of the active zone. *Nature neuroscience*, 15(7), 988. <https://doi.org/10.1038/NN.3137>
206. Holtmaat, A., & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2009 10:9, 10(9), 647–658. <https://doi.org/10.1038/nrn2699>
207. Hong, K.-S., & Zafar, A. (2018). Existence of Initial Dip for BCI: An Illusion or Reality. *Frontiers in Neurorobotics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2018.00069>
208. Hong, S., Huang, S., Severin, D., & Kirkwood, A. (2020). Pull-push neuromodulation of cortical plasticity enables rapid bi-directional shifts in ocular dominance. *eLife*, 9, 1–20. <https://doi.org/10.7554/eLife.54455>
209. Hong Wang, K., Majewska, A., Schummers, J., Farley, B., Hu, C., Sur, M., & Tonegawa, S. (2006). In Vivo Two-Photon Imaging Reveals a Role of Arc in Enhancing Orientation Specificity in Visual Cortex. *Cell*, 126, 389-402. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.038>
210. Horowitz, S. S., Blanchard, J. H., & Morin, L. P. (2004). Intergeniculate leaflet and ventral lateral geniculate nucleus afferent connections: An anatomical substrate for functional input from the vestibulo-visuomotor system. *Journal of Comparative Neurology*, 474(2), 227–245. <https://doi.org/10.1002/cne.20125>
211. Hu, Z., Mu, Y., Huang, L., Hu, Y., Chen, Z., Yang, Y., Huang, X., Fu, Y., Xi, Y., Lin, S., Tao, Q., Xu, F., So, K. F., & Ren, C. (2022). A visual circuit related to the periaqueductal gray area for the antinociceptive effects of bright light treatment. *Neuron*, 110(10), 1712-1727.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.02.009>
212. Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *The Journal of Physiology*, 148(3), 574–591. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006308>
213. Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of Physiology*, 160(1), 106–154. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1962.SP006837>
214. Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1965). Receptive Fields and Functional Architecture in Two Nonstriate Visual Areas (18 and 19) of the Cat. *W Journal of neurophysiology* (T. 28). <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.2.229>
215. Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *The Journal of Physiology*, 195(1), 215–243. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008455>
216. Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1977). Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London - Biological Sciences*, 190(1130), 1–59. <https://doi.org/10.1098/rspb.1977.0085>

217. Hübener, M. (2003). Mouse visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), 413–420. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00102-8](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00102-8)
218. Huberman, A. D., Wei, W., Elstrott, J., Stafford, B. K., Feller, M. B., & Barres, B. A. (2009). Genetic Identification of an On-Off Direction- Selective Retinal Ganglion Cell Subtype Reveals a Layer-Specific Subcortical Map of Posterior Motion. *Neuron*, 62, 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.014>
219. Hunt, P. S., Hess, M. F., & Campbell, B. A. (1998). Inhibition of the Expression of Conditioned Cardiac Responses in the Developing Rat. *W Dev Psychobiol* (T. 33). John Wiley & Sons, Inc.
220. Ibáñez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koós, T., & Tepper, J. M. (2011). A Novel Functionally Distinct Subtype of Striatal Neuropeptide Y Interneuron. *Journal of Neuroscience*, 31(46), 16757–16769. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2628-11.2011>
221. Ibbotson, M., & Jung, Y. J. (2020). Origins of Functional Organization in the Visual Cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00010>
222. Inayat, S., Barchini, J., Chen, H., Feng, L., Liu, X., & Cang, J. (2015). Neurons in the Most Superficial Lamina of the Mouse Superior Colliculus Are Highly Selective for Stimulus Direction. *Journal of Neuroscience*, 35(20), 7992–8003. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0173-15.2015>
223. Ito, I., Ong, R. C. Y., Raman, B., & Stopfer, M. (2008). Sparse odor representation and olfactory learning. *Nature Neuroscience* 2008 11:10, 11(10), 1177–1184. <https://doi.org/10.1038/nn.2192>
224. Ito, S., & Feldheim, D. A. (2018). The mouse superior colliculus: An emerging model for studying circuit formation and function. *W Frontiers in Neural Circuits* (T. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00010>
225. Ito, S., Feldheim, D. A., & Litke, A. M. (2017). Segregation of Visual Response Properties in the Mouse Superior Colliculus and Their Modulation during Locomotion. *Journal of Neuroscience*, 37(35), 8428–8443. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3689-16.2017>
226. Jablonska, B., Gierdalski, M., Kossut, M., & Skangiel-Kramaska, J. (1999). Partial blocking of NMDA receptors reduces plastic changes induced by short-lasting classical conditioning in the SI barrel cortex of adult mice. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 9(3), 222–231. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/9.3.222>
227. Jain, S., De Azua, I. R., Lu, H., White, M. F., Guettier, J. M., & Wess, J. (2013). Chronic activation of a designer Gq-coupled receptor improves β cell function. *Journal of Clinical Investigation*, 123(4), 1750–1762. <https://doi.org/10.1172/JCI66432>
228. Jang, J., Song, M., & Paik, S. B. (2020). Retino-Cortical Mapping Ratio Predicts Columnar and Salt-and-Pepper Organization in Mammalian Visual Cortex. *Cell Reports*, 30(10), 3270–3279.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.038>
229. Jendryka, M., Palchadhuri, M., Ursu, D., van der Veen, B., Liss, B., Kätzel, D., Nissen, W., & Pekcec, A. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic actions of clozapine-N-oxide, clozapine, and compound 21 in DREADD-based chemogenetics in mice. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41088-2>
230. Jeon, C.-J., Strettoi, E., & Masland, R. H. (1998). *The Major Cell Populations of the Mouse Retina*.
231. Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A., & Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*, 26(12), 696–705. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2003.09.017>
232. Jia, X., Siegle, J. H., Durand, S., Heller, G., Ramirez, T. K., Koch, C., & Olsen, S. R. (2022). Multi-regional module-based signal transmission in mouse visual cortex. *Neuron*, 110(9), 1585–1598.e9. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2022.01.027>
233. Jiang, S. N., Cao, J. W., Liu, L. Y., Zhou, Y., Shan, G. Y., Fu, Y. H., Shao, Y. C., & Yu, Y. C. (2023). Sncg, Mybpc1, and Parm1 Classify subpopulations of VIP-expressing interneurons in layers 2/3 of the somatosensory cortex. *Cerebral Cortex*, 33(8), 4293–4304. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHAC343>

234. Jiang, X., Shen, S., Cadwell, C. R., Berens, P., Sinz, F., Ecker, A. S., Patel, S., & Tolias, A. S. (2015). Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6264). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAC9462>
235. Jiao, C., Li, M., & Hu, D. (2022). The neurons in mouse V1 show different degrees of spatial clustering. *Brain Research Bulletin*, 190, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.BRAINRESBULL.2022.09.011>
236. Jimenez, L. O., Tring, E., Trachtenberg, J. T., & Ringach, D. L. (2018). Local tuning biases in mouse primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 120(1), 274–280. <https://doi.org/10.1152/jn.00150.2018>
237. Jiménez, S., López, J. M., Lozano, D., Morona, R., González, A., & Moreno, N. (2020). Analysis of pallial/cortical interneurons in key vertebrate models of Testudines, Anurans and Polypteriform fishes. *Brain Structure and Function*, 225(7), 2239–2269. <https://doi.org/10.1007/S00429-020-02123-5>
238. Josselyn, S. A., Köhler, S., & Frankland, P. W. (2015). Finding the engram. *Nature Reviews Neuroscience* 2015 16:9, 16(9), 521–534. <https://doi.org/10.1038/nrn4000>
239. Ju, W., Santos, A., Freeman, A., & Daniele, E. (2023). *Neuroscience: Canadian 1st Edition*.
240. Jurjut, O., Georgieva, P., Busse, L., & Katzner, S. (2017). Learning Enhances Sensory Processing in Mouse V1 before Improving Behavior. *Journal of Neuroscience*, 37(27), 6460–6474. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3485-16.2017>
241. Kaas, J. H. (2006). *The Primate Visual System: A Comparative Approach*. John Wiley & Sons.
242. Kaas, J. H. (2020). Evolution of Visual Cortex in Primates. W *Evolutionary Neuroscience* (s. 547–564). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820584-6.00023-4>
243. Kaas, J. H., Krubitzer, L. A., Chino, Y. M., Langston, A. L., Polley, E. H., & Blair, N. (1990). Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science (New York, N.Y.)*, 248(4952), 229–231. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.2326637>
244. Kaas, J. H., Merzenich, M. M., & Killackey, H. P. (1983). The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 6(Volume 6, 1983), 325–356. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NE.06.030183.001545/CITE/REFWORKS>
245. Kalatsky, V. A., & Stryker, M. P. (2003). New paradigm for optical imaging: Temporally encoded maps of intrinsic signal. *Neuron*, 38(4), 529–545. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00286-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00286-1)
246. Kami, A., Meyer, G., Jezard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. W *Nature* (T. 377, s. 155–158).
247. Kanamaru, T., Fujii, H., & Aihara, K. (2013). Deformation of Attractor Landscape via Cholinergic Presynaptic Modulations: A Computational Study Using a Phase Neuron Model. *PLoS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053854>
248. Kanari, L., Ramaswamy, S., Shi, Y., Morand, S., Meystre, J., Perin, R., Abdellah, M., Wang, Y., Hess, K., & Markram, H. (2019). Objective Morphological Classification of Neocortical Pyramidal Cells. *Cerebral Cortex*, 29(4), 1719–1735. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHY339>
249. Kaneko, M., Fu, Y., & Stryker, M. P. (2017). Locomotion Induces Stimulus-Specific Response Enhancement in Adult Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 37(13), 3532–3543. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3760-16.2017>
250. Kang, J. Il, Groleau, M., Dotigny, F., Giguère, H., & Vaucher, E. (2014). Visual training paired with electrical stimulation of the basal forebrain improves orientation-selective visual acuity in the rat. *Brain Structure and Function*, 219(4), 1493–1507. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0582-y>
251. Kanigowski, D., & Urban-Ciecko, J. (2024). Conditioning and pseudoconditioning differently change intrinsic excitability of inhibitory interneurons in the neocortex. *Cerebral Cortex*, 34(4). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae109>
252. Kaplan, E. S., Cooke, S. F., Komorowski, R. W., Chubykin, A. A., Thomazeau, A., Khibnik, L. A., Gavornik, J. P., & Bear, M. F. (2016). Contrasting roles for parvalbumin-expressing inhibitory neurons in two forms of adult visual cortical plasticity. *eLife*, 5(MARCH2016). <https://doi.org/10.7554/ELIFE.11450>

