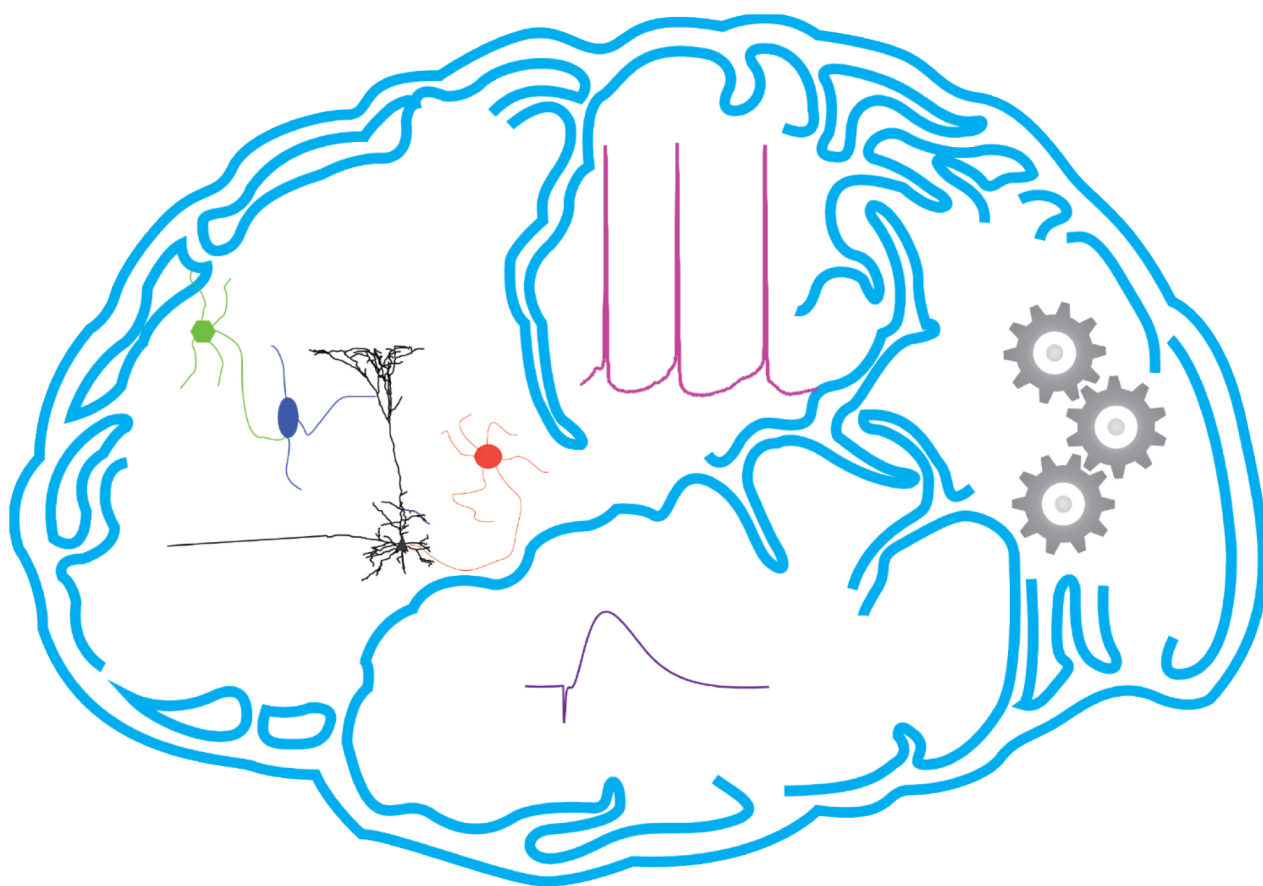


ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευροφυσιολογίας
Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος

Από τη νευροφυσιολογία στη συμπεριφορά



Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά
Συγγράμματα και Βοηθήματα
www.kallipos.gr

HEALLINK
Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

ΕΣΠΑ
2007-2013
Πρόγραμμα για τη γνώση
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευροφυσιολογίας
Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος

Από τη νευροφυσιολογία στη συμπεριφορά



Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά
Συγγράμματα και Βοηθήματα
www.kallipos.gr

Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος

Από τη νευροφυσιολογία στη συμπεριφορά

Συγγραφή

Κυριακή Σιδηροπούλου

Κριτικός αναγνώστης

Δόμνα Καραγωγέως

ISBN: 978-960-603-476-3

Copyright © ΣΕΑΒ, 2015



Το παρόν έργο αδειοδοτείται υπό τους όρους της άδειας Creative Commons Αναφορά Δημιουργού - Μη Εμπορική Χρήση - Όχι Παράγωγα Έργα 3.0. Για να δείτε ένα αντίγραφο της άδειας αυτής επισκεφτείτε τον ιστότοπο <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/gr/>

ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Ηρώων Πολυτεχνείου 9, 15780 Ζωγράφου

www.kallipos.gr

Στη μνήμη της μητέρας μου, Σοφία Καπουσούζη-Σιδηροπούλου (1944-2009)

Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων	4
Πίνακας συντομεύσεων-ακρωνύμια	8
Πρόλογος	10
Κεφάλαιο 1: Βασικές αρχές ανατομίας και οργάνωσης του νευρικού συστήματος.....	11
1.1 Εισαγωγή	11
1.2 Το νευρικό κύτταρο	12
1.3 Τα νευρογλοιακά κύτταρα	14
1.4 Συνάψεις	14
1.5 Ηλεκτρικά σήματα επικοινωνίας των νευρώνων.....	15
1.6 Ποικιλομορφία νευρικών κυττάρων	15
1.7 Συνδεσιμότητα νευρώνων	15
1.8 Μακροσκοπική Νευροανατομία	19
1.9 Προστασία του νευρικού συστήματος.....	20
1.10 Το κοιλιακό σύστημα.....	20
1.11 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	20
1.11.1 Τελεγκέφαλος	22
1.11.2 Διεγκέφαλος.....	25
1.11.3 Μεσεγκέφαλος.....	25
1.11.4 Οπισθεγκέφαλος	25
Βιβλιογραφία	27
Κεφάλαιο 2 - Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες.....	28
2.1 Εισαγωγή	28
2.2 Δυναμικά της μεμβράνης.....	31
2.3 Δυναμικό ηρεμίας.....	32
2.4 Παθητικές ιδιότητες της μεμβράνης.....	34
2.5 Δυναμικό ενεργείας.....	34
2.6 Η ιοντική βάση του δυναμικού ενεργείας.....	36
2.7 Μετάδοση των αλλαγών του δυναμικού	38
2.8 Διάλυοι ιόντων.....	39
2.9 Τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην μελέτη του δυναμικού της μεμβράνης ή του ρεύματος που διέρχεται: Η τεχνική καθήλωσης κηλίδας	44
Βιβλιογραφία	46
Κεφάλαιο 3 - Συναπτική διαβίβαση	47
3.1 Εισαγωγή	47
3.2 Χαρακτηριστικά ηλεκτρικών συνάψεων.....	48
3.3 Χημικές συνάψεις	49
3.4 Σύνθεση του νευροδιαβιβαστή και αποθήκευση στα κυστίδια	50
3.5 Έκλυση του νευροδιαβιβαστή	52
3.6 Υποδοχείς νευροδιαβιβαστών	53
3.7 Υποδοχείς ιοντικοί διάλυοι	54
3.8 Υποδοχείς που προσδέονται σε G πρωτεΐνες	56
3.9 Απομάκρυνση του νευροδιαβιβαστή	57
3.10 Συναπτική ολοκλήρωση	59
3.10.1 Επίδραση της θέσης των συνάψεων	59

3.10.2 Επίδραση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των δενδριτών στη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων	59
3.10.3 Επίδραση των βιοφυσικών ιδιοτήτων στη συναπτική ολοκλήρωση	60
Βιβλιογραφία	60
Κεφάλαιο 4 - Βασικές αρχές οργάνωσης αισθητικών συστημάτων	61
4.1 Δομή των αισθητικών συστημάτων	61
4.2 Αισθητικοί υποδοχείς	61
4.2.1 Υποδοχείς του σωματοαισθητικού συστήματος (Εικόνα 4.1).....	61
4.2.2 Φώτο-υποδοχείς (Εικόνα 4.2).....	63
4.2.3 Ακουστικοί υποδοχείς (Εικόνα 4.3).....	64
4.2.4 Γευστικοί υποδοχείς.....	65
4.2.5 Οσφρητικοί υποδοχείς	66
4.3 Πρωτοταγής αισθητικός νευρώνας	66
4.4 Θάλαμος.....	66
4.5 Πρωτοταγής αισθητικός φλοιός.....	67
Βιβλιογραφία	72
Κεφάλαιο 5 - Λειτουργία του οπτικού συστήματος	73
5.1 Εισαγωγή.....	73
5.2 Δομή του οφθαλμού (Εικόνα 5.2).....	74
5.3 Δομή του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα 5.3)	74
5.3.1 Διαφορές ραβδιοφόρων και κωνιοφόρων κυττάρων	77
5.3.2 Μεταφορά του ηλεκτρικού σήματος από τους φωτοϋποδοχείς στους γαγγλιακούς νευρώνες	77
5.3.3 Υποδεκτικά πεδία των γαγγλιακών νευρώνων του αμφιβληστροειδούς.....	78
5.4 Θάλαμος.....	78
5.5 Πρωτοταγής οπτικός φλοιός.....	80
5.6 Μεταφορά του σήματος σε ανώτερες φλοιϊκές περιοχές.....	84
Βιβλιογραφία	85
Κεφάλαιο 6 - Το σωματοαισθητικό σύστημα	86
6.1 Εισαγωγή	86
6.2 Αισθητικοί Υποδοχείς.....	86
6.3 Νωτιαίος μυελός.....	88
6.4 Πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός.....	89
6.5 Σχηματισμός υποδεκτικών πεδίων στο πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό	90
6.6 Βαρελοειδής φλοιός στα τρωκτικά	91
6.7 Επίδραση της νευρωνικής δραστηριότητας στα υποδεκτικά πεδία	93
6.8 Επεξεργασία της σωματοαισθητικής πληροφορίας σε ανώτερες φλοιϊκές περιοχές.....	96
Βιβλιογραφία	96
Κεφάλαιο 7 - Το κινητικό σύστημα	97
7.1 Εισαγωγή	97
7.2 Η λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης.....	98
7.3 Τα νωτιαία αντανακλαστικά.....	99
7.3.1 Το μυοτατικό αντανακλαστικό	99
7.3.2 Το αντίστροφο μυοτατικό αντανακλαστικό	100
7.3.3 Το αντανακλαστικό κάμψης	100
7.4 Τα ρυθμικά κινητικά σχέδια	100
7.5 Οι εκούσιες κινήσεις.....	101
7.6 Η παρεγκεφαλίδα	103
7.7 Τα βασικά γάγγλια	104
7.8 Κινητικές ασθένειες (ασθένειες στις οποίες επηρεάζεται η κίνηση).....	105
7.8.1 Σκλήρυνση κατά πλάκα	105

7.8.2 Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)	106
7.8.3 Συσκευές διεπαφής εγκεφάλου-μηχανής (brain-machine interface, BMI) (Βίντεο 7.3)	107
7.8.4 Νόσος του Πάρκινσον	107
7.8.5 Νόσος του Huntington	108
7.8.6 Αταξία	109
Βιβλιογραφία	110
Κεφάλαιο 8 – Λειτουργίες μνήμης και μάθησης	111
8.1 Εισαγωγή	111
8.2 Τα είδη της μνήμης.....	111
8.2.1 Εθισμός ή προσαρμογή (habituation)	111
8.2.2 Η ευαισθητοποίηση.....	112
8.2.3 Κλασσική εξαρτημένη μάθηση.....	112
8.2.4 Συντελεστική εξαρτημένη μάθηση	113
8.2.5 Έκδηλη, επεισοδιακή ή σημασιολογική μνήμη	113
8.2.6 Ενεργός μνήμη	113
8.2.7 Απόσβεση μνήμης.....	114
8.3 Νευροανατομικό υπόβαθρο της μνήμης.....	114
8.4 Ο ιππόκαμπος	114
8.5 Η αμυγδαλή	118
8.6 Κυτταρικοί μηχανισμοί μνήμης και μάθησης.....	119
8.6.1 Επαγωγή της μακρόχρονης ενδυνάμωσης/αποδυνάμωσης – Ο ρόλος του NMDA υποδοχέα	121
8.6.2 Ο ρόλος του Ca ²⁺ στη μακρόχρονη ενδυνάμωση.....	122
8.6.3 Έκφραση της μακρόχρονης ενδυνάμωσης	122
8.6.4 Οπισθόδρομη σηματοδότηση	123
8.7 Άνοια – Νόσος του Alzheimer	124
Βιβλιογραφία	124
Κεφάλαιο 9 - Ανώτατες γνωστικές λειτουργίες.....	126
9.1 Εισαγωγή	126
9.2 Προμετωπιαίος φλοιός (Εικόνα 9.1).....	126
9.3 Ενεργός μνήμη.....	128
9.4 Παραμένουσα δραστηριότητα	129
9.5 Ανασταλτικός έλεγχος.....	131
9.6 Χρονική ολοκλήρωση	132
9.7 Προετοιμασία κινητικής προσοχής	133
9.8 Συμπεριφορική ευελιξία.....	133
9.9 Επεξεργασία απώτερης μνήμης.....	134
9.10 Απόσβεση μνήμης του φόβου.....	134
9.11 Γλώσσα	135
Βιβλιογραφία	135
Κεφάλαιο 10 -Το μεταχιακό σύστημα του εγκεφάλου.....	137
10.1 Εισαγωγή	137
10.2 Υποθάλαμος	138
10.2 Το άγχος	139
10.3 Ανταμοιβή.....	139
10.4 Η αμυγδαλή	140
10.5 Ντοπαμίνη.....	141
Πυροδότηση νευρώνων της ντοπαμίνης και ο ρόλος τους	142
Βιβλιογραφία	143
Κεφάλαιο 11 - Νευροβιολογική βάση ψυχιατρικών ασθενειών	144
11.1 Εισαγωγή	144