253. Kaplan, E. S., Cooke, S. F., Komorowski, R. W., Chubykin, A. A., Thomazeau, A., Khibnik, L. A., Gavornik, J. P., & Bear, M. F. (2016). Contrasting roles for parvalbumin-expressing inhibitory neurons in two forms of adult visual cortical plasticity. *eLife*, 1–27. <https://doi.org/10.7554/eLife.11450.001>
254. Karmarkar, U. R., & Dan, Y. (2006). Experience-Dependent Plasticity in Adult Visual Cortex. *Neuron*, 52(4), 577–585. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.001>
255. Karnani, M. M., Agetsuma, M., & Yuste, R. (2014). A blanket of inhibition: functional inferences from dense inhibitory circuit structure. *Current opinion in neurobiology*, 0, 96. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2013.12.015>
256. Kasamatsu, T., & Imamura, K. (2020). Ocular dominance plasticity: Molecular mechanisms revisited. *Journal of Comparative Neurology*, 528(17), 3039–3074. <https://doi.org/10.1002/cne.25001>
257. Kaschube, M. (2014). Neural maps versus salt-and-pepper organization in visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 24(1), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.08.017>
258. Kaschube, M., Schnabel, M., Löwel, S., Coppola, D. M., White, L. E., & Wolf, F. (2010). Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex. *Science*, 330(6007), 1113–1116. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1194869/SUPPL_FILE/KASCHUBE-SOM.REV.PDF
259. Kastner, S., Pinsk, M. A., De Weerd, P., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1999). Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron*, 22(4), 751–761. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80734-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80734-5)
260. Kato, H. K., Gillet, S. N., & Isaacson, J. S. (2015). Flexible Sensory Representations in Auditory Cortex Driven by Behavioral Relevance. *Neuron*, 88(5), 1027–1039. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.024>
261. Kawaguchi, Y., & Kubota, Y. (1996). Physiological and morphological identification of somatostatin- or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 16(8), 2701–2715. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-08-02701.1996>
262. Kawaguchi, Y., & Kubota, Y. (1997). GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cerebral Cortex*, 7(6), 476–486. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/7.6.476>
263. Kecskés, M., Henn-Mike, N., Agócs-Laboda, Á., Szócs, S., Petykó, Z., & Varga, C. (2020). Somatostatin expressing GABAergic interneurons in the medial entorhinal cortex preferentially inhibit layerIII-V pyramidal cells. *Communications Biology* 2020 3:1, 3(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01496-x>
264. Keil, W., Kaschube, M., Schnabel, M., Kisvarday, Z. F., Löwel, S., Coppola, D. M., White, L. E., & Wolf, F. (2012). Response to comment on „universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex”. *Science*, 336(6080). <https://doi.org/10.1126/science.1206416>
265. Kellis, D. M., Kaigler, K. F., Witherspoon, E., Fadel, J. R., & Wilson, M. A. (2020). Cholinergic neurotransmission in the basolateral amygdala during cued fear extinction. *Neurobiology of Stress*, 13, 100279. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2020.100279>
266. Kelsom, C., & Lu, W. (2013). Development and specification of GABAergic cortical interneurons. *Cell & Bioscience* 2013 3:1, 3(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-3-19>
267. Kepecs, A., & Fishell, G. (2014). Interneuron cell types are fit to function. *Nature* 2014 505:7483, 505(7483), 318–326. <https://doi.org/10.1038/nature12983>
268. Kerr, D. S., Huggett, A. M., & Abraham, W. C. (1994). Modulation of hippocampal long-term potentiation and long-term depression by corticosteroid receptor activation. *Psychobiology*, 22(2), 123–133. <https://doi.org/10.3758/BF03327090>
269. Keum, S., Kim, A., Shin, J. J., Kim, J. H., Park, J., & Shin, H. S. (2018). A Missense Variant at the Nrnx3 Locus Enhances Empathy Fear in the Mouse. *Neuron*, 98(3), 588–601.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.041>
270. Khan, A. G., Poort, J., Chadwick, A., Blot, A., Sahani, M., Mrcsic-Flogel, T. D., & Hofer, S. B. (2018). Distinct learning-induced changes in stimulus selectivity and interactions of GABAergic interneuron classes in visual cortex. *Nature Neuroscience*, 21(6), 851–859. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0143-z>

271. Killackey, H. P., & Sherman, S. M. (2003). Corticothalamic Projections from the Rat Primary Somatosensory Cortex. *Journal of Neuroscience*, 23(19), 7381–7384. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-19-07381.2003>
272. Kim, J. J. (2001). Classical Conditioning, Neural Basis of. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 1946–1951. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/03630-5>
273. Kim, S. W., Kim, M., & Shin, H. S. (2021). Affective empathy and prosocial behavior in rodents. *Current Opinion in Neurobiology*, 68, 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.05.002>
274. Kim, T., Chaloner, F. A., Cooke, S. F., Harnett, M. T., & Bear, M. F. (2020). Opposing Somatic and Dendritic Expression of Stimulus-Selective Response Plasticity in Mouse Primary Visual Cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00555>
275. Kiskey, M. A., & Gerstein, G. L. (2001). Daily variation and appetitive conditioning-induced plasticity of auditory cortex receptive fields. *European Journal of Neuroscience*, 13(10), 1993–2003. <https://doi.org/10.1046/J.0953-816X.2001.01568.X>
276. Kluge, C., Stoppel, C., Szinyei, C., Stork, O., & Pape, H. C. (2008). Role of the somatostatin system in contextual fear memory and hippocampal synaptic plasticity. *Learning and Memory*, 15(4), 252–260. <https://doi.org/10.1101/lm.793008>
277. Knight, D. C., Cheng, D. T., Smith, C. N., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2004). Neural Substrates Mediating Human Delay and Trace Fear Conditioning. *Journal of Neuroscience*, 24(1), 218–228. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0433-03.2004>
278. Köhler, W., & Wallach, H. (1944). Figural aftereffects; an investigation of visual processes. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 269–357. <https://psycnet.apa.org/record/1945-01631-001>
279. Kohn, A. (2007). Visual adaptation: Physiology, mechanisms, and functional benefits. *Journal of Neurophysiology*, 97(5), 3155–3164. <https://doi.org/10.1152/JN.00086.2007/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9K0050781800003.JPEG>
280. Koike, H., Demars, M. P., Short, J. A., Nabel, E. M., Akbarian, S., Baxter, M. G., & Morishita, H. (2016). Chemogenetic Inactivation of Dorsal Anterior Cingulate Cortex Neurons Disrupts Attentional Behavior in Mouse. *Neuropsychopharmacology*, 41(4), 1014–1023. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.229>
281. Kondo, S., & Ohki, K. (2016). Laminar differences in the orientation selectivity of geniculate afferents in mouse primary visual cortex. *Nature Neuroscience*, 19(2), 316–319. <https://doi.org/10.1038/nn.4215>
282. Kondo, S., Yoshida, T., & Ohki, K. (2016). Mixed functional microarchitectures for orientation selectivity in the mouse primary visual cortex. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms13210>
283. Konorski, J. (1949). Conditioned Reflexes and Neuron Organization. *Physical Therapy*, 29(5), 237–237. <https://doi.org/10.1093/PTJ/29.5.237>
284. Kossut, M., Hand, P. J., Greenberg, J., & Hand, C. L. (1988). Single vibrissal cortical column in SI cortex of rat and its alterations in neonatal and adult vibrissa-deafferented animals: a quantitative 2DG study. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.60.2.829>, 60(2), 829–852. <https://doi.org/10.1152/JN.1988.60.2.829>
285. Kotchoubey, B., & Pavlov, Y. G. (2017). Name conditioning in event-related brain potentials. *Neurobiology of Learning and Memory*, 145, 129–134. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2017.09.009>
286. Kozloski, J., Hamzei-Sichani, F., & Yuste, R. (2001). Stereotyped position of local synaptic targets in neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 293(5531), 868–872. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.293.5531.868>
287. Kreile, A. K., Bonhoeffer, T., & Hübener, M. (2011). Altered visual experience induces instructive changes of orientation preference in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 31(39), 13911–13920. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2143-11.2011>
288. Krishnan, K., Wang, B. S., Lu, J., Wang, L., Maffei, A., Cang, J., & Huang, Z. J. (2015). MeCP2 regulates the timing of critical period plasticity that shapes functional connectivity in primary visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(34), E4782–E4791. https://doi.org/10.1073/PNAS.1506499112/SUPPL_FILE/PNAS.201506499SI.PDF

289. Kubota, Y. (2014). Untangling GABAergic wiring in the cortical microcircuit. *Current opinion in neurobiology*, 26, 7–14. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2013.10.003>
290. Kubota, Y., Kondo, S., Nomura, M., Hatada, S., Yamaguchi, N., Mohamed, A. A., Karube, F., Lübke, J., & Kawaguchi, Y. (2015). Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. *eLife*, 4(July 2015). <https://doi.org/10.7554/eLife.07919>
291. Kubota, Y., Shigematsu, N., Karube, F., Sekigawa, A., Kato, S., Yamaguchi, N., Hirai, Y., Morishima, M., & Kawaguchi, Y. (2011). Selective coexpression of multiple chemical markers defines discrete populations of neocortical GABAergic neurons. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 21(8), 1803–1817. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHQ252>
292. Kudoh, M., & Shibuki, K. (1994). Long-term potentiation in the auditory cortex of adult rats. *Neuroscience letters*, 171(1–2), 21–23. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90594-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90594-0)
293. Kuffler, S. W. (1953). Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of neurophysiology*, 16(1), 37–68. <https://doi.org/10.1152/JN.1953.16.1.37>
294. Kuhlman, S. J., Olivas, N. D., Tring, E., Ikrar, T., Xu, X., & Trachtenberg, J. T. (2013). A disinhibitory microcircuit initiates critical-period plasticity in the visual cortex. *Nature* 2013 501:7468, 501(7468), 543–546. <https://doi.org/10.1038/nature12485>
295. Kuhlman, S. J., Tring, E., & Trachtenberg, J. T. (2011). Fast-spiking interneurons have an initial orientation bias that is lost with vision. *Nature Neuroscience* 2011 14:9, 14(9), 1121–1123. <https://doi.org/10.1038/nn.2890>
296. Kvitsiani, D., Ranade, S., Hangya, B., Taniguchi, H., Huang, J. Z., & Kepecs, A. (2013). Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex. *Nature*, 498(7454), 363. <https://doi.org/10.1038/NATURE12176>
297. Laberge, D., & Kasevich, R. S. (2017). Neuroelectric Tuning of Cortical Oscillations by Apical Dendrites in Loop Circuits. *Frontiers in systems neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNSYS.2017.00037>
298. Lakunina, A. A., Nardoci, M. B., Ahmadian, Y., & Jaramillo, S. (2020). Somatostatin-expressing interneurons in the auditory cortex mediate sustained suppression by spectral surround. *Journal of Neuroscience*, 40(18), 3564–3575. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1735-19.2020>
299. Lazar, A., Lewis, C., Fries, P., Singer, W., & Nikolic, D. (2021). Visual exposure enhances stimulus encoding and persistence in primary cortex. *PNAS*, 118(43), 1–11. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105276118/-/DCSupplemental>
300. Le Moine, C., & Gaspar, P. (1998). Subpopulations of cortical GABAergic interneurons differ by their expression of D1 and D2 dopamine receptor subtypes. *Brain research. Molecular brain research*, 58(1–2), 231–236. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00118-1](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00118-1)
301. Leamey, C. A., Glendining, K. A., Kreiman, G., Kang, N. D., Wang, K. H., Fassler, R., Sawatari, A., Tonegawa, S., & Sur, M. (2008). Differential gene expression between sensory neocortical areas: potential roles for Ten_m3 and Bcl6 in patterning visual and somatosensory pathways. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(1), 53–66. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHM031>
302. LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., & Reis, D. J. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience*, 8(7), 2517–2529. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-07-02517.1988>
303. Lee, A. J., Wang, G., Jiang, X., Johnson, S. M., Hoang, E. T., Lanté, F., Stornetta, R. L., Beenhakker, M. P., Shen, Y., & Julius Zhu, J. (2015). Canonical Organization of Layer 1 Neuron-Led Cortical Inhibitory and Disinhibitory Interneuronal Circuits. *Cerebral Cortex*, 25(8), 2114–2126. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHU020>
304. Lee, D., Kim, J., & Baccus, S. A. (2024). Classification and analysis of retinal interneurons by computational structure under natural scenes. *bioRxiv*, 2024.03.18.585364. <https://doi.org/10.1101/2024.03.18.585364>
305. Lee, J. O., Bariselli, S., Sitzia, G., & Lovinger, D. M. (2023). Motor cortex somatostatin interneurons adaptively shape the structure of motor sequences. *bioRxiv*, 2023.11.28.569050. <https://doi.org/10.1101/2023.11.28.569050>

306. Lee, S. H., & Dan, Y. (2012). Neuromodulation of brain states. *Neuron*, 76(1), 209–222. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.09.012>
307. Lee, S. H., Hjerling-Leffler, J., Zaghera, E., Fishell, G., & Rudy, B. (2010). The Largest Group of Superficial Neocortical GABAergic Interneurons Expresses Ionotropic Serotonin Receptors. *Journal of Neuroscience*, 30(50), 16796–16808. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1869-10.2010>
308. Letzkus, J. J., Kampa, B. M., & Stuart, G. J. (2006). Learning Rules for Spike Timing-Dependent Plasticity Depend on Dendritic Synapse Location. *The Journal of Neuroscience*, 26(41), 10420. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2650-06.2006>
309. Letzkus, J. J., Wolff, S. B. E., Meyer, E. M. M., Tovote, P., Courtin, J., Herry, C., & Lüthi, A. (2011). A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. *Nature*, 480(7377), 331–335. <https://doi.org/10.1038/NATURE10674>
310. Levitt, P. (2005). Disruption of interneuron development. *Epilepsia*, 46(SUPPL. 7), 22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00305.x>
311. Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 2005 6:4, 6(4), 312–324. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
312. Li, B., Peterson, M. R., & Freeman, R. D. (2003). Oblique effect: A neural basis in the visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 90(1), 204–217. <https://doi.org/10.1152/jn.00954.2002>
313. Li, Y., Li, L., Wu, J., Zhu, Z., Feng, X., Qin, L., Zhu, Y., Sun, L., Liu, Y., Qiu, Z., Duan, S., & Yu, Y. Q. (2020). Activation of astrocytes in hippocampus decreases fear memory through adenosine A1 receptors. *eLife*, 9, 1–25. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.57155>
314. Liang, F., Xiong, X. R., Zhang, L. I., Tao, H. W., Zingg, B., & Ji, X.-Y. (2015). Sensory Cortical Control of a Visually Induced Arrest Behavior via Corticotectal Projections Article Sensory Cortical Control of a Visually Induced Arrest Behavior via Corticotectal Projections. *Neuron*, 86, 755–767. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.048>
315. Lien, A. D., & Scanziani, M. (2013). Tuned thalamic excitation is amplified by visual cortical circuits. *Nature Neuroscience*, 16(9), 1315–1323. <https://doi.org/10.1038/nn.3488>
316. Liguz-Leczna, M., Dobrzanski, G., & Kossut, M. (2022). Somatostatin and Somatostatin-Containing Interneurons—From Plasticity to Pathology. *Biomolecules*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/biom12020312>
317. Liguz-Leczna, M., Urban-Ciecko, J., & Kossut, M. (2016). Somatostatin and somatostatin-containing neurons in shaping neuronal activity and plasticity. *Frontiers in Neural Circuits*, 10(JUNE), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00048>
318. Littleford, R. A., & Gysin, H. M. (1944). Observations on superfetation in mice. *The Anatomical Record*, 89(4), 507–513. <https://doi.org/10.1002/ar.1090890409>
319. Liu, B. H., Li, P., Li, Y. T., Sun, Y. J., Yanagawa, Y., Obata, K., Zhang, L. I., & Tao, H. W. (2009). Visual Receptive Field Structure of Cortical Inhibitory Neurons Revealed by Two-Photon Imaging Guided Recording. *Journal of Neuroscience*, 29(34), 10520–10532. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1915-09.2009>
320. Liu, C. H., Heynen, A. J., Shuler, M. G. H., & Bear, M. F. (2008). Cannabinoid Receptor Blockade Reveals Parallel Plasticity Mechanisms in Different Layers of Mouse Visual Cortex. *Neuron*, 58(3), 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.02.020>
321. Liu, J., Wei, W., Kuang, H., Zhao, F., & Tsien, J. Z. (2013). Changes in Heart Rate Variability Are Associated with Expression of Short-Term and Long-Term Contextual and Cued Fear Memories. *PLoS ONE*, 8(5), 63590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063590>
322. Livingstone, M. S., & Hubel, D. H. (1984). Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 4(1), 309–356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-01-00309.1984>
323. Lohani, S., Moberly, A. H., Benisty, H., Landa, B., Jing, M., Li, Y., Higley, M. J., & Cardin, J. A. (2022). Spatiotemporally heterogeneous coordination of cholinergic and neocortical activity. *Nature Neuroscience*, 25(12), 1706–1713. <https://doi.org/10.1038/S41593-022-01202-6>

324. Long, M., Jiang, W., Liu, D., & Yao, H. (2015). Contrast-dependent orientation discrimination in the mouse. *Scientific Reports* 2015 5:1, 5(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep15830>
325. Lovett-Barron, M., Kaifosh, P., Kheirbek, M. A., Danielson, N., Zaremba, J. D., Reardon, T. R., Turi, G. F., Hen, R., Zemelman, B. V., & Losonczy, A. (2014). Dendritic Inhibition in the Hippocampus Supports Fear Learning. *Science*, 343(6173), 857–863. <https://doi.org/10.1126/science.1247485>
326. Lu, W., Chen, S., Chen, X., Hu, J., Xuan, A., & Ding, S. L. (2020). Localization of area prostriata and its connections with primary visual cortex in rodent. *Journal of Comparative Neurology*, 528(3), 389–406. <https://doi.org/10.1002/CNE.24760>
327. Lund, J. S., Angelucci, A., & Bressloff, C. P. (2003). Anatomical Substrates for Functional Columns in Macaque Monkey Primary Visual Cortex. *Cerebral Cortex*, 13(1), 15–24. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/13.1.15>
328. Lussiez, R., Chanauria, N., Ouelhazi, A., & Molotchnikoff, S. (2021). Effects of visual adaptation on orientation selectivity in cat secondary visual cortex. *European Journal of Neuroscience*, 53(2), 588–600. <https://doi.org/10.1111/EJN.14967>
329. Ma, Y., Hu, H., Berrebi, A. S., Mathers, P. H., & Agmon, A. (2006). Distinct subtypes of somatostatin-containing neocortical interneurons revealed in transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 26(19), 5069–5082. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0661-06.2006>
330. MacLaren, D. A. A., Browne, R. W., Shaw, J. K., Radhakrishnan, S. K., Khare, P., España, R. A., & Clark, S. D. (2016). Clozapine N-oxide administration produces behavioral effects in long-evans rats: Implications for designing DREADD experiments. *eNeuro*, 3(5), 219–235. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0219-16.2016>
331. Maffei, A., Nataraj, K., Nelson, S. B., & Turrigiano, G. G. (2006). Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature*, 443(7107), 81–84. <https://doi.org/10.1038/NATURE05079>
332. Mahler, S. V., & Aston-Jones, G. (2018). CNO Evil? Considerations for the Use of DREADDs in Behavioral Neuroscience. *Neuropsychopharmacology* 2018 43:5, 43(5), 934–936. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.299>
333. Mahler, S. V., Vazey, E. M., Beckley, J. T., Keistler, C. R., Mcglinchey, E. M., Kaufling, J., Wilson, S. P., Deisseroth, K., Woodward, J. J., & Aston-Jones, G. (2014). Designer Receptors Show Role for Ventral Pallidum Input to Ventral Tegmental Area in Cocaine Seeking. *Nature neuroscience*, 17(4), 577. <https://doi.org/10.1038/NN.3664>
334. Makino, H., & Komiyama, T. (2015). Learning enhances the relative impact of top-down processing in the visual cortex. *Nature Neuroscience*, 18(8), 1116–1122. <https://doi.org/10.1038/nn.4061>
335. Mangini, N. J., & Pearlman, A. L. (1980). Laminar distribution of receptive field properties in the primary visual cortex of the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, 193(1), 203–222. <https://doi.org/10.1002/cne.901930114>
336. Manvich, D. F., Webster, K. A., Foster, S. L., Farrell, M. S., Ritchie, J. C., Porter, J. H., & Weinshenker, D. (2018). The DREADD agonist clozapine N-oxide (CNO) is reverse-metabolized to clozapine and produces clozapine-like interoceptive stimulus effects in rats and mice. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22116-z>
337. Marchant, E. G., & Morin, L. P. (1999). The Hamster Circadian Rhythm System Includes Nuclei of the Subcortical Visual Shell. *Journal of Neuroscience*, 19(23), 10482–10493. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-23-10482.1999>
338. Markov, N. T., Vezoli, J., Chameau, P., Falchier, A., Quilodran, R., Huissoud, C., Lamy, C., Misery, P., Giroud, P., Ullman, S., Barone, P., Dehay, C., Knoblauch, K., & Kennedy, H. (2014). Anatomy of hierarchy: Feedforward and feedback pathways in macaque visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 522(1), 225–259. <https://doi.org/10.1002/cne.23458>
339. Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., & Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(10), 793–807. <https://doi.org/10.1038/NRN1519>