11.2 Σχιζοφρένεια.....	144
11.3 Κατάθλιψη.....	146
11.4 Επιληψία.....	147
11.5 Αυτισμός.....	151
Βιβλιογραφία.....	152
Παράρτημα-Γλωσσάρι.....	153

Πίνακας συντομεύσεων-ακρωνύμια

5-HT	5-υδροξυτρυπαμίνη	5-hydroxytryptamine
ACTH	αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη	adrenocorticotropin hormone
AMP	μονοφωσφορική αδενοσίνη	Adenosine monophosphate
AMPA		amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazole propionic acid
ATP	τριφωσφορική αδενοσίνη	adenosine triphosphate
BLA	βασοπλευρικός πυρήνας	basolateral nucleus
CA	κεντρικός πυρήνας	central nucleus
cAMP	κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη	cyclic AMP
cGMP	κυκλικό GMP	cyclic GMP
COMT	κατεχολο-O- μεθυλοτρανσφεράση	catechol-O-methyl transferase
CRF	εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης	corticotropin releasing factor
DA	ντοπαμίνη	dopamine
DAG	διακυλογλυκερόλη	diacylglycerol
DAT	μεταφορέας ντοπαμίνης	dopamine transporter
GABA	γ-αμινοβουτυρικό οξύ	γ-aminobutyric acid
IP3	τριφωσφορική ινοσιτόλη	inositol-2-phosphate
MAO	οξειδάση μονοαμινών	monoamine oxidase
mGluR	μεταβοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμικού οξέως	metabotropic glutamate receptors
Nac	επικληνής πυρήνας	nucleus accumbens
NET	μεταφορέας νορεπινεφρίνης	norepinephrine transporter
NMDA	N-μέθυλο- D- ασπαρτικό	N-methyl-D-aspartate
NSF	N' αιθυλομαλειμιδίνη ευαίσθητος παράγοντας	N'ethylmaleimide sensitive factor

PIP2	4,5 δισφωφορική φωσφοτιδυλοϊνσιτόλη	phosphatidyl inositol, 4, 5, biphosphate
PKA	πρωτεϊνική κινάση A	protein kinase A
PKC	πρωτεϊνική κινάση C	protein kinase C
PV	παρβαλμπουμίνη	parvalbumin
SERT	μεταφορέας σεροτονίνης	serotonin transporter
SN	μέλαινα περιοχή	substantia nigra
SNAP	πρωτεΐνη πρόσδεσης του διαλυτού NSF παράγοντα	soluble NSF attachment protein
SNARE	υποδοχέας πρωτεϊνών SNAP	SNAP (soluble NSF attachment protein) receptor
SST	σωματοστατίνη	somatostatin
TRP	παροδικό δυναμικό υποδοχέα	transient receptor potential
TRP	υποδοχέας παροδικού δυναμικού	transient receptor potential
VIP	αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο	vasoactive intestinal peptide
VTA	κοιλιακή καλυπτρική περιοχή	ventral tegmental area
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	central nervous system
ΠΝΣ	Περιφερειακό νευρικό σύστημα	peripheral nervous system
TEA	τετρα-αιθυλαμμώνιο	tetra-ethyl-ammonium
TTX	τετραδοτοξίνη	tetradotoxin

Πρόλογος

Το βιβλίο “Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος” προήλθε και βασίστηκε σε αρκετά χρόνια (από το 2008) διδασκαλίας του μαθήματος “Νευροβιολογία” στο Τμήμα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Στόχος του βιβλίου (όπως και στόχος του μαθήματος) είναι να εισάγει τον αναγνώστη στον πολυδιάστατο και καταπληκτικό χώρο της νευροβιολογίας. Σε καμία περίπτωση, το βιβλίο αυτό δεν καλύπτει το σύνολο των θεμάτων που άπτονται του τομέα των νευροεπιστημών. Απευθύνεται κυρίως σε φοιτητές βιολογίας, και για πολλές από τις έννοιες που παρουσιάζονται χρειάζεται κάποια γνώση μοριακής και κυτταρικής βιολογίας. Παρ’ όλα αυτά, φοιτητές άλλων επιστημών, όπως φυσικής, μαθηματικών και επιστήμης υπολογιστών, θα μπορούσαν να επωφεληθούν από το βιβλίο, αν ενδιαφέρονται για την επιστήμη των νευροεπιστημών. Θεματολογικές ενότητες που θα καλυφθούν στο βιβλίο αυτό είναι: Βασικές αρχές νευροανατομίας, είδη νευρώνων, φυσιολογικές ιδιότητες των νευρώνων, διάλυτοι ιόντων, δυναμικό ενεργείας, μετάδοση του δυναμικού ενεργείας, νευροδιαβιβαστές, μηχανισμός έκλυσης νευροδιαβιβαστή, υποδοχείς νευροδιαβιβαστών, συναπτικά δυναμικά, ολοκλήρωση συναπτικών δυναμικών, μετάδοση και επεξεργασία σωματοαισθητικών ερεθισμάτων, μετάδοση και επεξεργασία οπτικών ερεθισμάτων, αντίληψη οπτικών ερεθισμάτων, δημιουργία κινητικών προγραμμάτων, το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου με επίκεντρο τις δράσεις του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη, νευροβιολογική βάση κινητικών παθήσεων, κυτταρικοί μηχανισμοί μνήμης και μάθησης, νευροβιολογική βάση νευροψυχιατρικών ασθενειών, όπως η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη και η επιληψία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους του φοιτητές που έχουν περάσει από το εργαστήριο Νευροφυσιολογίας και Συμπεριφοράς, στο Τμήμα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης: την Ξανθίππη Κωνσταντούδακη, απόφοιτο διδάκτορα του εργαστηρίου, την Κλαίρη Χαλκιαδάκη, υποψήφια διδάκτωρ στο εργαστήριο, και πολλούς προπτυχιακούς φοιτητές οι οποίοι εκπόνησαν πτυχιακή εργασία στο εργαστήριο Νευροφυσιολογίας και Συμπεριφοράς (Ελιάννα Βασιλείου, Μαίρη Βλασσοπούλου, Αλεξάνδρα Χοβσεπιάν, Χρήστος Παπαντωνίου, Βασιλική Σακκα, Λυδία Παυλίδη, Στεργία Γεωργοπούλου, Γκιουλτέν Ιχτάρ-Σαλή, Καλλιόπη Λαμπράκη, Νικόλα Σταθακοπούλου, Δέσποινα Κορτεσίδου, Βασίλης Ιωακιμείδης, Ευδοκία Πάζα, Τίνα Κατσανεβάκη, Αναστάσιος Κόλλιας, Εμμανουέλα Φοινικιανάκη). Τέλος, να ευχαριστήσω όλους τους φοιτητές οι οποίοι έχουν παρακολουθήσει το μάθημα της “Νευροβιολογίας” στο Τμήμα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Το μάθημα αυτό περιλαμβάνεται στα ανοιχτά ακαδημαϊκά μαθήματα του Πανεπιστημίου Κρήτης (<https://opencourses.uoc.gr/courses/course/view.php?id=288>)

Κεφάλαιο 1: Βασικές αρχές ανατομίας και οργάνωσης του νευρικού συστήματος

Περίληψη

Σε αυτό το πρώτο κεφάλαιο, θα παρουσιαστεί η βασική οργάνωση του νευρικού συστήματος, δηλαδή ο διαχωρισμός σε κεντρικό και περιφερειακό νευρικό σύστημα, η οργάνωση του εγκεφάλου στον τηλεεγκέφαλο και οπισθεγκέφαλο, η οργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού σε λοβούς, τον ορισμό των συντεταγμένων του εγκεφάλου. Θα αναφερθούν επιγραμματικά οι λειτουργίες διάφορων περιοχών που θα μελετηθούν στα επόμενα κεφάλαια με λεπτομέρεια, όπως οι διαφορετικοί λοβοί του εγκεφάλου, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, η παρεγκεφαλίδα. Θα αναφερθούν οι διαφορετικοί τύποι κυττάρων που συναντάμε στο νευρικό σύστημα, και κατόπιν, τα διαφορετικά είδη νευρογλοιακών κυττάρων και νευρώνων. Επίσης, θα παρουσιαστεί η βασική δομή των νευρικών κυττάρων, οι τρόποι συνδεσιμότητας μεταξύ τους και η λειτουργία και τα χαρακτηριστικά των υποκυτταρικών δομών όπως οι δενδρίτες, το σώμα, και ο άξονας.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για την κατανόηση αυτού του κεφαλαίου απαιτούνται βασικές γνώσεις μοριακής και κυτταρικής βιολογίας.

1.1 Εισαγωγή

Το νευρικό σύστημα είναι από τα πιο πολύπλοκα συστήματα που υπάρχουν στο σώμα και είναι υπεύθυνο για την αλληλεπίδραση του οργανισμού με το εξωτερικό και το εσωτερικό περιβάλλον του. Το νευρικό σύστημα αποτελεί το κέντρο ελέγχου και επικοινωνίας του σώματος. Η μελέτη της λειτουργίας του νευρικού συστήματος αποτελεί μια διεπιστημονική περιοχή. Περιλαμβάνει τη χρήση ενός συνδυασμού πολλών διαφορετικών επιστημονικών πεδίων, όπως των βιολογικών επιστημών (γενετική, μοριακή βιολογία, βιοχημεία), των βασικών ιατρικών επιστημών (ανατομία, φαρμακολογία, φυσιολογία), της επιστήμης της συμπεριφοράς (ψυχολογία), καθώς και των θετικών επιστημών (μαθηματικά, φυσική, χημεία, επιστήμη υπολογιστών) (Εικόνα 1.1).



Εικόνα 1.1 Ο διεπιστημονικός χαρακτήρας του κλάδου των νευροεπιστημών

Από τις βιολογικές επιστήμες, η γενετική έχει συμβάλει στην ταυτοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, σε διαδικασίες συμπεριφοράς όπως η μνήμη και μάθηση, καθώς και στην κατανόηση της γενετικής βάσης νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων. Η μοριακή και η κυτταρική βιολογία έχουν συμβάλλει στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της ανάπτυξης, ωρίμανσης και λειτουργίας του νευρικού συστήματος. Με τη βοήθεια τεχνικών της μοριακής βιολογίας έχουν ταυτοποιηθεί πρωτεΐνες σημαντικές για τη φυσιολογία του νευρικού κύτταρου (όπως οι διάλυτοι ιόντων) και πολλοί μεταγραφικοί παράγοντες που συντονίζουν τις κυτταρο-ειδικές λειτουργίες των νευρώνων. Επίσης, οι τεχνικές της μοριακής βιολογίας και της γενετικής μηχανικής έχουν βοηθήσει τη δημιουργία μιας πληθώρας διαγονιδιακών ζώων τα οποία είναι πολύ σημαντικά για τη μελέτη της λειτουργίας του νευρικού συστήματος.

Οι βασικές ιατρικές επιστήμες ήταν οι πρωτοπόρες στη μελέτη του νευρικού συστήματος, ενώ ακόμη και τώρα συνδυάζονται με τη γενετική και τη μοριακή βιολογία για να προωθήσουν ακόμη περισσότερο την κατανόηση λειτουργίας των νευρικών κυττάρων. Οι ανατομικές μελέτες σε μακροσκοπικό επίπεδο, ιστολογικό και κυτταρικό επίπεδο φανέρωσαν την εκπληκτική ποικιλομορφία και πολυπλοκότητα του νευρικού ιστού. Ακόμη και σήμερα, με τη βοήθεια των σύγχρονων βιολογικών τεχνικών, η μελέτη της ανατομίας συνεχίζει να φέρνει στο φως νέα ευρήματα σχετικά με τη δομή των κυττάρων και των περιοχών του νευρικού συστήματος.

Η μελέτη της φυσιολογίας του νευρικού συστήματος ήταν μια πρωτοπόρος προσέγγιση στη μελέτη του. Πολύ νωρίς έγινε αντιληπτό ότι τα νευρικά κύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους με ηλεκτρικά σήματα και για αυτό το λόγο, χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές για τη μελέτη τους. Τα αποτελέσματα της χρήσης αυτών των τεχνικών οδήγησαν στην αναγνώριση του δυναμικού ενεργείας ως τον κώδικα επικοινωνίας μεταξύ των νευρικών κυττάρων, στην καταγραφή των ποικιλόμορφων μετασυναπτικών δυναμικών, και στη σταδιακή κατανόηση της λειτουργίας των διαύλων ιόντων, η οποία αναπτύχθηκε ραγδαία με την ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας και γενετικής. Τέλος, η φαρμακολογία ήταν και είναι απαραίτητη για την απομόνωση και μελέτη συγκεκριμένων πρωτεϊνικών μορίων, τη συνεισφορά τους στη φυσιολογία του νευρικού κυττάρου, αλλά και ολόκληρου του οργανισμού.

Επειδή η λειτουργία του νευρικού συστήματος υποστηρίζει τη συμπεριφορά του οργανισμού, η επιστήμη της συμπεριφοράς αλλά και της ψυχολογίας είναι άρρηκτο κομμάτι των Νευροεπιστημών. Για παράδειγμα, η μελέτη ενός γονιδίου ή ενός φαρμάκου στη λειτουργία του νευρικού συστήματος δεν μπορεί να είναι ολοκληρωμένη αν δεν παρουσιάζει και τις επιδράσεις που έχει η απαλοιφή ή ενίσχυση αυτού του γονιδίου στη συμπεριφορά του οργανισμού.

Τέλος, οι άλλες θετικές επιστήμες, όπως η χημεία, η φυσική, τα μαθηματικά και οι υπολογιστικές επιστήμες συμβάλλουν με αναλυτικές μεθόδους για τη μοντελοποίηση διεργασιών των νευρικών κυττάρων ή των περιοχών του εγκεφάλου με στόχο την κατανόηση των νόμων που διέπουν τις διεργασίες των κυττάρων ή των συστημάτων του νευρικού συστήματος. Για παράδειγμα, η εφαρμογή της θεωρίας του καλωδίου στη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος του δενδρίτη ή του άξονα, έχει εξηγήσει ένα μεγάλο ποσοστό αυτής της διεργασίας, πολύ πριν σύγχρονες μέθοδοι μελέτης επιτρέψουν την άμεση πειραματική προσέγγιση.

1.2 Το νευρικό κύτταρο

Το νευρικό σύστημα του ανθρώπου έχει 100 δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα. Το νευρικό κύτταρο αποτελεί τη βασική δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος. Τα νευρικά κύτταρα έχουν βασικές διαφορές στη μορφολογία τους από τα υπόλοιπα κύτταρα του σώματος. Για παράδειγμα, τα ερυθροκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα ή τα ηπατικά κύτταρα είναι σχεδόν ισομετρικά (τετράγωνο/κυκλικό) και επιτελούν τοπική λειτουργία στο όργανο στο οποίο βρίσκονται ή μεταφέρονται (για τα ερυθροκύτταρα). Αντίθετα, τα νευρικά κύτταρα, εκτός από το κυτταρικό σώμα που έχουν, περιλαμβάνουν και πολλές λεπτές αποφυάδες ή ίνες, οι οποίες εκφύονται από το σώμα και έχουν αρκετά μεγάλο μήκος από κάποιες εκατοντάδες μικρόμετρα έως 1 μέτρο (Εικόνα 1.2). Έτσι, το σώμα ενός νευρικού κυττάρου μπορεί να βρίσκεται σε μια περιοχή του νευρικού συστήματος, αλλά ο άξονάς του να μεταδίδει το σήμα του νευρικού κυττάρου σε μια άλλη περιοχή του νευρικού συστήματος, αρκετά απομακρυσμένη από την πρώτη.

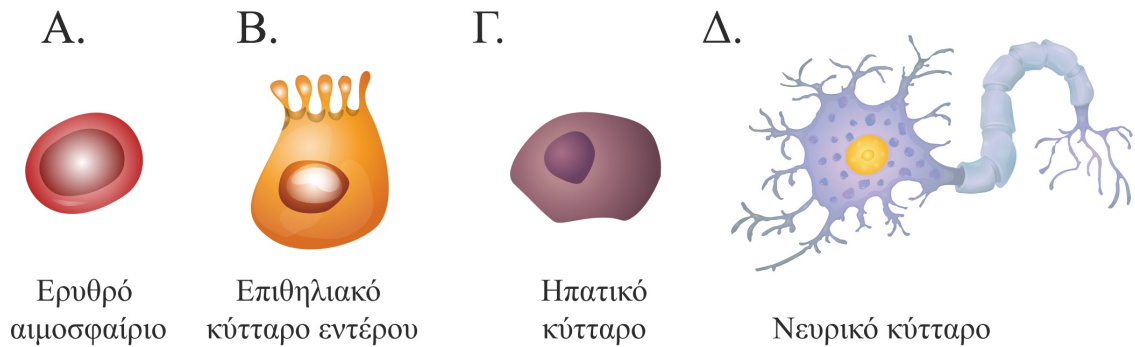
Υπάρχουν 2 ειδών αποφυάδες σε ένα νευρικό κύτταρο: 1) Οι δενδρίτες και 2) ο άξονας (Εικόνα 1.3)

Οι βασικές διαφορές μεταξύ των 2 αυτών ειδών είναι:

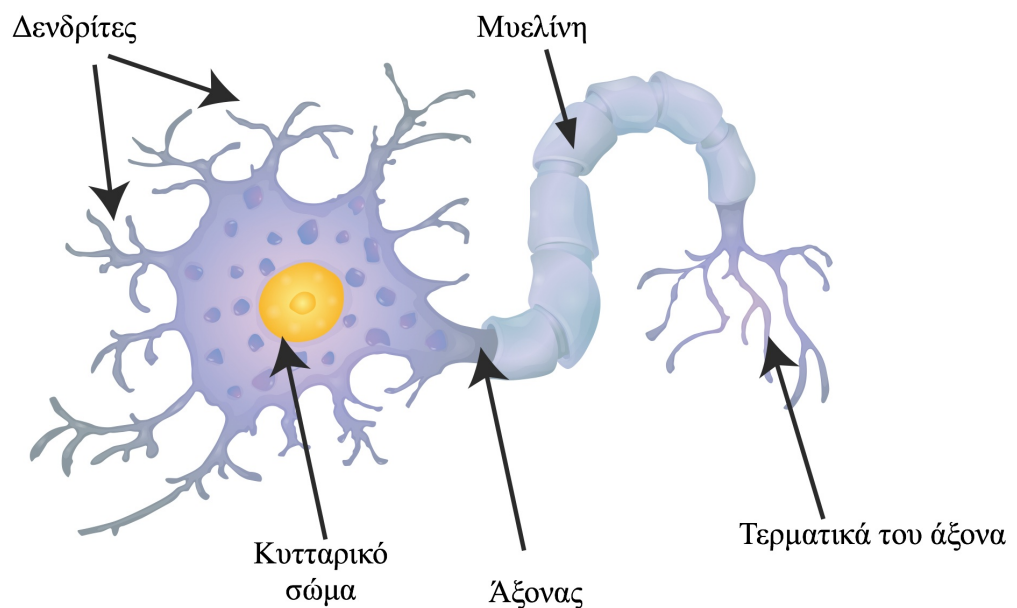
- Οι δενδρίτες που εκφύονται από το κυτταρικό σώμα μπορεί να είναι από ένας έως κάποιες δεκάδες, ενώ μόνο ένας άξονας εκφύεται από το κυτταρικό σώμα.
- Οι δενδρίτες αποτελούν το/τα σημείο/α εισόδου ερεθισμάτων στο νευρικό κύτταρο, ενώ ο άξονας

αποτελεί το σημείο εξόδου.

- Οι δενδρίτες έχουν μεγαλύτερη διάμετρο από τους άξονες.
- Οι δενδρίτες είναι ακανθωτοί, δηλαδή έχουν διάφορες προεξοχές στην κυτταρική τους μεμβράνη που ονομάζονται άκανθες, ενώ οι άξονες είναι λείοι.
- Βαθμιδωτά δυναμικά στους δενδρίτες, δυναμικά ενεργείας στον άξονα.



Εικόνα 1.2 Σύγκριση του νευρικού κυττάρου με άλλα κύτταρα του σώματος



Εικόνα 1.3 Τα υποκυτταρικά διαμερίσματα του νευρικού κυττάρου: το σώμα, οι δενδρίτες και ο άξονας

Οι δενδρίτες και ο άξονας πολλές φορές μπορεί να είναι πολύ απομακρυσμένοι από το κυτταρικό σώμα, κι έτσι να μη μπορούν να βασίζονται στις διαδικασίες της μετάφρασης στο σώμα για την παροχή με τις απαραίτητες πρωτεΐνες. Έτσι, έχει βρεθεί ότι υπάρχουν ριβοσώματα καθώς και όλη η μηχανή της μετάφρασης και μετέπειτα επεξεργασίας πρωτεϊνών στους δενδρίτες (Sutton and Schuman, 2006).

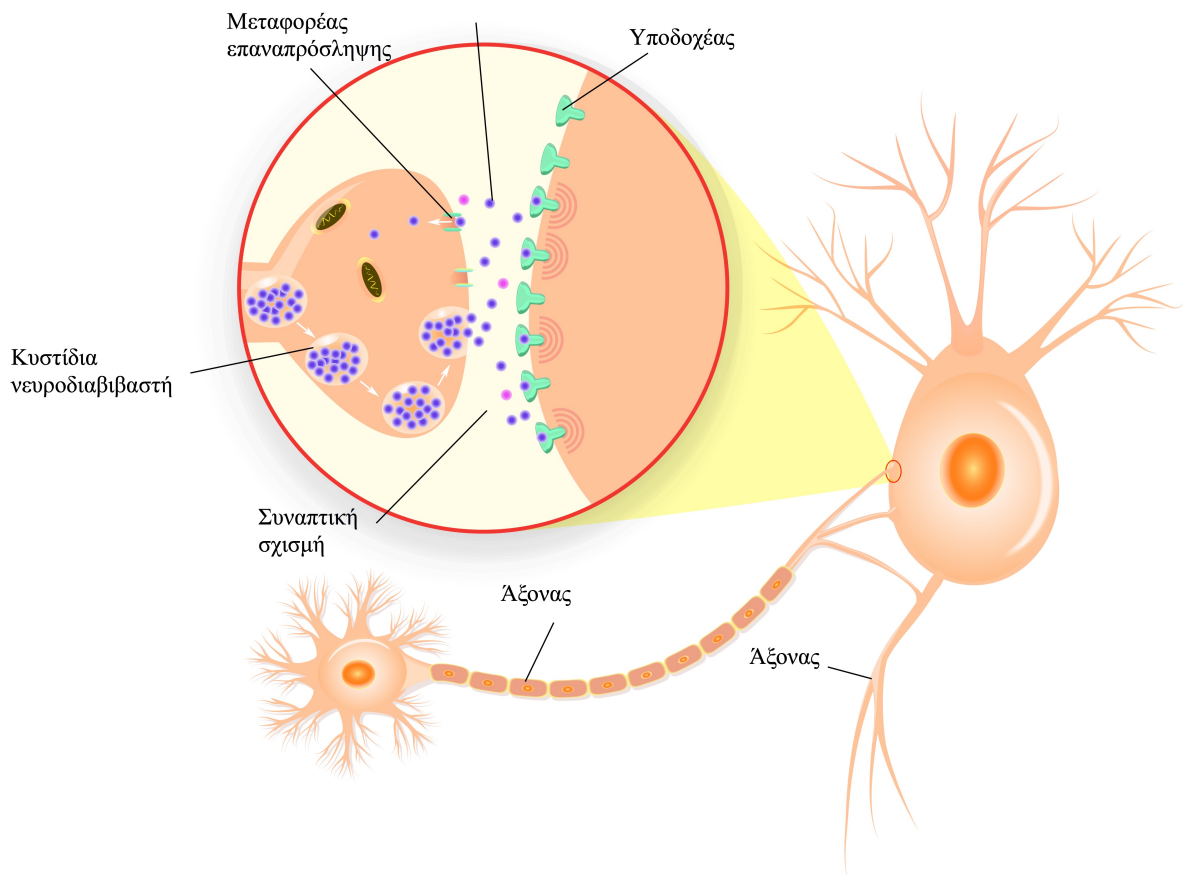
Ο άξονας περιβάλλεται από τη μυελίνη. Το έλυτρο της μυελίνης είναι η δομή που περιβάλλει τους περισσότερους νευράξονες, του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος και αποτελεί χαρακτηριστικό εξελικτικό γνώρισμα των σπονδυλωτών. Είναι μια εξειδικευμένη μεμβράνη του γλοιακού κυττάρου που σχηματίζει έναν αριθμό στοιβάδων, οι οποίες διατάσσονται σπειροειδώς γύρω από το νευράξονα. Στις σπειροειδείς περιελίξεις της γλοιακής μεμβράνης το κυτταρόπλασμα εκτοπίζεται, λόγω της συμπίεσης σχηματίζοντας τη συμπαγή μυελίνη, η οποία αποτελεί το 99% της συνολικής μυελίνης.