340. Marzoll, A., Shibata, K., Toyozumi, T., Chavva, I., & Watanabe, T. (2022). Decrease in signal-related activity by visual training and repetitive visual stimulation. *iScience*, 25(12), 105492. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2022.105492>
341. Maschke, M., Schugens, M., Kindsvater, K., Drepper, J., Kolb, F. P., Diener, H. C., Daum, I., & Timmann, D. (2002). Fear conditioned changes of heart rate in patients with medial cerebellar lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72(1), 116–118. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.116>
342. Matsui, T., & Ohki, K. (2013). Target dependence of orientation and direction selectivity of corticocortical projection neurons in the mouse V1. *Frontiers in Neural Circuits*, 7(SEP), 143. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00143>
343. Mazade, R., & Alonso, J. M. (2017). Thalamocortical processing in vision. *Visual neuroscience*, 34, E007. <https://doi.org/10.1017/S0952523817000049>
344. Mazza, F., Valiante, T. A., Griffiths, J. D., & Hay, E. (2021). EEG biomarkers of reduced inhibition in human cortical microcircuits in depression. *bioRxiv*, 2021.07.18.452836. <https://doi.org/10.1101/2021.07.18.452836>
345. McGarry, L. M., Packer, A. M., Fino, E., Nikolenko, V., Sippy, T., & Yuste, R. (2010). Quantitative classification of somatostatin-positive neocortical interneurons identifies three interneuron subtypes. *Frontiers in neural circuits*, 4. <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2010.00012>
346. Medini, P. (2014). Experience-dependent plasticity of visual cortical microcircuits. *Neuroscience*, 278(September), 367–384. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.022>
347. Mednick, S. C., Drummond, S. P. A., Arman, A. C., & Boynton, G. M. (2008). Perceptual Deterioration is Reflected in the Neural Response: Fmri Study of Nappers and Non-Nappers. <http://dx.doi.org/10.1068/p5998>, 37(7), 1086–1097. <https://doi.org/10.1068/P5998>
348. Meltzer, H. Y., Lee, M. A., & Ranjan, R. (1994). Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90, 95–101. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.1994.TB05897.X>
349. Méndez-Bértolo, C., Moratti, S., Toledano, R., Lopez-Sosa, F., Martínez-Alvarez, R., Mah, Y. H., Vuilleumier, P., Gil-Nagel, A., & Strange, B. A. (2016). A fast pathway for fear in human amygdala. *Nature Neuroscience*, 19(8), 1041–1049. <https://doi.org/10.1038/nn.4324>
350. Meng, Y., Tanaka, S., & Poon, C. S. (2012). Comment on „universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex”. *Science*, 336(6080). <https://doi.org/10.1126/science.1205737>
351. Metherate, R. (2004). Nicotinic Acetylcholine Receptors in Sensory Cortex. *Learning & Memory*, 11(1), 50–59. <https://doi.org/10.1101/LM.69904>
352. Métin, C., Godement, P., & Imbert, M. (1988). The primary visual cortex in the mouse: Receptive field properties and functional organization. *Experimental Brain Research*, 69(3), 594–612. <https://doi.org/10.1007/BF00247312>
353. Mihaljević, B., Larrañaga, P., Benavides-Piccione, R., Hill, S., DeFelipe, J., & Bielza, C. (2018). Towards a supervised classification of neocortical interneuron morphologies. *BMC Bioinformatics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12859-018-2470-1>
354. Millman, D. J., Ocker, G. K., Caldejon, S., Kato, I., Larkin, J. D., Lee, E. K., Luviano, J., Nayan, C., Nguyen, T. V., North, K., Seid, S., White, C., Lecoq, J., Reid, C., Buice, M. A., & de Vries, S. E. J. (2020). VIP interneurons in mouse primary visual cortex selectively enhance responses to weak but specific stimuli. *eLife*, 9, 1–22. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.55130>
355. Miyoshi, G., Butt, S. J. B., Takebayashi, H., & Fishell, G. (2007). Physiologically distinct temporal cohorts of cortical interneurons arise from telencephalic Olig2-expressing precursors. *Journal of Neuroscience*, 27(29), 7786–7798. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1807-07.2007>
356. Mizuno, H., Hirano, T., & Tagawa, Y. (2007). Evidence for Activity-Dependent Cortical Wiring: Formation of Interhemispheric Connections in Neonatal Mouse Visual Cortex Requires Projection Neuron Activity. *Journal of Neuroscience*, 27(25), 6760–6770. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1215-07.2007>

357. Montgomery, D. P., Hayden, D. J., Chaloner, F. A., Cooke, S. F., & Bear, M. F. (2022). Stimulus-Selective Response Plasticity in Primary Visual Cortex: Progress and Puzzles. *W Frontiers in Neural Circuits* (T. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.815554>
358. Moore, R. Y., Patrick Card, J., & Neuroscience RYM, B. (1994). Intergeniculate Leaflet: An Anatomically and Functionally Distinct Subdivision of the Lateral Geniculate Complex. *The Journal Of Comparative Neurology* (T. 344).
359. Morimoto, M. M., Uchishiba, E., & Saleem, A. B. (2021). Organization of feedback projections to mouse primary visual cortex. *iScience*, 24(5), 102450. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102450>
360. Morin, L. P., & Blanchard, J. H. (1999). Forebrain connections of the hamster intergeniculate leaflet: Comparison with those of ventral lateral geniculate nucleus and retina.
361. Morone, K. A., Neimat, J. S., Roe, A. W., & Friedman, R. M. (2017). Review of functional and clinical relevance of intrinsic signal optical imaging in human brain mapping. *Neurophotonics*, 4(3), 031220. <https://doi.org/10.1117/1.nph.4.3.031220>
362. Morsy, M. A., Gu, M. C., Motzel, S., Zhao, J., Lin, J., Su, Q., Allen, H., Franlin, L., Parks, R. J., Graham, F. L., Kochanek, S., Bett, A. J., & Caskey, C. T. (1998). An adenoviral vector deleted for all viral coding sequences results in enhanced safety and extended expression of a leptin transgene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(14), 7866–7871. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.7866>
363. Muñoz, W., & Rudy, B. (2014). Spatiotemporal specificity in cholinergic control of neocortical function. *Current Opinion in Neurobiology*, 26, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.02.015>
364. Muñoz, W., Tremblay, R., Levenstein, D., & Rudy, B. (2017). Layer-specific modulation of neocortical dendritic inhibition during active wakefulness. *Science (New York, N.Y.)*, 355(6328), 954–959. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAG2599>
365. Muñoz-Manchado, A. B., Bengtsson Gonzales, C., Zeisel, A., Munguba, H., Bekkouche, B., Skene, N. G., Lönnerberg, P., Ryge, J., Harris, K. D., Linnarsson, S., & Hjerling-Leffler, J. (2018). Diversity of Interneurons in the Dorsal Striatum Revealed by Single-Cell RNA Sequencing and PatchSeq. *Cell Reports*, 24(8), 2179–2190.e7. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2018.07.053>
366. Murakami, T., Matsui, T., & Ohki, K. (2017). Functional segregation and development of mouse higher visual areas. *Journal of Neuroscience*, 37(39), 9424–9437. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0731-17.2017>
367. Murayama, M., Pérez-Garci, E., Nevian, T., Bock, T., Senn, W., & Larkum, M. E. (2009). Dendritic encoding of sensory stimuli controlled by deep cortical interneurons. *Nature* 2009 457:7233, 457(7233), 1137–1141. <https://doi.org/10.1038/nature07663>
368. Nail-Boucherie, K., Dourmap, N., Jaffard, R., & Costentin, J. (2000). Contextual fear conditioning is associated with an increase of acetylcholine release in the hippocampus of rat. *Cognitive Brain Research*, 9(2), 193–197. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(99\)00058-0](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(99)00058-0)
369. Nair, S. G., Smirnov, D., & Neumaier, J. F. (2015). DREADD'ed addiction: Using designer receptors to delineate neural circuits underlying drug-seeking behaviors. *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs*, 129–145. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2944-3_8
370. Naka, A., & Adesnik, H. (2016). Inhibitory circuits in cortical layer 5. *Frontiers in Neural Circuits*, 10(MAY), 35. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00035>
371. Naka, A., Veit, J., Shababo, B., Chance, R. K., Risso, D., Stafford, D., Snyder, B., Egladyous, A., Chu, D., Sridharan, S., Mossing, D. P., Paninski, L., Ngai, J., & Adesnik, H. (2019). Complementary networks of cortical somatostatin interneurons enforce layer specific control. *eLife*, 8, 1–36. <https://doi.org/10.7554/eLife.43696>
372. Nakajima, K. I., Cui, Z., Li, C., Meister, J., Cui, Y., Fu, O., Smith, A. S., Jain, S., Lowell, B. B., Krashes, M. J., & Wess, J. (2016). Gs-coupled GPCR signalling in AgRP neurons triggers sustained increase in food intake. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms10268>
373. Niell, C. M., & Stryker, M. P. (2008). Highly selective receptive fields in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(30), 7520–7536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0623-08.2008>

374. Niell, C. M., & Stryker, M. P. (2010). Modulation of Visual Responses by Behavioral State in Mouse Visual Cortex. *Neuron*, 65, 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.033>
375. Nigro, M. J., Hashikawa-Yamasaki, Y., & Rudy, B. (2018). Diversity and Connectivity of Layer 5 Somatostatin-Expressing Interneurons in the Mouse Barrel Cortex. *Journal of Neuroscience*, 38(7), 1622–1633. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2415-17.2017>
376. Ohki, K., Chung, S., Ch'ng, Y. H., Kara, P., & Reid, R. C. (2005). Functional imaging with cellular resolution reveals precise microarchitecture in visual cortex. *Nature*, 433(7026), 597–603. <https://doi.org/10.1038/nature03274>
377. Ohki, K., & Reid, R. C. (2007). Specificity and randomness in the visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(4), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.07.007>
378. Oliva, A. A., Jiang, M., Lam, T., Smith, K. L., & Swann, J. W. (2000). Novel hippocampal interneuronal subtypes identified using transgenic mice that express green fluorescent protein in GABAergic interneurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(9), 3354–3368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-09-03354.2000>
379. Olsen, S. R., Bortone, D. S., Adesnik, H., & Scanziani, M. (2012). Gain control by layer six in cortical circuits of vision. *Nature* 2012 483:7387, 483(7387), 47–52. <https://doi.org/10.1038/nature10835>
380. Pakan, J. M. P., Lowe, S. C., Dylida, E., Keemink, S. W., Currie, S. P., Coutts, C. A., & Rochefort, N. L. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. *eLife*, 5(AUGUST), 1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.14985>
381. Palagina, G., Meyer, J. F., & Smirnakis, S. M. (2017). Complex visual motion representation in mouse area V1. *Journal of Neuroscience*, 37(1), 164–183. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0997-16.2017>
382. Palmer, J. H. C., & Gong, P. (2014). Associative learning of classical conditioning as an emergent property of spatially extended spiking neural circuits with synaptic plasticity. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8(JUL), 99575. <https://doi.org/10.3389/FNCOM.2014.00079/BIBTEX>
383. Palmer, L., Murayama, M., & Larkum, M. (2012). Inhibitory regulation of dendritic activity in vivo. *Frontiers in Neural Circuits*, 6(MAY2012), 1–10. <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2012.00026/BIBTEX>
384. Pandey, A., Hardingham, N., & Fox, K. (2022). Differentiation of Hebbian and homeostatic plasticity mechanisms within layer 5 visual cortex neurons. *Cell Reports*, 39(9), 110892. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110892>
385. Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S. S., Ward, R. D., Balsam, P. D., & Kellendonk, C. (2015). Mediodorsal Thalamus Hypofunction Impairs Flexible Goal-Directed Behavior. *Biological psychiatry*, 77(5), 445. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2014.03.020>
386. Passaglia, C. L., Troy, J. B., Rüttiger, L., & Lee, B. B. (2002). Orientation sensitivity of ganglion cells in primate retina. *Vision Research*, 42, 683–694. www.elsevier.com/locate/visres
387. Passetti, F., Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2002). The frontal cortex of the rat and visual attentional performance: dissociable functions of distinct medial prefrontal subregions. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 12(12), 1254–1268. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/12.12.1254>
388. Patel, A. B., De Graaf, R. A., Mason, G. F., Rothman, D. L., Shulman, R. G., & Behar, K. L. (2005). The contribution of GABA to glutamate/glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(15), 5588–5593. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501703102>
389. Patterson, C. A., Wissig, S. C., & Kohn, A. (2013). Distinct Effects of Brief and Prolonged Adaptation on Orientation Tuning in Primary Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(2), 532–543. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3345-12.2013>
390. Permyakov, E. A., & Uversky, V. N. (2022). What Is Parvalbumin for? *Biomolecules*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/BIOM12050656>
391. Perry, V. H., & Cowey, A. (1984). Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience*, 12(4), 1125–1137. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90007-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90007-1)