1.3 Τα νευρογλοιακά κύτταρα

Τα νευρογλοιακά κύτταρα που συμμετέχουν στο σχηματισμό του ελύτρου της μυελίνης είναι τα κύτταρα Schwann στο περιφερειακό νευρικό σύστημα και τα ολιγοδενδροκύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η μυελίνη είναι πολύ σημαντική για τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων, καθώς αυξάνει την ταχύτητα μετάδοσης του δυναμικού ενεργείας, και έτσι επιτρέπει την αποτελεσματική μετάδοση του δυναμικού ενεργείας σε άξονες με πολύ μεγάλο μήκος. Εκτός από τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα κύτταρα Schwann, τα αστροκύτταρα είναι ένα τρίτο είδος νευρογλοιακών κυττάρων. Τα αστροκύτταρα έχουν κυρίως υποστηρικτικό ρόλο συμμετέχοντας στην παροχή θρεπτικών ουσιών, στην απομάκρυνση τοξικών ουσιών, στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών από τη σύναψη, κ.ά.

1.4 Συνάψεις

Τα νευρικά κύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους με συνάψεις (Εικόνα 1.4), ειδικές δομές όπου το τερματικό του άξονα ενός νευρικού κυττάρου έρχεται σε πολύ κοντινή απόσταση με τον δενδρίτη ενός άλλου νευρικού κυττάρου. Το νευρικό κύτταρο το οποίο στέλνει ένα ηλεκτρικό σήμα προς τη σύναψη μέσω του άξονα ονομάζεται προσυναπτικός νευρώνας. Ο προσυναπτικός νευρώνας εκλύει μια ουσία, το νευροδιαβιβαστή, η οποία δρα στη μεμβράνη του δενδρίτη του άλλου νευρικού κυττάρου, το οποίο ονομάζεται μετασυναπτικός νευρώνας. Οι συνάψεις συνήθως εντοπίζονται στους δενδρίτες του μετασυναπτικού νευρώνα, αλλά μπορούν επίσης να βρεθούν και στο κυτταρικό σώμα και στον άξονα. Έτσι, έχουμε αξο-δενδριτικές συνάψεις, αξο-σωματικές και αξο-αξονικές συνάψεις, αντίστοιχα. Ειδικά στους δενδρίτες υπάρχουν συγκεκριμένες δομές, οι οποίες ονομάζονται άκανθες. Οι αξο-δενδριτικές συνάψεις μπορούν να βρεθούν στην κεφαλή της άκανθας, στο λαιμό της άκανθας, ή στο δενδριτικό κλάδο μεταξύ ακάνθων.



Εικόνα 1.4 Σχηματική απεικόνιση μιας χημικής σύναψης στο νευρικό σύστημα. Φαίνονται τα τμήματα του προσυναπτικού και του μετασυναπτικού κυττάρου που συμμετέχουν

1.5 Ηλεκτρικά σήματα επικοινωνίας των νευρώνων

Τα ηλεκτρικά σήματα (Εικόνα 1.5) παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη λειτουργία και επικοινωνία των νευρικών κυττάρων. Τα ηλεκτρικά σήματα σε ένα κύτταρο δημιουργούνται από τη μεταφορά ιόντων μέσω εξειδικευμένων πρωτεϊνών, των διαύλων ιόντων. Οι διάυλοι ιόντων είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες οι οποίες όταν ανοίγουν, μέσα από αυτές περνάνε κάποια ιόντα. (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), ανάλογα με την ηλεκτροχημική τους διαβάθμιση. Η μετακίνηση ιόντων προκαλεί αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης, δημιουργώντας ηλεκτρικά σήματα.

Δύο βασικά είδη ηλεκτρικών σημάτων συμμετέχουν σε μια σύναψη: α) το δυναμικό ενεργείας, το οποίο εκλύεται στους άξονες των νευρικών κυττάρων, και αποτελεί τον κώδικα λειτουργίας/επικοινωνίας των νευρικών κυττάρων, και β) το μετασυναπτικό δυναμικό που είναι μια αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης εξαιτίας της δράσης του νευροδιαβιβαστή. Το δυναμικό ενεργείας εκλύεται ως 'όλον ή ουδέν', και κάθε φορά που εκλύεται έχει ακριβώς το ίδιο σχήμα και μέγεθος. Αντίθετα, το μετασυναπτικό δυναμικό μπορεί να αυξομειώσει το μέγεθός του, ανάλογα με την ποσότητα και τη δράση του νευροδιαβιβαστή (Εικόνα 1.5: Τα είδη των ηλεκτρικών σημάτων).

Όταν πολλές συνάψεις ενεργοποιούνται σε ένα νευρικό κύτταρο, τα μετασυναπτικά δυναμικά ολοκληρώνονται (στην πιο απλή μορφή ολοκλήρωσης τα μετασυναπτικά δυναμικά αθροίζονται), και, αν η αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης του κυτταρικού σώματος ξεπεράσει την ουδό (ή κατώφλιο), τότε το νευρικό κύτταρο θα εκλύσει δυναμικό ενεργείας.

1.6 Ποικιλομορφία νευρικών κυττάρων

Τα νευρικά κύτταρα μπορούν να καταταχθούν σε κατηγορίες ανάλογα με τη μορφολογία τους, το νευροδιαβιβαστή που εκλύουν, τις διάφορες πρωτεΐνες που εκφράζουν ή με τη λειτουργία τους.

1) Βάσει της μορφολογίας των αποφυάδων, υπάρχουν μονόπολα, ψευδομονόπολα, δίπολα, και πολύπολλα νευρικά κύτταρα (Εικόνα 1.6).

2) Βάσει του νευροδιαβιβαστή που εκλύουν, υπάρχουν γλουταματεργικοί, GABAεργικοί, ντοπαμινεργικοί, νοραδρενεργικοί, και σεροτονινεργικοί νευρώνες.

3) Βάσει του σχήματος του κυτταρικού σώματος, υπάρχουν πυραμιδικοί νευρώνες, κοκκώδη κύτταρα ή αστεροειδή κύτταρα.

4) Βάσει της λειτουργίας τους, υπάρχουν οι αισθητικοί νευρώνες, κινητικοί νευρώνες, διεγερτικοί ή ανασταλτικοί νευρώνες.

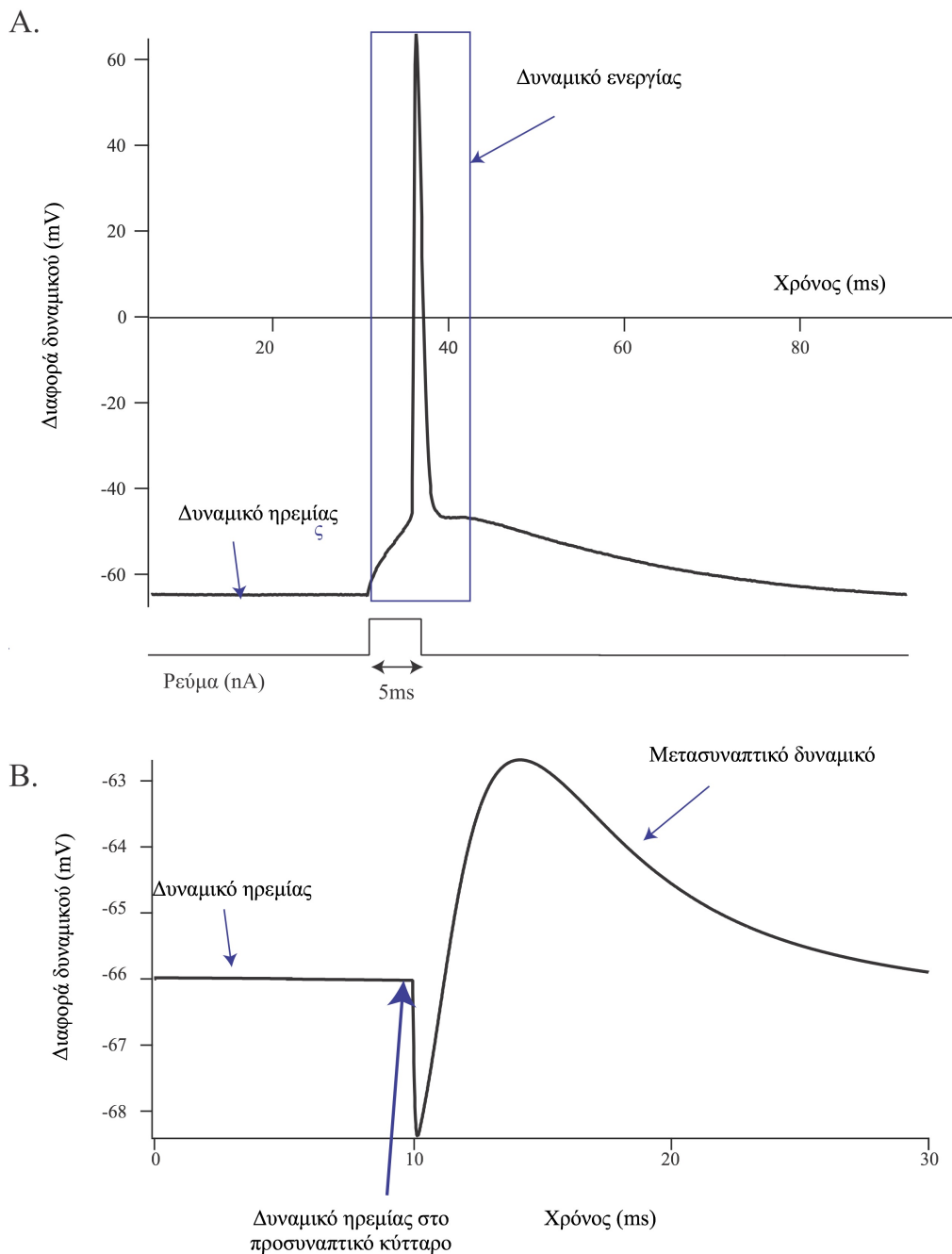
1.7 Συνδεσιμότητα νευρώνων

Η συνδεσιμότητα μεταξύ νευρικών κυττάρων δεν είναι τυχαία, αλλά γενετικά και περιβαλλοντικά προκαθορισμένη. Η συγκεκριμένη συνδεσιμότητα είναι ένα από τα χαρακτηριστικά που επιτρέπουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του νευρικού συστήματος. Υπάρχουν δισεκατομμύρια νευρώνες στον ανθρώπινο εγκέφαλο και κάθε νευρώνας δέχεται περίπου δέκα χιλιάδες συνάψεις, από διαφορετικά κύτταρα. Μπορεί να δεχθεί αρκετές συνάψεις και από το ίδιο το κύτταρο. Αυτό δείχνει την πολυπλοκότητα των νευρωνικών δικτύων που δημιουργούνται καθώς και τη δυσκολία για τη μελέτη της λειτουργίας τους. Παρόλα αυτά, αρκετά σαφή συμπεράσματα για τη μελέτη της λειτουργίας των νευρώνων μπορούν να προκύψουν από τη μελέτη κάποιων από τις συνάψεις που δέχεται ο κάθε νευρώνας. Τη συνδεσιμότητα μεταξύ των νευρώνων μπορούμε να τη μελετήσουμε σε ανατομικό επίπεδο, δηλαδή στην ταυτοποίηση των συνάψεων του κυττάρου, αλλά και σε λειτουργικό επίπεδο με τη μελέτη της πιθανότητας απόκρισης ενός νευρώνα (ή μιας εγκεφαλικής περιοχής) στη διέγερση ενός άλλου (ή μιας άλλης περιοχής).

Οι νευρώνες μπορεί να συνδέονται μεταξύ τους με διάφορους τρόπους. Παρακάτω αναφέρουμε κάποιους από αυτούς (Εικόνα 1.7)

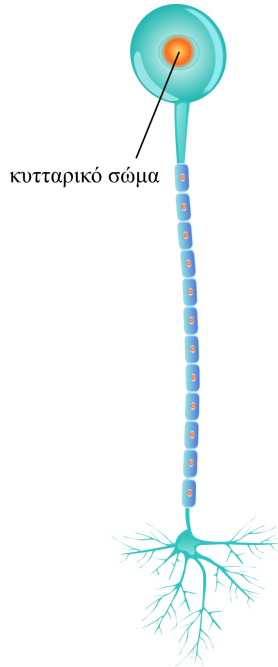
- Ορθόδρομη διέγερση (feedforward excitation), όπως για παράδειγμα η σύνδεση αισθητικού και κινητικού νευρώνα στο κύκλωμα του μυοτατικού αντανακλαστικού (βλ. κεφάλαιο 7).
- Ορθόδρομη αναστολή (feedforward inhibition). Ένα παράδειγμα ορθόδρομης αναστολής βρίσκεται επίσης στο κύκλωμα του μυοτατικού αντανακλαστικού.
- Οπισθόδρομη διέγερση (feedback excitation).
- Οπισθόδρομη αναστολή (feedback inhibition).
- Πλάγια αναστολή (lateral inhibition). Ο μηχανισμός της πλάγιας αναστολής χρησιμοποιείται για την αποτελεσματικότερη δημιουργία των υποδεκτικών πεδίων στο σωματοαισθητικό και οπτικό σύστημα.
- Σύγκλιση ή απόκλιση των νευρικών συνδέσεων.

Κάποια από αυτά τα κυκλώματα μπορούμε να τα παρατηρήσουμε στο πιο απλό νευρωνικό κύκλωμα, αυτό του μυοτατικού αντανακλαστικού. Σε αυτό το νευρωνικό κύκλωμα, η ενεργοποίηση ενός αισθητικού νευρώνα, συνάπτεται με έναν κινητικό νευρώνα (ορθόδρομη διέγερση) και έναν ανασταλτικό διάμεσο νευρώνα. Ο ανασταλτικός νευρώνας συνάπτεται κατόπιν με έναν άλλον κινητικό νευρώνα (ορθόδρομη αναστολή).

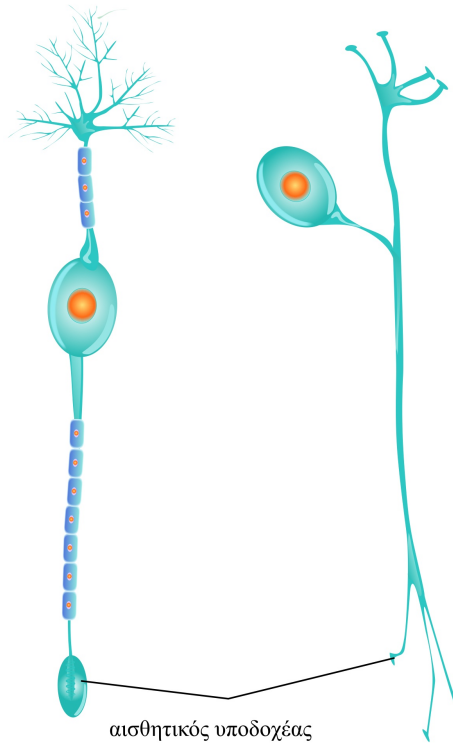


Εικόνα 1.5 Τα δύο διαφορετικά είδη ηλεκτρικών σημάτων στα νευρικά κύτταρα. Α. Το δυναμικό ενεργείας Β. Το μετασυναπτικό δυναμικό

Μονόπολο
νευρικό κύτταρο



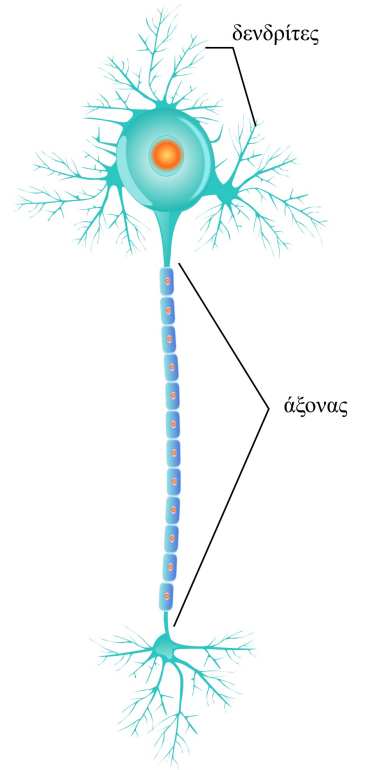
Δίπολο
νευρικό κύτταρο



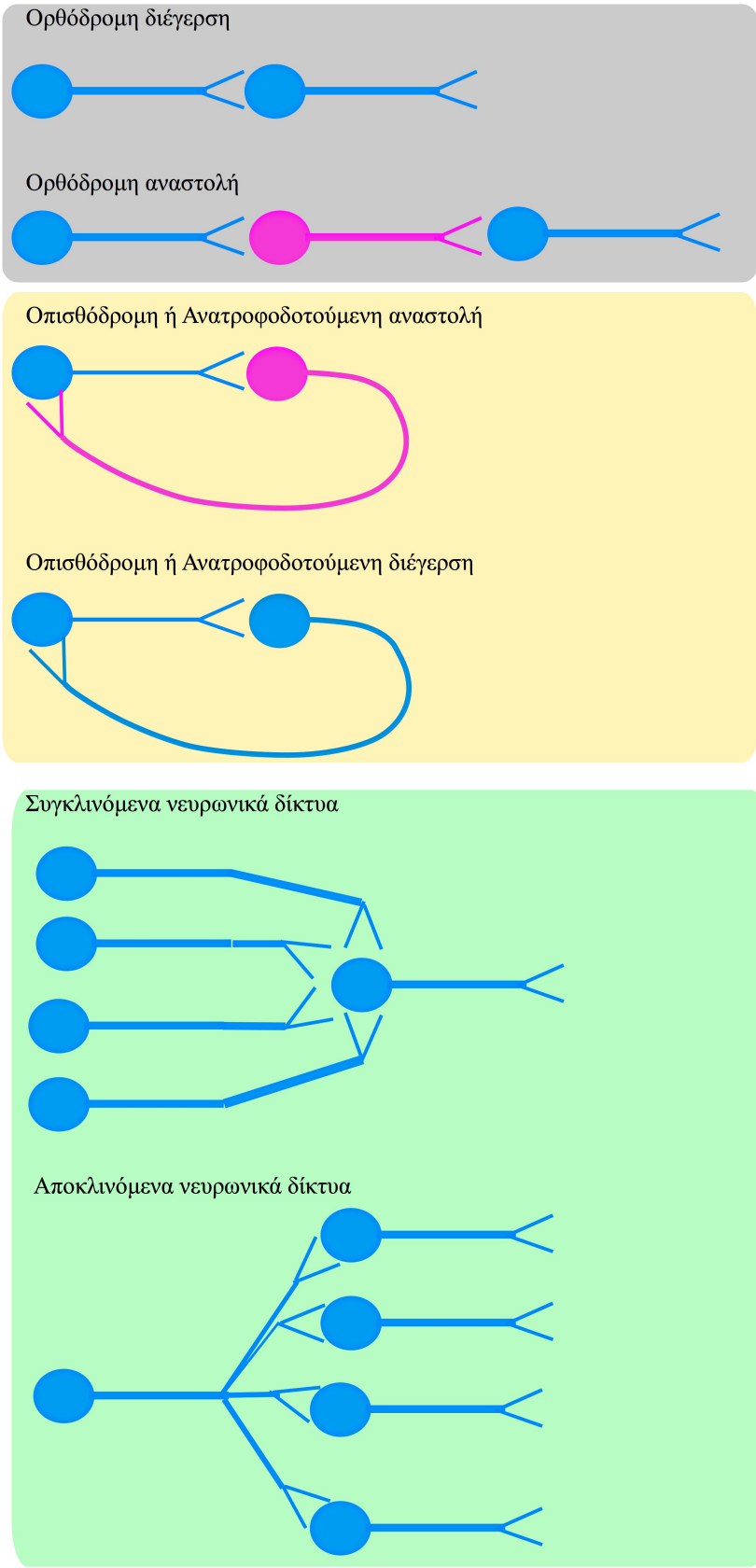
Ψευδομονόπολο
νευρικό κύτταρο



Πολύπολο
νευρικό κύτταρο



Εικόνα 1.6 Διαφορετικά είδη νευρικών κυττάρων

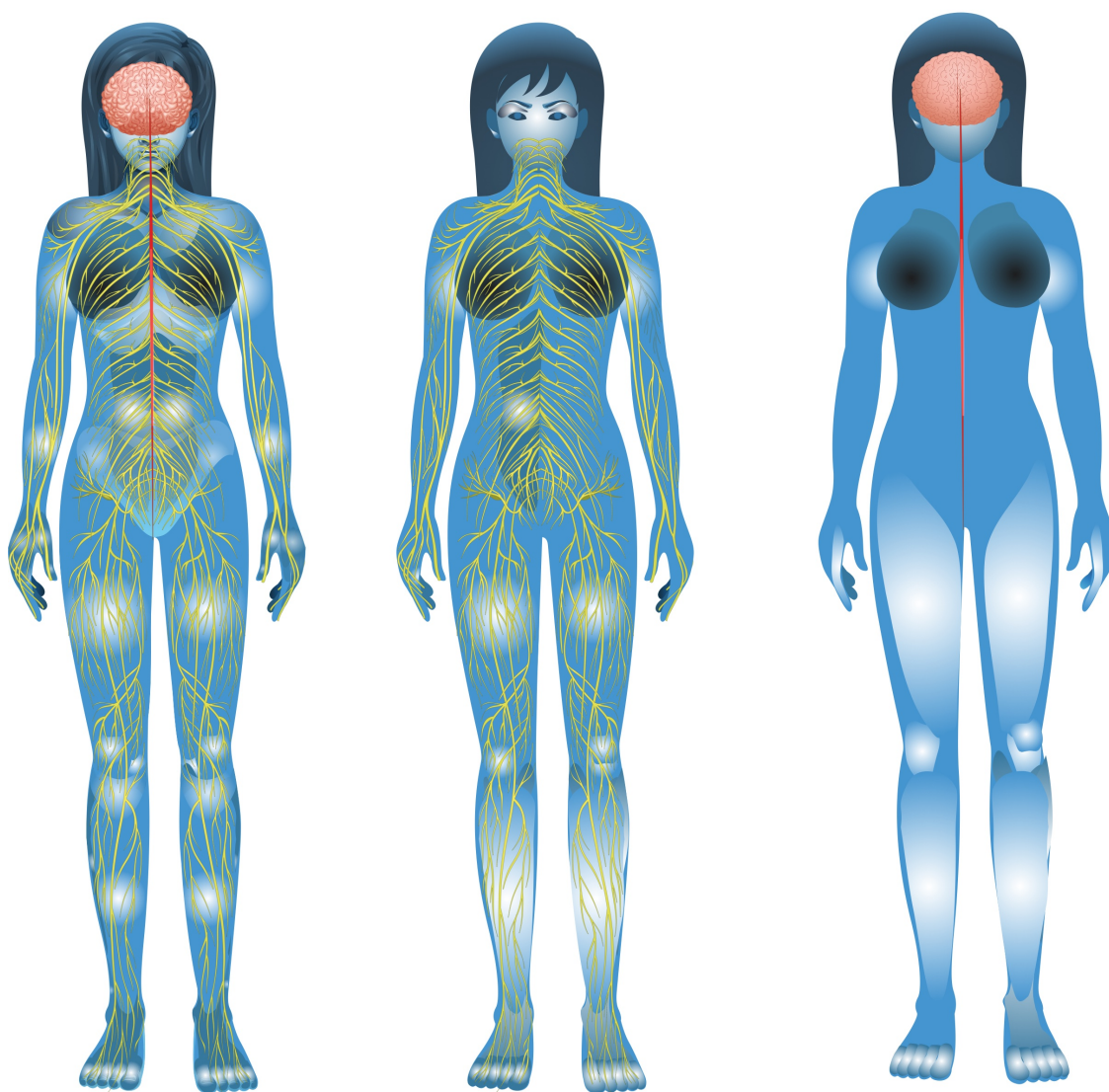


Εικόνα 1.7 Διαφορετικές μορφές νευρωνικών δικτύων

1.8 Μακροσκοπική Νευροανατομία

Το νευρικό σύστημα μπορούμε να το χωρίσουμε σε δύο βασικά μέρη: στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο περιφερειακό νευρικό σύστημα (Εικόνα 1.8). Το κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, ενώ το περιφερειακό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει τους νευρώνες και τα τμήματα που αλληλεπιδρούν/με την περιφέρεια, τα αισθητήρια όργανα ή τα εσωτερικά όργανα. Το περιφερειακό σύστημα μπορεί να χωριστεί σε σωματικό, δηλαδή σε αυτό που επικοινωνεί με τα αισθητήρια όργανα, το δέρμα και τους μυς, και σε αυτόνομο, δηλαδή αυτό που επικοινωνεί με τα εσωτερικά όργανα.