392. Perry, V. H., Oehler, R., & Cowey, A. (1984). Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*, *12*(4), 1101–1123. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90006-X)
393. Pfeffer, C. K., Xue, M., He, M., Huang, Z. J., & Scanziani, M. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: The logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nature Neuroscience*, *16*(8), 1068–1076. <https://doi.org/10.1038/nn.3446>
394. Philips, R. T., Sur, M., & Chakravarthy, V. S. (2017). The influence of astrocytes on the width of orientation hypercolumns in visual cortex: A computational perspective. *PLoS Computational Biology*, *13*(10), e1005785. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005785>
395. Phillips, E. A. K., & Hasenstaub, A. R. (2016). Asymmetric effects of activating and inactivating cortical interneurons. *eLife*, *5*(OCTOBER2016). <https://doi.org/10.7554/ELIFE.18383>
396. Phillis, J. W., & Kirkpatrick, J. R. (1980). The actions of motilin, luteinizing hormone releasing hormone, cholecystokinin, somatostatin, vasoactive intestinal peptide, and other peptides on rat cerebral cortical neurons. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *58*(6), 612–623. <https://doi.org/10.1139/Y80-102>
397. Pielecka-Fortuna, J., Kalogeraki, E., Fortuna, M. G., & Löwel, S. (2015). Optimal level activity of matrix metalloproteinases is critical for adult visual plasticity in the healthy and stroke-affected brain. *eLife*, *4*(11290), 1–20. <https://doi.org/10.7554/eLife.11290>
398. Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nature reviews. Molecular cell biology*, *3*(9), 639–650. <https://doi.org/10.1038/NRM908>
399. Pinto, L., & Dan, Y. (2015). Cell-Type-Specific Activity in Prefrontal Cortex during Goal-Directed Behavior. *Neuron*, *87*(2), 437–450. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.021>
400. Piscopo, D. M., El-Danaf, R. N., Huberman, A. D., & Niell, C. M. (2013). Diverse visual features encoded in mouse lateral geniculate nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *33*(11), 4642–4656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5187-12.2013>
401. Pizzorusso, T., Medini, P., Berardi, N., Chierzi, S., Fawcett, J. W., & Maffei, L. (2002). Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science*, *298*(5596), 1248–1251. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1072699/SUPPL_FILE/PIZZORUSSO.SOM.PDF
402. Polack, P. O., & Contreras, D. (2012). Long-Range Parallel Processing and Local Recurrent Activity in the Visual Cortex of the Mouse. *Journal of Neuroscience*, *32*(32), 11120–11131. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6304-11.2012>
403. Polley, D. B., Steinberg, E. E., & Merzenich, M. M. (2006). Perceptual learning directs auditory cortical map reorganization through top-down influences. *Journal of Neuroscience*, *26*(18), 4970–4982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3771-05.2006>
404. Posluszny, A., Liguz-Leczna, M., Turzynska, D., Zakrzewska, R., Bielecki, M., & Kossut, M. (2015). Learning-dependent plasticity of the barrel cortex is impaired by restricting GABA-ergic transmission. *PLoS ONE*, *10*(12), e0144415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144415>
405. Posluszny, A., Wierzbicka, A., Zakrzewska, R., Waleszczyk, W. J., & Kossut, M. (2022). Conditioning-induced changes in sensory cortical maps detected in mice by intrinsic signal optical imaging. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *82*(4), 489–500. <https://doi.org/10.55782/ANE-2022-047>
406. Pouille, F., Marin-Burgin, A., Adesnik, H., Atallah, B. V., & Scanziani, M. (2009). Input normalization by global feedforward inhibition expands cortical dynamic range. *Nature neuroscience*, *12*(12), 1577–1585. <https://doi.org/10.1038/NN.2441>
407. Povysheva, N. V., Zaitsev, A. V., Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2013). Electrophysiological heterogeneity of fast-spiking interneurons: chandelier versus basket cells. *PloS one*, *8*(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0070553>
408. Prönnke, A., Scheuer, B., Wagener, R. J., Möck, M., Witte, M., & Staiger, J. F. (2015). Characterizing VIP Neurons in the Barrel Cortex of VIPcre/tdTomato Mice Reveals Layer-Specific Differences. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *25*(12), 4854–4868. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHV202>

409. Ptito, M., Kupers, R., Lomber, S., & Pietrini, P. (2012). Sensory Deprivation and Brain Plasticity. *Neural Plasticity*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/810370>
410. Quinn, J. J., Oommen, S. S., Morrison, G. E., & Fanselow, M. S. (2002). Post-training excitotoxic lesions of the dorsal hippocampus attenuate forward trace, backward trace, and delay fear conditioning in a temporally specific manner. *Hippocampus*, 12(4), 495–504. <https://doi.org/10.1002/hipo.10029>
411. Raciborska, I., Dzwiniel, P., Kordecka, K., Poślusznny, A., Waleszczyk, W. J., & Wróbel, A. (2024). Optical imaging of the intrinsic signal as a tool to characterize orientation sensitivity in the primary visual cortex of the young mouse. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 84, 26–50. <https://doi.org/10.55782/ane-2024-XXX>
412. Raiguel, S., Vogels, R., Mysore, S. G., & Orban, G. A. (2006). Learning to See the Difference Specifically Alters the Most Informative V4 Neurons. *Journal of Neuroscience*, 26(24), 6589–6602. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0457-06.2006>
413. Ranson, A., Cheetham, C. E. J., Fox, K., & Sengpiel, F. (2012). Homeostatic plasticity mechanisms are required for juvenile, but not adult, ocular dominance plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(4), 1311–1316. https://doi.org/10.1073/PNAS.1112204109/SUPPL_FILE/PNAS.201112204SI.PDF
414. Raper, J., Morrison, R. D., Daniels, J. S., Howell, L., Bachevalier, J., Wichmann, T., & Galvan, A. (2017). Metabolism and Distribution of Clozapine-N-oxide: Implications for Nonhuman Primate Chemogenetics. *ACS chemical neuroscience*, 8(7), 1570–1576. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.7B00079>
415. Recanzone, G. H., Schreiner, C. E., & Merzenich, M. M. (1993). Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *Journal of Neuroscience*, 13(1), 87–103. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-01-00087.1993>
416. Rector, D. M., Carter, K. M., Volegov, P. L., & George, J. S. (2005). Spatio-temporal mapping of rat whisker barrels with fast scattered light signals. *NeuroImage*, 26(2), 619–627. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.030>
417. Rector, D. M., Rogers, R. F., & George, J. S. (1999). A focusing image probe for assessing neural activity in vivo. *Journal of Neuroscience Methods*, 91(1–2), 135–145. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(99\)00088-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(99)00088-6)
418. Rector, D. M., Rogers, R. F., Schwaber, J. S., Harper, R. M., & George, J. S. (2001). Scattered-light imaging in vivo tracks fast and slow processes of neurophysiological activation. *NeuroImage*, 14(5), 977–994. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0897>
419. Reid, R. C. (2012). From Functional Architecture to Functional Connectomics. *Neuron*, 75(2), 209–217. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.06.031>
420. Restani, L., Cerri, C., Pietrasanta, M., Gianfranceschi, L., Maffei, L., & Caleo, M. (2009). Functional masking of deprived eye responses by callosal input during ocular dominance plasticity. *Neuron*, 64(5), 707–718. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2009.10.019>
421. Reyes, A., Lujan, R., Rozov, A., Burnashev, N., Somogyi, P., & Sakmann, B. (1998). Target-cell-specific facilitation and depression in neocortical circuits. *Nature Neuroscience* 1998 1:4, 1(4), 279–285. <https://doi.org/10.1038/1092>
422. Ribeiro, E. A., Salery, M., Scarpa, J. R., Calipari, E. S., Hamilton, P. J., Ku, S. M., Kronman, H., Purushothaman, I., Juarez, B., Heshmati, M., Doyle, M., Lardner, C., Burek, D., Strat, A., Pirpinias, S., Mouzon, E., Han, M. H., Neve, R. L., Bagot, R. C., ... Nestler, E. J. (2018). Transcriptional and physiological adaptations in nucleus accumbens somatostatin interneurons that regulate behavioral responses to cocaine. *Nature Communications*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05657-9>
423. Ribic, A. (2020). Stability in the Face of Change: Lifelong Experience-Dependent Plasticity in the Sensory Cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 520321. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2020.00076/BIBTEX>

424. Rikhye, R. V, Yildirim, M., Hu, M., Breton-Provencher, V., & Sur, M. (2021). Systems/Circuits Reliable Sensory Processing in Mouse Visual Cortex through Cooperative Interactions between Somatostatin and Parvalbumin Interneurons. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3176-20.2021>
425. Ringach, D. L., Mineault, P. J., Tring, E., Olivas, N. D., Garcia-Junco-Clemente, P., & Trachtenberg, J. T. (2016). Spatial clustering of tuning in mouse primary visual cortex. *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms12270>
426. Ringach, D. L., Mineault, P. J., Tring, E., Olivas, N. D., Garcia-Junco-Clemente, P., & Trachtenberg, J. T. (2016). Spatial clustering of tuning in mouse primary visual cortex. *Nature Communications*, 7, 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms12270>
427. Rioult-Pedotti, M. S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 290(5491), 533–536. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.290.5491.533>
428. Rittenhouse, C. D., & Majewska, A. K. (2009). Synaptic mechanisms of activity-dependent remodeling in visual cortex during monocular deprivation. *Journal of Experimental Neuroscience*, 2009(2), 23–41. https://doi.org/10.4137/JEN.S2559/ASSET/IMAGES/LARGE/10.4137_JEN.S2559-FIG4.JPEG
429. Rivlin-Etzion, M., Zhou, K., Wei, W., Elstrott, J., Nguyen, P. L., Barres, B. A., Huberman, A. D., & Feller, M. B. (2011). Transgenic Mice Reveal Unexpected Diversity of On-Off Direction-Selective Retinal Ganglion Cell Subtypes and Brain Structures Involved in Motion Processing. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8760–8769. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0564-11.2011>
430. Roelofs, K. (2017). Freeze for action: Neurobiological mechanisms in animal and human freezing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (T. 372, Numer 1718). Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0206>
431. Roelofs, K., & Dayan, P. (2022). Freezing revisited: coordinated autonomic and central optimization of threat coping. *Nature Reviews Neuroscience*, 23(9), 568–580. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00608-2>
432. Rossi, L. F., Harris, K. D., & Carandini, M. (2020). Spatial connectivity matches direction selectivity in visual cortex. *Nature* 2020 588:7839, 588(7839), 648–652. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2894-4>
433. Roth, B. L. (2016). DREADDs for Neuroscientists. *Neuron*, 89(4), 683–694. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2016.01.040>
434. Roth, M. M., Helmchen, F., & Kampa, B. M. (2012). Distinct functional properties of primary and posteromedial visual area of mouse neocortex. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9716–9726. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0110-12.2012>
435. Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2(5), 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x>
436. Rubenstein, J. L. R., Rakic, P., & Tager-Flusberg, H. (2020). *Neural circuit and cognitive development : comprehensive developmental neuroscience*. <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780128144114/neural-circuit-and-cognitive-development>
437. Rudy, B., Fishell, G., Lee, S. H., & Hjerling-Leffler, J. (2011). Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Developmental Neurobiology*, 71(1), 45–61. <https://doi.org/10.1002/dneu.20853>
438. Runyan, C. A., Schummers, J., Van Wart, A., Kuhlman, S. J., Wilson, N. R., Huang, Z. J., & Sur, M. (2010). Response features of parvalbumin-expressing interneurons suggest precise roles for subtypes of inhibition in visual cortex. *Neuron*, 67(5), 847–857. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2010.08.006>
439. Sachidhanandam, S., Sreenivasan, V., Kyriakatos, A., Kremer, Y., & Petersen, C. C. H. (2013). Membrane potential correlates of sensory perception in mouse barrel cortex. *Nature neuroscience*, 16(11), 1671–1677. <https://doi.org/10.1038/NN.3532>
440. Sadahiro, M., Demars, M. P., Burman, P., Yevoo, P., Zimmer, A., & Morishita, H. (2020). Activation of Somatostatin Interneurons by Nicotinic Modulator Lypd6 Enhances Plasticity and Functional Recovery

- in the Adult Mouse Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 40(27), 5214–5227. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1373-19.2020>
441. Saiepour, M. H., Rajendran, R., Omrani, A., Ma, W. P., Tao, H. W., Heimel, J. A., & Levelt, C. N. (2015). Ocular dominance plasticity disrupts binocular inhibition-excitation matching in visual cortex. *Current Biology*, 25(6), 713–721. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.024>
 442. Sale, A., Berardi, N., & Maffei, L. (2014). Environment and brain plasticity: Towards an endogenous pharmacotherapy. *Physiological Reviews*, 94(1), 189–234. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00036.2012/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0011426790003.JPEG>
 443. Salgado, H., Treviño, M., & Atzori, M. (2016). Layer- and area-specific actions of norepinephrine on cortical synaptic transmission. *Brain Research*, 1641, 163–176. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.033>
 444. Salinas, K. J., Velez, D. X. F., Zeitoun, J. H., Kim, H., & Gandhi, S. P. (2017). Contralateral bias of high spatial frequency tuning and cardinal direction selectivity in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 37(42), 10125–10138. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1484-17.2017>
 445. Sanchez-Vives, M. V., Barbero-Castillo, A., Perez-Zabalza, M., & Reig, R. (2021). GABAB receptors: modulation of thalamocortical dynamics and synaptic plasticity. *Neuroscience*, 456, 131–142. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2020.03.011>
 446. Sato, M., & Stryker, M. P. (2008). Distinctive features of adult ocular dominance plasticity. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(41), 10278–10286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2451-08.2008>
 447. Sato, T. K., Nauhaus, I., & Carandini, M. (2012). Traveling Waves in Visual Cortex. *Neuron*, 75(2), 218–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.029>
 448. Sawtell, N. B., Frenkel, M. Y., Philpot, B. D., Nakazawa, K., Tonegawa, S., & Bear, M. F. (2003). NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *Neuron*, 38(Md), 977–985.
 449. Scala, F., Kobak, D., Shan, S., Bernaerts, Y., Laternus, S., Cadwell, C. R., Hartmanis, L., Froudarakis, E., Castro, J. R., Tan, Z. H., Papadopoulos, S., Patel, S. S., Sandberg, R., Berens, P., Jiang, X., & Tolias, A. S. (2019). Layer 4 of mouse neocortex differs in cell types and circuit organization between sensory areas. *Nature Communications*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12058-z>
 450. Schafe, G. E., Doyère, V., & LeDoux, J. E. (2005). Tracking the fear engram: The lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *Journal of Neuroscience*, 25(43), 10010–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3307-05.2005>
 451. Scheyltjens, I., & Arckens, L. (2016). The current status of somatostatin-interneurons in inhibitory control of brain function and plasticity. *Neural Plasticity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8723623>
 452. Schofield, B. R., & Hurley, L. (2018). *Circuits for Modulation of Auditory Function*. 235–267. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71798-2_9
 453. Scholl, B., Tepohl, C., Ryan, M. A., Thomas, C. I., Kamasawa, N., & Fitzpatrick, D. (2022). A binocular synaptic network supports interocular response alignment in visual cortical neurons. *Neuron*, 110(9), 1573–1584.e4. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2022.01.023>
 454. Schoups, A. A., Vogels, R., & Orban, G. A. (1995). Human perceptual learning in identifying the oblique orientation: retinotopy, orientation specificity and monocularly. *The Journal of Physiology*, 483(3), 797–810. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1995.SP020623>
 455. Schoups, A., Vogels, R., Qian, N., & Orban, G. (2001). Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature*, 412(6846), 549–553. <https://doi.org/10.1038/35087601>
 456. Schoups, A., Vogels, R., Qian, N., & Orban, G. (2001). Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature* 2001 412:6846, 412(6846), 549–553. <https://doi.org/10.1038/35087601>
 457. Schreurs, B. G., Smith-Bell, C. A., & Burhans, L. B. (2011). Classical Conditioning and Conditioning-Specific Reflex Modification of Rabbit Heart Rate as a Function of Unconditioned Stimulus Location. *Behavioral neuroscience*, 125(4), 604. <https://doi.org/10.1037/A0024325>

458. Schuman, B., Machold, R. P., Hashikawa, Y., Fuzik, J., Fishell, G. J., & Rudy, B. (2019). Four Unique Interneuron Populations Reside in Neocortical Layer 1. *Journal of Neuroscience*, *39*(1), 125–139. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1613-18.2018>
459. Seamon, J. G., Marsh, R. L., & Brody, N. (1984). Critical importance of exposure duration for affective discrimination of stimuli that are not recognized. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory and Cognition*, *10*(3), 465–469. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.10.3.465>
460. Shackman, A. J., Maxwell, J. S., McMenemy, B. W., Greischar, L. L., & Davidson, R. J. (2011). Stress Potentiates Early and Attenuates Late Stages of Visual Processing. *Journal of Neuroscience*, *31*(3), 1156–1161. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3384-10.2011>
461. Shi, C., & Davis, M. (2002). Visual and pain pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: Behavioral and anatomic studies. W *ICONIP 2002 - Proceedings of the 9th International Conference on Neural Information Processing: Computational Intelligence for the E-Age* (T. 1). <https://doi.org/10.1109/ICONIP.2002.1202138>
462. Shi, H. Y., Xu, W., Guo, H., Dong, H., Qu, W. M., & Huang, Z. L. (2020). Lesion of intergeniculate leaflet GABAergic neurons attenuates sleep in mice exposed to light. *Sleep*, *43*(2), 1–12. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz212>
463. Shiu, L. P., & Pashler, H. (1992). Improvement in line orientation discrimination is retinally local but dependent on cognitive set. *Perception & Psychophysics*, *52*(5), 582–588. <https://doi.org/10.3758/BF03206720>
464. Shouval, H. Z., Wang, S. S. H., & Wittenberg, G. M. (2010). Spike timing dependent plasticity: A consequence of more fundamental learning rules. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/FNCOM.2010.00019/PDF>
465. Shuler, M. G., & Bear, M. F. (2006). Reward timing in the primary visual cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *311*(5767), 1606–1609. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1123513>
466. Sincich, L. C., & Horton, J. C. (2005). The circuitry of V1 and V2: integration of color, form, and motion. *Annual review of neuroscience*, *28*, 303–326. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.28.061604.135731>
467. Singh, S., & Topolnik, L. (2023). Inhibitory circuits in fear memory and fear-related disorders. W *Frontiers in Neural Circuits* (T. 17). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncir.2023.1122314>
468. Sintsov, M., Suchkov, D., Khazipov, R., & Minlebaev, M. (2017). Developmental changes in sensory-evoked optical intrinsic signals in the rat barrel cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 392. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00392>
469. Siucinska, E., Brutkowski, W., & Bernas, T. (2018). CB1 Cannabinoid Receptor Expression in the Barrel Field Region Is Associated with Mouse Learning. *ACS Chemical Neuroscience*, *9*(6), 1304–1316. https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.7B00500/SUPPL_FILE/CN7B00500_SI_001.PDF
470. Siucinska, E., & Kossut, M. (2004). Experience-dependent changes in cortical whisker representation in the adult mouse: a 2-deoxyglucose study. *Neuroscience*, *127*(4), 961–971. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2004.06.004>
471. Siucinska, E., & Kossut, M. (2006). Short-term sensory learning does not alter parvalbumin neurons in the barrel cortex of adult mice: A double-labeling study. *Neuroscience*, *138*(2), 715–724. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2005.11.053>
472. Skyberg, R., Tanabe, S., & Cang, J. (2020). Two Is Greater Than One: Binocular Visual Experience Drives Cortical Orientation Map Alignment. *Neuron*, *107*(2), 209–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.029>
473. Smith, K. S., Bucci, D. J., Luikart, B. W., & Mahler, S. V. (2016). DREADDS: Use and application in behavioral neuroscience. *Behavioral neuroscience*, *130*(2), 137–155. <https://doi.org/10.1037/BNE0000135>
474. Smith, S. J., Hawrylycz, M., Rossier, J., & Sümbül, U. (2020). New light on cortical neuropeptides and synaptic network plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, *63*, 176–188. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.04.002>

475. Smith, S. L., & Häusser, M. (2010). Parallel processing of visual space by neighboring neurons in mouse visual cortex. *Nature Neuroscience* 2010 13:9, 13(9), 1144–1149. <https://doi.org/10.1038/nn.2620>
476. Sohya, K., Kameyama, K., Yanagawa, Y., Obata, K., & Tsumoto, T. (2007). GABAergic neurons are less selective to stimulus orientation than excitatory neurons in layer II/III of visual cortex, as revealed by in vivo functional Ca²⁺ imaging in transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 27(8), 2145–2149. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4641-06.2007>
477. Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N., Tamura, H., & Sato, H. (2013). Modulation-Specific and Laminar-Dependent Effects of Acetylcholine on Visual Responses in the Rat Primary Visual Cortex. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0068430>
478. Somogyi, P., Tamas, G., Lujan, R., & Buhl, E. H. (1998). Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex 1. *Brain Research Reviews*, 26, 113–135.
479. Song, Y. H., Hwang, Y. S., Kim, K., Lee, H. R., Kim, J. H., Maclachlan, C., Dubois, A., Jung, M. W., Petersen, C. C. H., Knott, G., Lee, S. H., & Lee, S. H. (2020). Somatostatin enhances visual processing and perception by suppressing excitatory inputs to parvalbumin-positive interneurons in V1. *Science Advances*, 6(17). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAZ0517>
480. Sretavan, D. W. (1990). Specific routing of retinal ganglion cell axons at the mammalian optic chiasm during embryonic development. *Journal of Neuroscience*, 10(6), 1995–2007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-06-01995.1990>
481. Stefanelli, T., Bertollini, C., Lüscher, C., Muller, D., & Mendez, P. (2016). Hippocampal Somatostatin Interneurons Control the Size of Neuronal Memory Ensembles. *Neuron*, 89(5), 1074–1085. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.024>
482. Stuber, G. D., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., Van Leeuwen, W. A., Hardjoprajitno, J. E., Cho, S., Tye, K. M., Kempadoo, K. A., Zhang, F., Deisseroth, K., & Bonci, A. (2011). Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature*, 475(7356), 377–382. <https://doi.org/10.1038/NATURE10194>
483. Sugihara, H., Chen, N., & Sur, M. (2016). Cell-specific modulation of plasticity and cortical state by cholinergic inputs to the visual cortex. *Journal of Physiology Paris*, 110(1–2), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2016.11.004>
484. Sun, S. D., Levenstein, D., Li, B., Mandelberg, N., Chenouard, N., Suutari, B. S., Sanchez, S., Tian, G., Rinzel, J., Buzsáki, G., & Tsien, R. W. (2024). Synaptic homeostasis transiently leverages Hebbian mechanisms for a multiphasic response to inactivity. *Cell Reports*, 43(4), 113839. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2024.113839>
485. Sun, W., Tan, Z., Mensh, B. D., & Ji, N. (2015). Thalamus provides layer 4 of primary visual cortex with orientation- and direction-tuned inputs. *Nature Neuroscience* 2015 19:2, 19(2), 308–315. <https://doi.org/10.1038/nn.4196>
486. Supple, W. F., & Leaton, R. N. (1990). Cerebellar vermis: essential for classically conditioned bradycardia in the rat. *Brain Research*, 509(1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90303-S](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90303-S)
487. Sur, M., Nagakura, I., Chen, N., & Sugihara, H. (2013). Mechanisms of plasticity in the developing and adult visual cortex. *Progress in brain research*, 207, 243–254. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00002-3>
488. Tallent, M. K., & Siggins, G. R. (1997). Somatostatin depresses excitatory but not inhibitory neurotransmission in rat CA1 hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 78(6), 3008–3018. <https://doi.org/10.1152/JN.1997.78.6.3008>/ASSET/IMAGES/LARGE/JNP.DE38F8.JPEG
489. Tamamaki, N., & Tomioka, R. (2010). Long-range GABAergic connections distributed throughout the neocortex and their possible function. *Frontiers in Neuroscience*, 4(DEC). <https://doi.org/10.3389/FNINS.2010.00202>