Το περιφερειακό νευρικό σύστημα δέχεται πληροφορίες από το περιβάλλον, μέσω των αισθητηρίων οργάνων, καθώς και από τα εσωτερικά όργανα του σώματος. Οι πληροφορίες αυτές μεταφέρονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο) όπου επεξεργάζονται και ολοκληρώνονται. Μετά από κάποια επεξεργασία, ενεργοποιούν το κινητικό σύστημα του κεντρικού νευρικού συστήματος, το οποίο εν τέλει μεταφέρει την πληροφορία μέσω των αξόνων των κινητικών νευρώνων στους μυς για την εκτέλεση κάποιας συμπεριφοράς.



Κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός)

Περιφερειακό νευρικό σύστημα

Εικόνα 1.8 Απεικόνιση του κεντρικού και περιφερειακού νευρικού συστήματος

1.9 Προστασία του νευρικού συστήματος

Εξαιτίας της μεγάλης σημασίας της σωστής λειτουργίας του νευρικού συστήματος για τον οργανισμό, το κεντρικό νευρικό σύστημα προφυλάσσεται με πολλούς τρόπους από το εξωτερικό περιβάλλον. Ο εγκέφαλος βρίσκεται εντός του εγκεφαλικού κρανίου ενώ ο νωτιαίος μυελός, εντός της σπονδυλικής στήλης. Περιβάλλεται από τρεις προστατευτικούς υμένες, ή μήνιγγες: α) τη σκληρή μήνιγγα, β) την αραχνοειδή και γ) τη χοριοειδή. Στο χώρο που υπάρχει μεταξύ των μηνίγγων κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο περιβάλλει τον εγκέφαλο και του επιτρέπει να επιπλέει σε αυτό. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό παράγεται από το χοριοειδές πλέγμα που βρίσκεται στα τοιχώματα των κοιλιών. Το γεγονός ότι ο εγκέφαλος επιπλέει σε αυτό το υγρό περιορίζει τον τραυματισμό των νευρικών κυττάρων από κραδασμούς και χτυπήματα. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό αποτελεί το εξωκυττάριο υγρό των νευρικών κυττάρων. Αντίθετα με τα υπόλοιπα κύτταρα του σώματος, τα συστατικά του αίματος δεν διαχέονται ελεύθερα από τις αρτηρίες στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφάλου. Οι αρτηρίες του εγκεφάλου περιβάλλονται από ενδοθηλιακά κύτταρα, πολύ στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους, τα οποία αποτελούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός επιτρέπει τη μεταφορά πολύ περιορισμένων ουσιών οι οποίες μπορούν να περάσουν την κυτταρική μεμβράνη με διάχυση.

1.10 Το κοιλιακό σύστημα

Το κοιλιακό σύστημα βρίσκεται εσωτερικά στον εγκέφαλο, περιλαμβάνει τέσσερις κοιλίες, ενώ συνέχεια των κοιλιών στο νωτιαίο μυελό αποτελεί το κεντρικό κανάλι. Μέσα στο κοιλιακό σύστημα κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο παράγεται από το χοριοειδές πλέγμα. Υπάρχουν δύο πλάγιες κοιλίες, η τρίτη κοιλία και η τέταρτη κοιλία. Οι πλάγιες κοιλίες βρίσκονται κάτω από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και το μεσολόβιο. Η τρίτη κοιλία βρίσκεται στο επίπεδο του θαλάμου, ενώ η τέταρτη κοιλία στο επίπεδο της παρεγκεφαλίδας (Βίντεο 1.1, <https://www.youtube.com/watch?v=K9BYEO9725k>, <http://neuromatiq.net/en.html>). Μακροσκοπικά, μπορούμε να παρατηρήσουμε τη φαιά ουσία και τη λευκή ουσία, ακόμη και με γυμνό μάτι σε ένα μονιμοποιημένο εγκέφαλο,. Η φαιά ουσία περιλαμβάνει τα κυτταρικά σώματα και τους δενδρίτες ενώ η λευκή ουσία περιλαμβάνει τους άξονες των νευρικών κυττάρων.

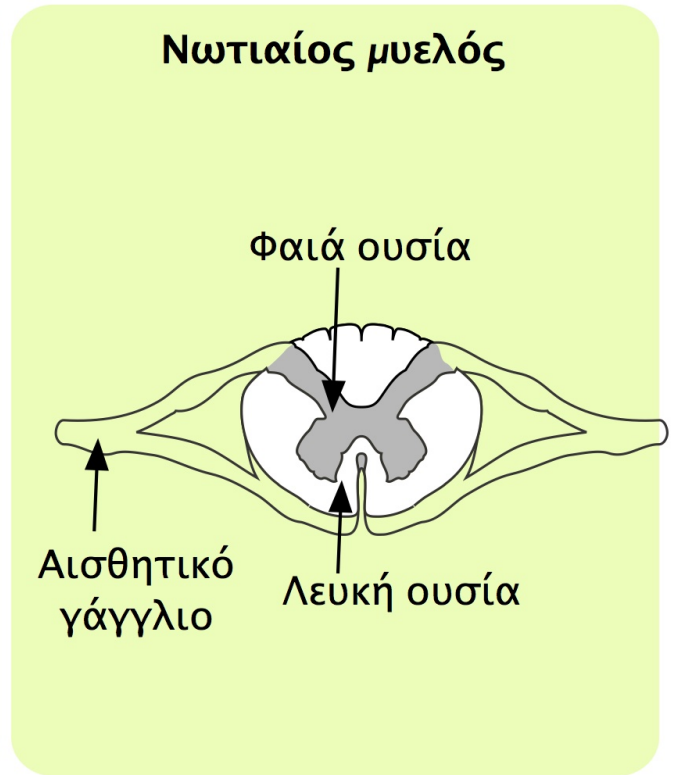
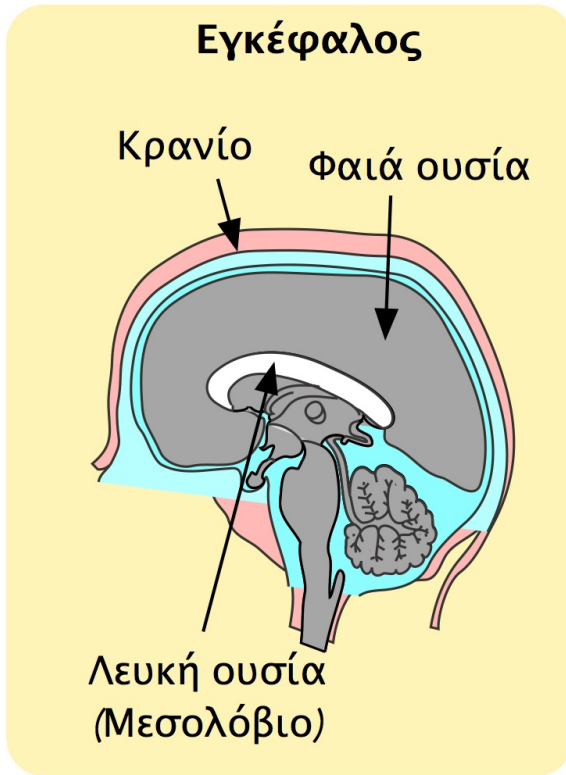
1.11 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) χωρίζεται σε 2 μέρη (Εικόνα 1.9): τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Μια βασική διαφορά μορφολογίας των δύο αυτών τμημάτων είναι η θέση της λευκής και φαιάς ουσίας. Στον εγκέφαλο, εξωτερικά υπάρχει η φαιά ουσία (εγκεφαλικός φλοιός) και εσωτερικά η λευκή ουσία (το μεσολόβιο). Στο νωτιαίο μυελό, η λευκή ουσία βρίσκεται εξωτερικά και η φαιά ουσία εσωτερικά. Στον άνθρωπο και στα θηλαστικά, ο εγκέφαλος χωρίζεται σε τέσσερα μέρη: 1) τελεγκέφαλο, 2) διάμεσο εγκέφαλο, 3) μεσεγκέφαλο και 4) οπισθεγκέφαλο.

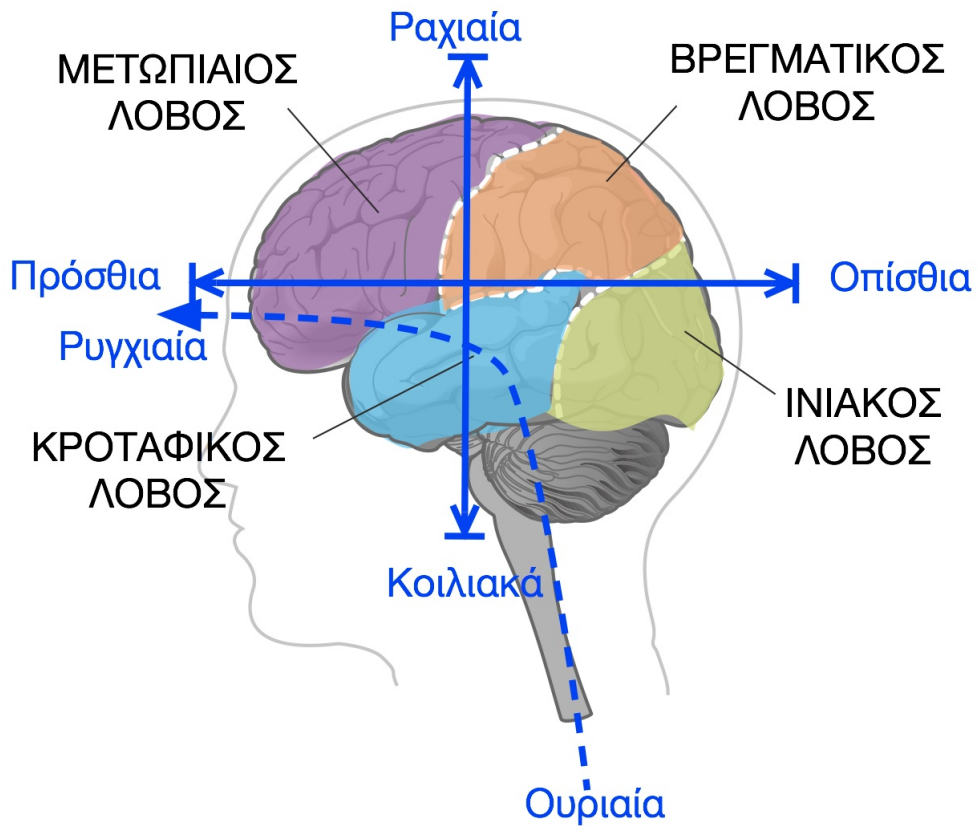
Κατά την αναφορά διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών, χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι όροι οι οποίοι βοηθούν στον ορισμό της θέσης μιας εγκεφαλικής περιοχής. Οι όροι αυτοί είναι οι παρακάτω (Εικόνα 1.10):

- Ραχιαία
- Κοιλιακά
- Πρόσθια
- Οπίσθια
- Ρυγχιαία
- Ουριαία

Για τη μελέτη του ΚΝΣ, λαμβάνονται τομές εγκεφάλου, οι οποίες βοηθούν στην μελέτη των εσωτερικών δομών του εγκεφάλου. Υπάρχουν 3 είδη τομών που χρησιμοποιούνται ευρέως: α) στεφανιαίες τομές (παράλληλες στο ραχιαίο-κοιλιακό άξονα), β) οριζόντιες τομές (παράλληλες στον πρόσθιο-οπίσθιο άξονα) και γ) οβελιαίες τομές (παράλληλες στη μέση τομή που χωρίζει τα δύο ημισφαίρια).



Εικόνα 1.9 Η θέση της φαϊάς και λευκής ουσίας στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό



Εικόνα 1.10 Απεικόνιση των λοβών του εγκεφαλικού φλοιού καθώς και των κατευθύνσεων αναφοράς που χρησιμοποιούνται στο νευρικό σύστημα

1.11.1 Τελεγκέφαλος

Ο τελεγκέφαλος αποτελείται από τις παρακάτω διακριτές περιοχές: α) τον εγκεφαλικό φλοιό, β) τα βασικά γάγγλια, γ) τον υπόκαμπο και δ) την αμυγδαλή.

Ο εγκεφαλικός φλοιός αποτελείται από δύο ημισφαίρια τα οποία διαχωρίζονται με την μεσαία, επιμήκη σχισμή. Στα ανώτερα θηλαστικά (γάτα, σκύλος, πρωτεύοντα), η επιφάνεια του κάθε ημισφαιρίου αποτελείται από έλικες και αύλακες. Το κάθε ημισφαίριο διακρίνεται σε 4 λοβούς, μετωπιαίο, βρεγματικό, κροταφικό και ινιακό (Εικόνα 1.10). Οι νευρώνες μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού συνδέονται μεταξύ τους με νευρικές ίνες που σχηματίζουν το μεσολόβιο.

Στο μετωπιαίο λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός, και συγκεκριμένα στην έλικα πρόσθια της κεντρικής αύλακας (προκεντρική έλικα). Η περιοχή αυτή είναι υπεύθυνη για την κίνηση και αντιπροσωπεύονται σε αυτήν όλοι οι μυς του σώματος. Στο βρεγματικό λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός, και συγκεκριμένα στην έλικα όπισθεν της κεντρικής αύλακας (μετακεντρική έλικα). Η περιοχή αυτή δέχεται πληροφορίες σχετικά με τις αισθήσεις αφής, πίεσης, πόνου και θερμότητας από όλες τις περιοχές του σώματος. Στον ινιακό λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός, ο οποίος δέχεται τα οπτικά ερεθίσματα μέσω του θαλάμου. Στον κροταφικό λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής ακουστικός φλοιός ο οποίος δέχεται τα ακουστικά ερεθίσματα μέσω του θαλάμου και του κάτω διδυμίου. Το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφαλικού φλοιού αποτελείται από συνειρμικές περιοχές, οι οποίες δέχονται και επεξεργάζονται πληροφορίες από παραπάνω από μια αισθήσεις.

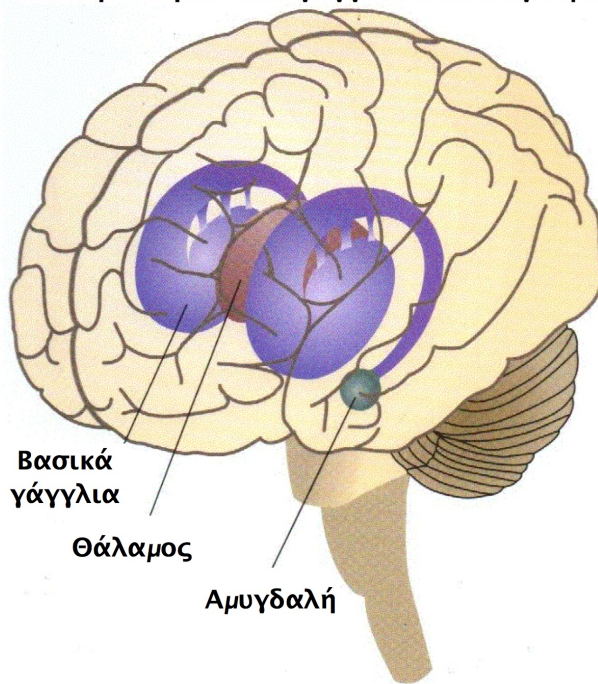
Όλες οι περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού είναι οργανωμένες σε 6 στοιβάδες. Η πρώτη στοιβάδα ονομάζεται μοριακή στοιβάδα, στην οποία δεν υπάρχουν κυτταρικά σώματα νευρώνων αλλά υπάρχουν κυρίως δενδρίτες και άξονες. Η δεύτερη στοιβάδα περιλαμβάνει μικρά κοκκώδη κύτταρα και ονομάζεται έξω κοκκώδης στοιβάδα. Η τρίτη στοιβάδα περιλαμβάνει μικρούς πυραμιδικούς νευρώνες και ονομάζεται έξω πυραμιδική στοιβάδα. Οι νευρώνες της στοιβάδας II και III μιας φλοιικής περιοχής συνδέονται με νευρώνες της στοιβάδας II και III άλλων εγκεφαλικών περιοχών. Επομένως, τα νευρωνικά κυκλώματα της στοιβάδας II και III είναι ενδοφλοιικά νευρωνικά κυκλώματα. Η τέταρτη στοιβάδα περιλαμβάνει κοκκώδη κύτταρα και ονομάζεται έσω κοκκώδης στοιβάδα. Οι νευρώνες της στοιβάδας IV δέχονται συναπτικές συνδέσεις από το θάλαμο. Η στοιβάδα V περιλαμβάνει πυραμιδικούς νευρώνες και ονομάζεται έξω πυραμιδική στοιβάδα. Οι νευρώνες της στοιβάδας V δημιουργούν συνάψεις με νευρώνες που βρίσκονται σε υποφλοιικές περιοχές. Η έκτη στοιβάδα περιλαμβάνει μια ποικιλομορφία κυττάρων και ονομάζεται πολυμορφική στοιβάδα.

Τα βασικά γάγγλια (Εικόνα 1.11) είναι μια σημαντική εσωτερική δομή του εγκεφάλου και περιλαμβάνει διάφορους πυρήνες, δηλαδή συμπλέγματα όμοιων λειτουργικά νευρώνων. Οι πυρήνες από τους οποίους αποτελείται είναι οι παρακάτω:

- Πυρήνας του ραβδωτού
- Κέλυφος
- Υποθαλάμιος πυρήνας
- Έσω/έξω ωχρή σφαίρα
- Μέλαινα ουσία

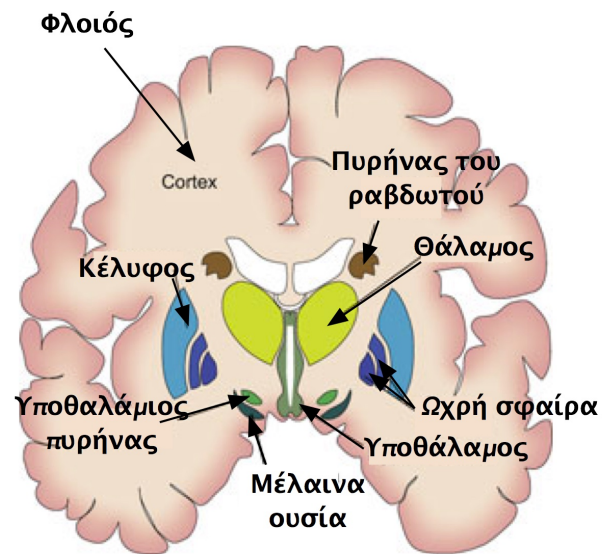
Τα βασικά γάγγλια συμμετέχουν στις διαδικασίες της κίνησης και της ανταμοιβής. Πυρήνες των βασικών γαγγλίων εμπλέκονται σε σημαντικές νευρολογικές ασθένειες όπως αυτή του Πάρκινσον και του Χάντινγκτον, όπως θα περιγραφεί περισσότερο στο Κεφάλαιο 7.

Η θέση των βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο



<http://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/Huntington%27s+Disease>

Οι διαφορετικές περιοχές των βασικών γαγγλίων



<http://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/Basal+Ganglia+II>

Εικόνα 1.11 Η θέση των βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο

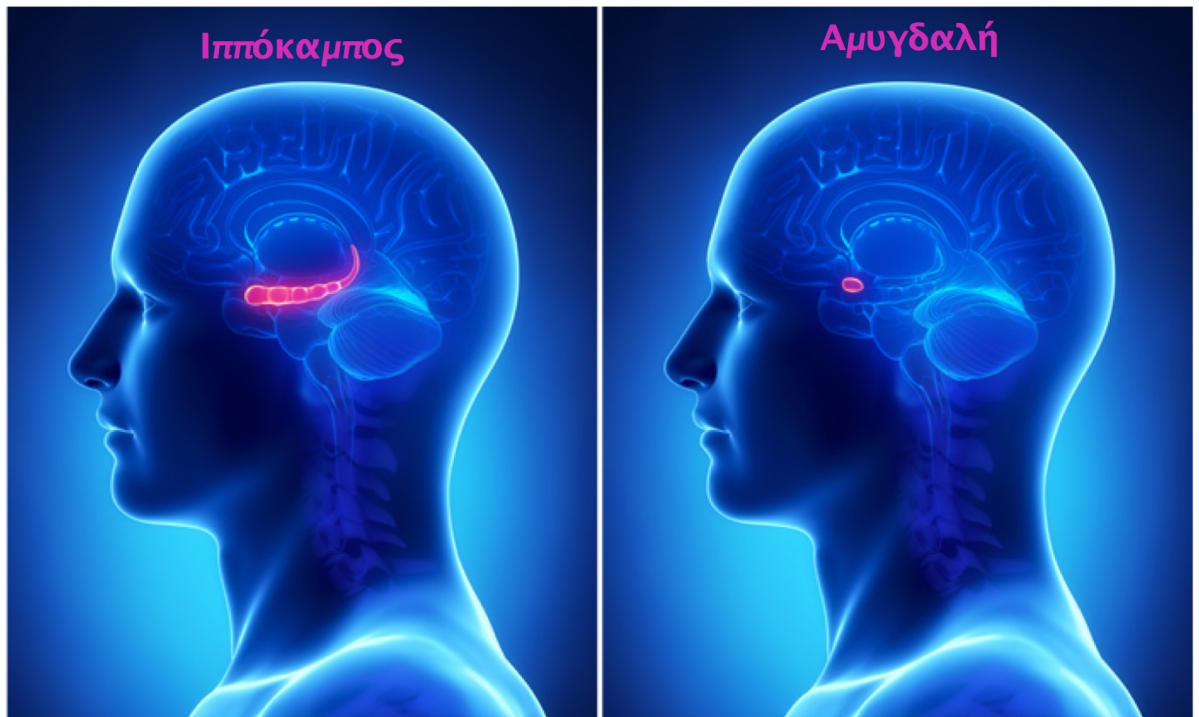
Ο ιππόκαμπος (Εικόνα 1.13) είναι μια εγκεφαλική δομή σε σχήμα C, η οποία βρίσκεται εσωτερικά στον κροταφικό λοβό. Λειτουργικά, είναι η περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στη δημιουργία νέων μνημών, στην αποθήκευση βραχύχρονων μνημών καθώς και στην ανάκληση μακρόχρονων μνημών. Διαφοροποιείται σε τρεις δομές: την οδοντωτή έλικα, το αμμόνιο κέρασ και το υπόθεμα. Η οδοντωτή έλικα που ονομάζεται έτσι λόγω των οδοντωμάτων της επιφάνειάς της είναι το πιο εσωτερικό τμήμα του ιπποκάμπου. Πλευρικά αναπτύσσεται το αμμόνιο κέρασ (cornu ammonis-CA) το οποίο ακολουθείται από το υπόθεμα του ιπποκάμπου. Το αμμόνιο κέρασ περιλαμβάνει τέσσερα διακριτά πεδία γνωστά ως CA1-CA4. Η CA1 συνορεύει με το υπόθεμα του ιπποκάμπου ενώ η CA4 είναι μια ομάδα μεγάλων κυττάρων που καλύπτουν την πύλη της οδοντωτής έλικας.