490. Tamás, G., Lörincz, A., Simon, A., & Szabadics, J. (2003). Identified sources and targets of slow inhibition in the neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5614), 1902–1905. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1082053>
491. Tan, A. Y. Y., Brown, B. D., Scholl, B., Mohanty, D., & Priebe, N. J. (2011). Orientation selectivity of synaptic input to neurons in mouse and cat primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 31(34), 12339–12350. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2039-11.2011>
492. Tan, L., Ringach, D. L., & Trachtenberg, J. T. (2022). The Development of Receptive Field Tuning Properties in Mouse Binocular Primary Visual Cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 42(17), 3546–3556. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1702-21.2022>
493. Tanaka, S., Miyashita, M., & Ribot, J. (2004). Roles of visual experience and intrinsic mechanism in the activity-dependent self-organization of orientation maps: Theory and experiment. *Neural Networks*, 17(8–9), 1363–1375. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2004.06.014>
494. Taniguchi, H., Lu, J., & Huang, Z. J. (2013). The spatial and temporal origin of chandelier cells in mouse neocortex. *Science*, 339(6115), 70–74. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1227622/SUPPL_FILE/TANIGUCHI.SM.PDF
495. Tasic, B., Menon, V., Nguyen, T. N., Kim, T. K., Jarsky, T., Yao, Z., Levi, B., Gray, L. T., Sorensen, S. A., Dolbeare, T., Bertagnolli, D., Goldy, J., Shapovalova, N., Parry, S., Lee, C., Smith, K., Bernard, A., Madisen, L., Sunkin, S. M., ... Zeng, H. (2016). Adult mouse cortical cell taxonomy revealed by single cell transcriptomics. *Nature Neuroscience* 2016 19:2, 19(2), 335–346. <https://doi.org/10.1038/nn.4216>
496. Tasic, B., Yao, Z., Graybuck, L. T., Smith, K. A., Nguyen, T. N., Bertagnolli, D., Goldy, J., Garren, E., Economo, M. N., Viswanathan, S., Penn, O., Bakken, T., Menon, V., Miller, J., Fong, O., Hirokawa, K. E., Lathia, K., Rimorin, C., Tieu, M., ... Zeng, H. (2018). Shared and distinct transcriptomic cell types across neocortical areas. *Nature* 2018 563:7729, 563(7729), 72–78. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0654-5>
497. Teichert, M., Isstas, M., Liebmann, L., Hübner, C. A., Wieske, F., Winter, C., Lehmann, K., & Bolz, J. (2019). Visual deprivation independent shift of ocular dominance induced by cross-modal plasticity. *PLOS ONE*, 14(3), e0213616. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0213616>
498. Teichert, M., Isstas, M., Zhang, Y., & Bolz, J. (2018). Cross-modal restoration of ocular dominance plasticity in adult mice. *European Journal of Neuroscience*, 47(11), 1375–1384. <https://doi.org/10.1111/EJN.13944>
499. Tepper, J. M., Tecuapetla, F., Koós, T., & Ibáñez-Sandoval, O. (2010). Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 0(DEC), 150. <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00150>
500. Todd Pressler, R., & Strowbridge, B. W. (2019). Functional Specialization of Interneuron Dendrites: Identification of Action Potential Initiation Zone in Axonless Olfactory Bulb Granule Cells. *The Journal of Neuroscience*, 39(49), 9674. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1763-19.2019>
501. Toledo-Rodriguez, M., Blumenfeld, B., Wu, C., Luo, J., Attali, B., Goodman, P., & Markram, H. (2004). Correlation Maps Allow Neuronal Electrical Properties to be Predicted from Single-cell Gene Expression Profiles in Rat Neocortex. *Cerebral Cortex*, 14(12), 1310–1327. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHH092>
502. Tolhurst, D. J., & Thompson, P. G. (1975). Orientation illusions and after-effects: Inhibition between channels. *Vision Research*, 15(8–9), 967–972. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(75\)90238-2](https://doi.org/10.1016/0042-6989(75)90238-2)
503. Tommerdahl, M., Favorov, O., & Whitsel, B. L. (2002). Optical imaging of intrinsic signals in somatosensory cortex. *Behavioural Brain Research*, 135(1–2), 83–91. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00159-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00159-6)
504. Tremblay, R., Lee, S., & Rudy, B. (2016). GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron*, 91(2), 260–292. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.033>
505. Turley, J. A., Zalewska, K., Nilsson, M., Walker, F. R., & Johnson, S. J. (2017). An analysis of signal processing algorithm performance for cortical intrinsic optical signal imaging and strategies for algorithm selection. *Scientific Reports*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06864-y>

506. Urban-Ciecko, J., & Barth, A. L. (2016). Somatostatin-expressing neurons in cortical networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(7), 401–409. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.53>
507. Vaiceliunaite, A., Eriskien, S., Franzen, F., Katzner, S., & Busse, L. (2013). Spatial integration in mouse primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, *110*(4), 964–972. <https://doi.org/10.1152/jn.00138.2013>
508. Van Den Bergh, G., Zhang, B., Arckens, L., & Chino, Y. M. (2010). Receptive-field Properties of V1 and V2 Neurons in Mice and Macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology*, *518*(11), 2051. <https://doi.org/10.1002/CNE.22321>
509. Van Der Gucht, E., Hof, P. R., Van Brussel, L., Burnat, K., & Arckens, L. (2007). Neurofilament protein and neuronal activity markers define regional architectonic parcellation in the mouse visual cortex. *Cerebral Cortex*, *17*(12), 2805–2819. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm012>
510. Van Hooser, S. D. (2007). Similarity and diversity in visual cortex: Is there a unifying theory of cortical computation? *Neuroscientist*, *13*(6), 639–656. <https://doi.org/10.1177/1073858407306597>
511. Van Hooser, S. D., Heimel, J. A. F., Chung, S., Nelson, S. B., & Toth, L. J. (2005a). Orientation selectivity without orientation maps in visual cortex of a highly visual mammal. *Journal of Neuroscience*, *25*(1), 19–28. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4042-04.2005>
512. Vardy, E., Robinson, J. E., Li, C., Olsen, R. H. J., DiBerto, J. F., Giguere, P. M., Sassano, F. M., Huang, X. P., Zhu, H., Urban, D. J., White, K. L., Rittiner, J. E., Crowley, N. A., Pleil, K. E., Mazzone, C. M., Mosier, P. D., Song, J., Kash, T. L., Malanga, C. J., ... Roth, B. L. (2015). A New DREADD Facilitates the Multiplexed Chemogenetic Interrogation of Behavior. *Neuron*, *86*(4), 936–946. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.065>
513. Veit, J., Hakim, R., Jadi, M. P., Sejnowski, T. J., & Adesnik, H. (2017). Cortical gamma band synchronization through somatostatin interneurons. *Nature Neuroscience*, *20*(7), 951–959. <https://doi.org/10.1038/nn.4562>
514. Vetencourt, J. F. M., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O’Leary, O. F., Castrén, E., & Maffei, L. (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *320*(5874), 385–388. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1150516>
515. Vidyasagar, T. R., Jayakumar, J., Lloyd, E., & Levichkina, E. V. (2015). Subcortical orientation biases explain orientation selectivity of visual cortical cells. *Physiological Reports*, *3*(4), 1–8. <https://doi.org/10.14814/phy2.12374>
516. Voss, P., Thomas, M., Chou, Y. C., Cisneros-Franco, J. M., Ouellet, L., & De Villers-Sidani, E. (2016). Pairing cholinergic enhancement with perceptual training promotes recovery of age-related changes in rat primary auditory cortex. *Neural Plasticity*, *2016*. <https://doi.org/10.1155/2016/1801979>
517. Walters, E. T., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1981). Associative Learning in Aplysia: Evidence for Conditioned Fear in an Invertebrate. *Science*, *211*(4481), 504–506. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7192881>
518. Wang, B. S., Sarnaik, R., & Cang, J. (2010). Critical Period Plasticity Matches Binocular Orientation Preference in the Visual Cortex. *Neuron*, *65*(2), 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.002>
519. Wang, L., Herman, J. P., & Krauzlis, R. J. (2022). Neuronal modulation in the mouse superior colliculus during covert visual selective attention. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06410-5>
520. Wang, L., McAlonan, K., Goldstein, S., Gerfen, C. R., & Krauzlis, R. J. (2020). A causal role for mouse superior colliculus in visual perceptual decision-making. *Journal of Neuroscience*, *40*(19), 3768–3782. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2642-19.2020>
521. Wang, L., Sarnaik, R., Rangarajan, K., Liu, X., & Cang, J. (2010). Visual Receptive Field Properties of Neurons in the Superficial Superior Colliculus of the Mouse. *Journal of Neuroscience*, *30*(49), 16573–16584. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3305-10.2010>
522. Wang, Q., & Burkhalter, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *502*(3), 339–357. <https://doi.org/10.1002/CNE.21286>

523. Wang, Q., Gao, E., & Burkhalter, A. (2011). Gateways of ventral and dorsal streams in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *31*(5), 1905–1918. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3488-10.2011>
524. Wang, Q., Sporns, O., & Burkhalter, A. (2012). Network analysis of corticocortical connections reveals ventral and dorsal processing streams in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *32*(13), 4386–4399. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6063-11.2012>
525. Wang, Y., Gupta, A., Toledo-Rodriguez, M., Wu, C. Z., & Markram, H. (2002). Anatomical, Physiological, Molecular and Circuit Properties of Nest Basket Cells in the Developing Somatosensory Cortex. *Cerebral Cortex*, *12*(4), 395–410. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/12.4.395>
526. Wang, Y., Toledo-Rodriguez, M., Gupta, A., Wu, C., Silberberg, G., Luo, J., & Markram, H. (2004). Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat. *The Journal of Physiology*, *561*(Pt 1), 65. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2004.073353>
527. Watts, M. E., Pocock, R., & Claudianos, C. (2018). Brain energy and oxygen metabolism: Emerging role in normal function and disease. W *Frontiers in Molecular Neuroscience* (T. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00216>
528. Wei, P., Liu, N., Zhang, Z., Liu, X., Tang, Y., He, X., Wu, B., Zhou, Z., Liu, Y., Li, J., Zhang, Y., Zhou, X., Xu, L., Chen, L., Bi, G., Hu, X., Xu, F., & Wang, L. (2015). Processing of visually evoked innate fear by a non-canonical thalamic pathway. *Nature Communications* *2015* 6:1, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms7756>
529. Weigand, M., Sartori, F., & Cuntz, H. (2017). Universal transition from unstructured to structured neural maps. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(20), E4057–E4064. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616163114>
530. Weiler, S., Guggiana Nilo, D., Bonhoeffer, T., Hübener, M., Rose, T., & Scheuss, V. (2022). Orientation and direction tuning align with dendritic morphology and spatial connectivity in mouse visual cortex. *Current Biology*, *32*(8), 1743-1753.e7. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2022.02.048>
531. Weinberger, N. M., Javid, R., & Lapan, B. (1993). Long-term retention of learning-induced receptive-field plasticity in the auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(6), 2394–2398. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.6.2394>
532. Wernet, M. F., Huberman, A. D., & Desplan, C. (2014). So many pieces, one puzzle: cell type specification and visual circuitry in flies and mice. *Genes & development*, *28*(23), 2565–2584. <https://doi.org/10.1101/GAD.248245.114>
533. Whissell, P. D., Tohyama, S., & Martin, L. J. (2016). The use of DREADDs to deconstruct behavior. *Frontiers in Genetics*, *7*(MAY). <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00070>
534. White, E. L. (1989). Cortical Circuits. *Cortical Circuits*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8721-3>
535. Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *Methods*, *26*, 978–993.
536. Wilson, J. R., & Sherman, S. M. (1976). Receptive-field characteristics of neurons in cat striate cortex: Changes with visual field eccentricity. *Journal of neurophysiology*, *39*(3), 512–533. <https://doi.org/10.1152/JN.1976.39.3.512>
537. Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963). Single-Cell Responses In Striate Cortex Of Kittens Deprived Of Vision In One Eye. *American Journal of Physiology* , *26*, 1003–1017. <https://doi.org/10.1152/JN.1963.26.6.1003>
538. Wonders, C. P., & Anderson, S. A. (2006). The origin and specification of cortical interneurons. *Nature Reviews Neuroscience* *2006* 7:9, 7(9), 687–696. <https://doi.org/10.1038/nrn1954>
539. Woodruff, A. R., McGarry, L. M., Vogels, T. P., Inan, M., Anderson, S. A., & Yuste, R. (2011). State-Dependent Function of Neocortical Chandelier Cells. *Journal of Neuroscience*, *31*(49), 17872–17886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3894-11.2011>
540. Wörgötter, F., & Porr, B. (2005). Temporal Sequence Learning, Prediction, and Control: A Review of Different Models and Their Relation to Biological Mechanisms. *Neural Computation*, *17*(2), 245–319. <https://doi.org/10.1162/0899766053011555>

541. Wotton, C. A., Cross, C. D., & Bekar, L. K. (2019). Serotonin, norepinephrine and acetylcholine differentially affect astrocytic potassium clearance to modulate somatosensory signaling in male mice. *bioRxiv*, 98(5), 964–977. <https://doi.org/10.1002/JNR.24597>
542. Wu, W., Kang, L., Liu, Y., Ma, X., Zhang, X., & Yang, Y. (2023). The early stage of adult ocular dominance plasticity revealed by near-infrared optical imaging of intrinsic signals. *NeuroImage*, 274(February), 120122. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120122>
543. Xu, H., Jeong, H. Y., Tremblay, R., & Rudy, B. (2013). Neocortical somatostatin-expressing GABAergic interneurons disinhibit the thalamorecipient layer 4. *Neuron*, 77(1), 155–167. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.11.004>
544. Xu, X., Roby, K. D., & Callaway, E. M. (2008). Mouse cortical inhibitory neuron type that coexpresses somatostatin and calretinin. *Journal of Comparative Neurology*, 346(October 2007), 339–346. <https://doi.org/10.1002/cne>
545. Xu, X., Roby, K. D., & Callaway, E. M. (2010). Immunochemical characterization of inhibitory mouse cortical neurons: Three chemically distinct classes of inhibitory cells. *Journal of Comparative Neurology*, 518(3), 389–404. <https://doi.org/10.1002/cne.22229>
546. Yaeger, C. E., Ringach, D. L., & Trachtenberg, J. T. (2019). Neuromodulatory control of localized dendritic spiking in critical period cortex. *Nature*, 567(7746), 100–104. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0963-3>
547. Yang, T., & Maunsell, J. H. R. (2004). The Effect of Perceptual Learning on Neuronal Responses in Monkey Visual Area V4. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1617–1626. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4442-03.2004>
548. Yanpallewar, S., Tomassoni-Ardori, F., Palko, M. E., Hong, Z., Kiris, E., Becker, J., Fulgenzi, G., & Tessarollo, L. (2022). TrkA-cholinergic signaling modulates fear encoding and extinction learning in PTSD-like behavior. *Translational Psychiatry* 2022 12:1, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01869-2>
549. Yao, X. C. (2009). Intrinsic optical signal imaging of retinal activation. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 53(4), 327–333. <https://doi.org/10.1007/s10384-009-0685-4>
550. Yau, J. O. Y., & McNally, G. P. (2015). Pharmacogenetic excitation of dorsomedial prefrontal cortex restores fear prediction error. *Journal of Neuroscience*, 35(1), 74–83. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3777-14.2015>
551. Yilmaz, M., & Meister, M. (2013). Report Rapid Innate Defensive Responses of Mice to Looming Visual Stimuli. *Current Biology*, 23. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.08.015>
552. Yoshida, T., Ozawa, K., & Tanaka, S. (2012). Sensitivity profile for orientation selectivity in the visual cortex of goggle-reared mice. *PLoS ONE*, 7(7), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040630>
553. Yoshida, T., Tani, T., & Tanaka, S. (2009). Orientation plasticity in visual cortex of mice reared under single-orientation exposure. *2009 IEEE 8th International Conference on Development and Learning, ICDL 2009*. <https://doi.org/10.1109/DEVLRN.2009.5175530>
554. Yoshimoto, M., Nagata, K., & Miki, K. (2010). Differential control of renal and lumbar sympathetic nerve activity during freezing behavior in conscious rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 299(4), 1114–1120. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00831.2009>
555. Yuen, E. Y., Wei, J., Liu, W., Zhong, P., Li, X., & Yan, Z. (2012). Repeated Stress Causes Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. *Neuron*, 73(5), 962–977. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.033>
556. Zack, G. W., Rogers, W. E., & Latt, S. A. (1977). Automatic measurement of sister chromatid exchange frequency. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 25(7), 741–753. <https://doi.org/10.1177/25.7.70454>
557. Zaitsev, A. V., Povysheva, N. V., Gonzalez-Burgos, G., Rotaru, D., Fish, K. N., Krimer, L. S., & Lewis, D. A. (2009). Interneuron diversity in layers 2-3 of monkey prefrontal cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(7), 1597–1615. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHN198>

558. Zeisel, A., M̂oz-Manchado, A. B., Codeluppi, S., Lönnerberg, P., Manno, G. La, Juréus, A., Marques, S., Munguba, H., He, L., Betsholtz, C., Rolny, C., Castelo-Branco, G., Hjerling-Leffler, J., & Linnarsson, S. (2015). Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science (New York, N.Y.)*, *347*(6226), 1138–1142. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAA1934>
559. Zelenka, O., Novak, O., Brunova, A., & Syka, J. (2021). Heterogeneous Associative Plasticity in the Auditory Cortex Induced by Fear Learning – Novel Insight Into the Classical Conditioning Paradigm. *Physiological Research*, *70*(3), 447. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934559>
560. Zepeda, A., Arias, C., & Sengpiel, F. (2004). Optical imaging of intrinsic signals: Recent developments in the methodology and its applications. *Journal of Neuroscience Methods*, *136*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.02.025>
561. Zhan, J., Komal, R., Keenan, W. T., Hattar, S., & Fernandez, D. C. (2019). Non-invasive Strategies for Chronic Manipulation of DREADD-controlled Neuronal Activity. *Journal of visualized experiments : JoVE*, *2019*(150). <https://doi.org/10.3791/59439>
562. Zhang, H., Zheng, Q., & Chen-Tsai, R. Y. (2021). Establishment of a Cre-rat resource for creating conditional and physiological relevant models of human diseases. *Transgenic Research*, *30*(1), 91–104. <https://doi.org/10.1007/s11248-020-00226-7>
563. Zhang, X., Yi, H., Bai, W., & Tian, X. (2015). Dynamic trajectory of multiple single-unit activity during working memory task in rats. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *9*(SEP), 146525. <https://doi.org/10.3389/FNCOM.2015.00117/BIBTEX>
564. Zhang, Y., Jiang, S., Xu, Z., Gong, H., Li, A., Luo, Q., Ren, M., Li, X., Wu, H., Yuan, J., & Chen, S. (2019). Pinpointing morphology and projection of excitatory neurons in mouse visual cortex. *Frontiers in Neuroscience*, *13*(AUG), 912. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00912>
565. Zhang, Y., & Zhang, X. (2021). Portrait of visual cortical circuits for generating neural oscillation dynamics. W *Cognitive Neurodynamics* (T. 15, Numer 1, s. 3–16). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11571-020-09623-4>
566. Zhao, X., Chen, H., Liu, X., & Cang, J. (2013). *Orientation-selective Responses in the Mouse Lateral Geniculate Nucleus*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0095-13.2013>
567. Zhao, X., Liu, M., & Cang, J. (2013). Sublinear binocular integration preserves orientation selectivity in mouse visual cortex. *Nature Communications*, *4*(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms3088>
568. Zhao, X., Liu, M., & Cang, J. (2014). Article Visual Cortex Modulates the Magnitude but Not the Selectivity of Looming-Evoked Responses in the Superior Colliculus of Awake Mice. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.037>
569. Zhou, Y. Di, & Fuster, J. M. (2000). Visuo-tactile cross-modal associations in cortical somatosensory cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(17), 9777–9782. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.17.9777>
570. Zhou, X., Mansori, I., Fischer, T., Witte, M., & Staiger, J. F. (2020). Characterizing the morphology of somatostatin-expressing interneurons and their synaptic innervation pattern in the barrel cortex of the GFP-expressing inhibitory neurons mouse. *The Journal of comparative neurology*, *528*(2), 244–260. <https://doi.org/10.1002/CNE.24756>
571. Zhu, H., Zhang, J., Zhan, W., Qiu, C., Wu, R., Meng, Y., Cui, H., Huang, X., Li, T., Gong, Q., & Zhang, W. (2014). Altered spontaneous neuronal activity of visual cortex and medial anterior cingulate cortex in treatment-naïve posttraumatic stress disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(7), 1688–1695. <https://doi.org/10.1016/J.COMPPSYCH.2014.06.009>
572. Zichó, K., Sos, K. E., Papp, P., Barth, A. M., Misák, E., Orosz, Á., Mayer, M. I., Sebestény, R. Z., & Nyiri, G. (2023). Fear memory recall involves hippocampal somatostatin interneurons. *PLoS Biology*, *21*(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3002154>
573. Zingg, B., Chou, X., Zhang, Z., Mesik, L., Liang, F., Whit Tao, H., & Zhang, L. I. (2017). *AAV-Mediated Anterograde Transsynaptic Tagging: Mapping Corticocollicular Input-Defined Neural Pathways for Defense Behaviors*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.045>