Όλες οι περιοχές του ιπποκάμπου απαρτίζονται από ξεχωριστές στιβάδες. Στην οδοντωτή έλικα, η πιο εξωτερική στοιβάδα είναι η πολυμορφική η οποία περιλαμβάνει πολλούς ενδονευρώνες και άξονες των κοκκιωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας που περνούν μέσω αυτής της στοιβάδας στη CA3. Η κοκκιώδης στιβάδα που ακολουθεί περιλαμβάνει τα σώματα των κοκκιωδών κυττάρων. Αμέσως μετά βρίσκεται η μοριακή στιβάδα στην οποία καταλήγουν άξονες από νευρώνες του ενδορινικού φλοιού, οι οποίοι σχηματίζουν τη διατριαινύσα οδό και δημιουργούν διεγερτικές συνάψεις με ακραίους κορυφαίους δενδρίτες των κοκκιωδών κυττάρων. Στις περιοχές του αμμόνιου κέρατος, η πιο επιφανειακή στιβάδα ονομάζεται σκάφη (alveus) και περιλαμβάνει άξονες πυραμιδικών νευρώνων που προεκβάλλουν στην ψαλίδα (fornix) μια από τις κύριες εξόδους του ιπποκάμπου. Η αμέσως επόμενη στιβάδα είναι η πολυμορφική στοιβάδα (stratum oriens) η οποία αποτελείται από διάφορους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες και τους βασικούς δενδρίτες των πυραμιδικών. Ακολουθεί η πυραμιδική στοιβάδα (stratum pyramidale) που περιλαμβάνει τα σώματα των κύριων διεγερτικών πυραμιδικών νευρώνων του ιπποκάμπου και είναι η πιο ευδιάκριτη στοιβάδα. Πιο εσωτερικά βρίσκεται μια από τις λεπτότερες στιβάδες, η διάφανη στοιβάδα (stratum lucidum), μέσω της οποίας επικοινωνούν οι βρυώδεις ίνες των κοκκιωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας με την περιοχή CA3. Συνάψεις αυτών των ινών ανιχνεύονται και στην πυραμιδική στιβάδα. Στη συνέχεια συναντάται η ακτινωτή στοιβάδα (stratum radiatum) που περιέχει παράπλευρες ίνες της οδού Schaffer οι οποίες είναι προεκβολή της CA3 στη CA1. Ανιχνεύονται επίσης ενδονευρώνες παρόμοιοι με αυτούς των ανώτερων στιβάδων. Η επόμενη στιβάδα ονομάζεται βοθριώδης-μοριακή στοιβάδα (stratum

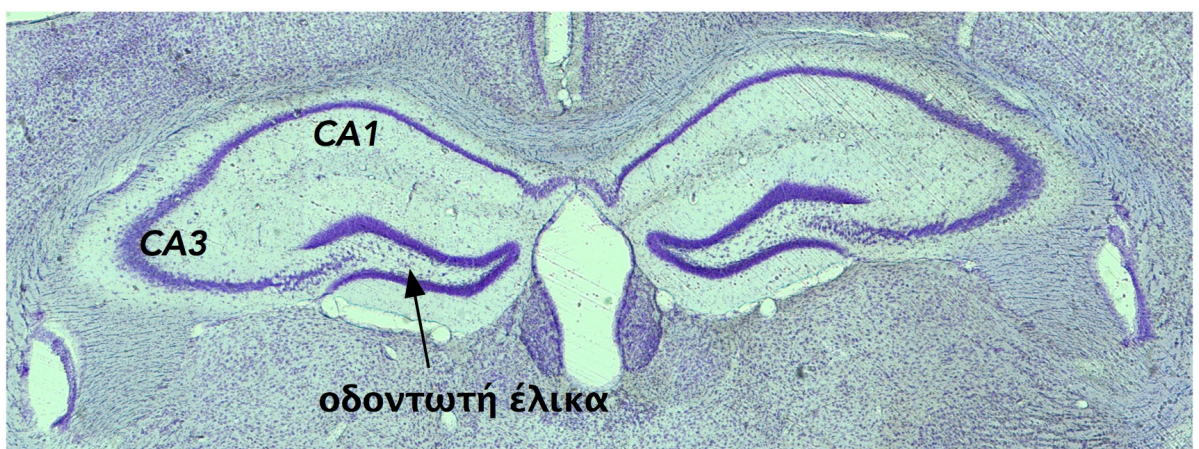
lacunosum-molecular) και περιλαμβάνει τους άξονες της διατιτραίνουσας οδού από τα επιφανειακά επίπεδα του ενδορρινικού φλοιού. Μετά από την περιοχή CA1 ακολουθεί η περιοχή που ονομάζεται υποθήμα. Πυραμιδικά κύτταρα της CA1 στέλνουν τους άξονές τους στην περιοχή του υποθήματος και στις βαθύτερες στιβάδες του ενδορρινικού φλοιού. Οι νευρώνες του υποθήματος στέλνουν τους άξονές τους κυρίως στον ενδορρινικό φλοιό.

Η αμυγδαλή (Εικόνα 1.12) βρίσκεται και αυτή στον κροταφικό λοβό και είναι μια μικρή δομή που φαίνεται μακροσκοπικά ως προέκταση του ιπποκάμπου. Στην αμυγδαλή κωδικοποιούνται ερεθίσματα που έχουν σχέση με το φόβο καθώς και τη σχέση διαφόρων ερεθισμάτων με καταστάσεις που προκαλούν φόβο.

A. Η θέση του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής στον εγκέφαλο



B. Οι υποπεριοχές του ιπποκάμπου



Εικόνα 1.12 Η θέση του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής στον εγκέφαλο και η δομή του ιπποκάμπου σε στεφανιαίες τομές από εγκέφαλο μύος

1.11.2 Διεγκέφαλος

Μεταξύ των ημισφαιρίων και μεσεγκεφάλου υπάρχει ο διεγκέφαλος που αποτελείται από τον α) θάλαμο και β) τον υποθάλαμο.

- **Θάλαμος.** Είναι μια σφαιρική δομή στο εσωτερικό του εγκεφάλου και βρίσκεται κοιλιακά του μεσολοβίου και αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο σταθμό των αισθητικών και κινητικών πληροφοριών από τον νωτιαίο μυελό και άλλες υπο-φλοιϊκές περιοχές του εγκεφάλου προς τον εγκεφαλικό φλοιό. Συγκεκριμένα, υπάρχουν πυρήνες που δέχονται πληροφορία από τα αισθητήρια όργανα και τη μεταβιβάζουν στον αντίστοιχο πρωτογενή φλοιό. Για παράδειγμα, στο οπτικό σύστημα, το οπτικό νεύρο καταλήγει στον έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου, και τα νευρικά κύτταρα του πυρήνα αυτού προβάλλουν στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, στον ινιακό λοβό. Αντίστοιχα, ο έσω γονατώδης πυρήνας έχει τον ίδιο ρόλο στο ακουστικό σύστημα, και ο μέσοκοιλιακός πυρήνας για το σωματοαισθητικό σύστημα. Ο θάλαμος έχει επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κατάστασης του ύπνου και της εγρήγορσης. Υπάρχουν ανατροφοδοτούμενες συνδέσεις μεταξύ του θαλάμου και του φλοιού και οι οποίες πιθανόν συμμετέχουν στη συνείδηση.
- **Υποθάλαμος.** Βρίσκεται στην κοιλιακή επιφάνεια του εγκεφάλου πίσω από το οπτικό χίασμα και τα μαστικά σωματίδια. Στον υποθάλαμο υπάρχουν πυρήνες που έχουν σχέση με την ομοιόσταση του οργανισμού και τη ρύθμιση φυσιολογικών διεργασιών του σώματος, όπως ο μεταβολισμός, η θερμοκρασία, η αίσθηση κορεσμού, δίψας, κικκάδιων ρυθμών.

1.11.3 Μεσεγκέφαλος

Ο μεσεγκέφαλος βρίσκεται, όπως λέει και το όνομά του, στο μέσο του εγκεφάλου, κοιλιακά του θαλάμου και ραχιαία της γέφυρας. Στην περιοχή αυτή υπάρχουν τα άνω και κάτω διδύμια, τα οποία βρίσκονται ραχιαία και αποτελούν σημαντικές περιοχές ανάλυσης οπτικών και ακουστικών ερεθισμάτων αντίστοιχα, κυρίως στα ψάρια, αμφίβια και πτηνά. Στην περιοχή αυτή επίσης υπάρχουν πυρήνες κυττάρων που εκκρίνουν τη ντοπαμίνη -μέλανα περιοχή, τη νορεπινεφρίνη – υπομέλανος τόπος, και τη σεροτονίνη – πυρήνας της ραφής.

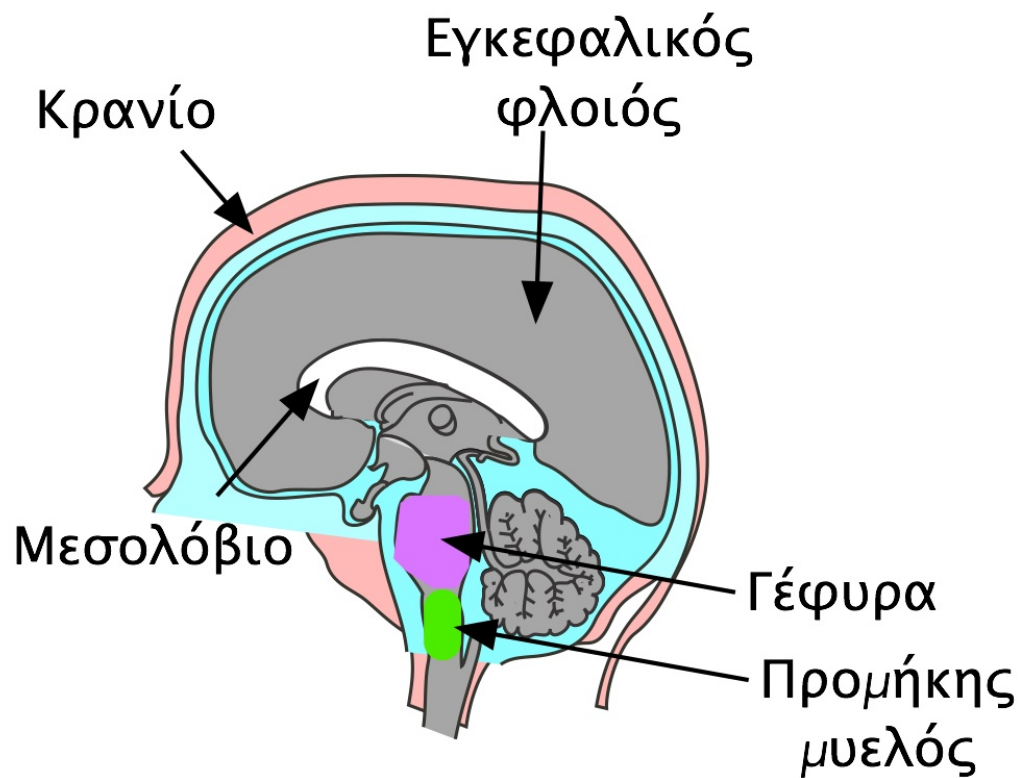
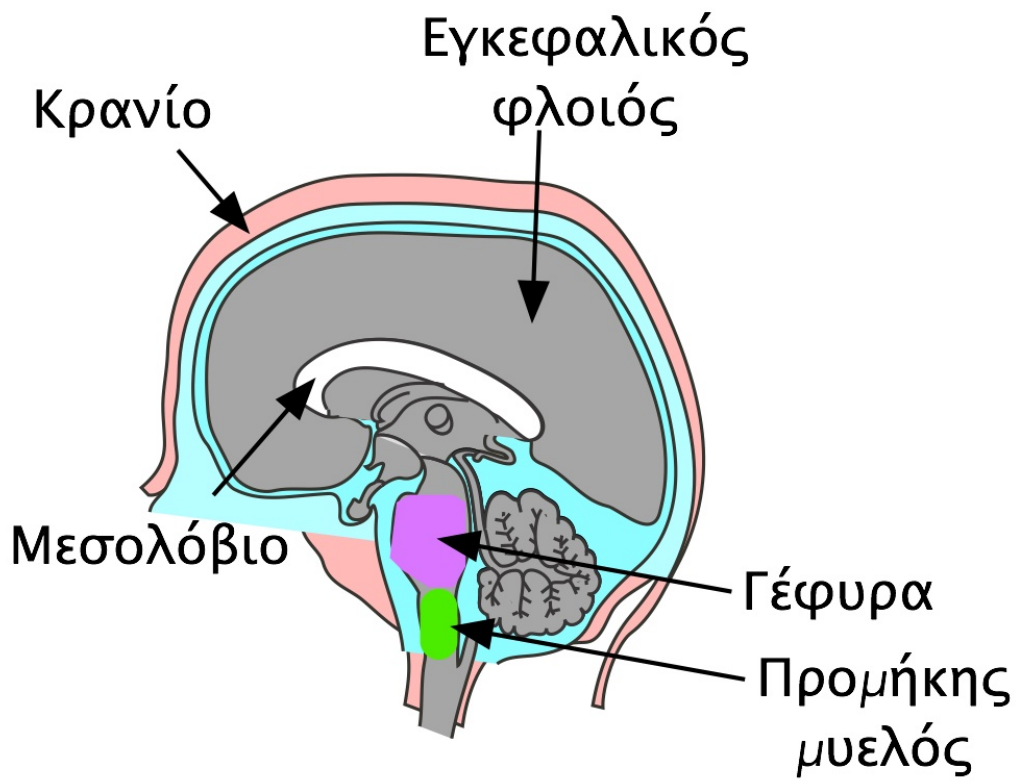
1.11.4 Οπισθεγκέφαλος

Ο οπισθεγκέφαλος περιλαμβάνει α) την παρεγκεφαλίδα, β) τη γέφυρα και γ) τον προμήκη μυελό (Εικόνα 1.13, 1.14)

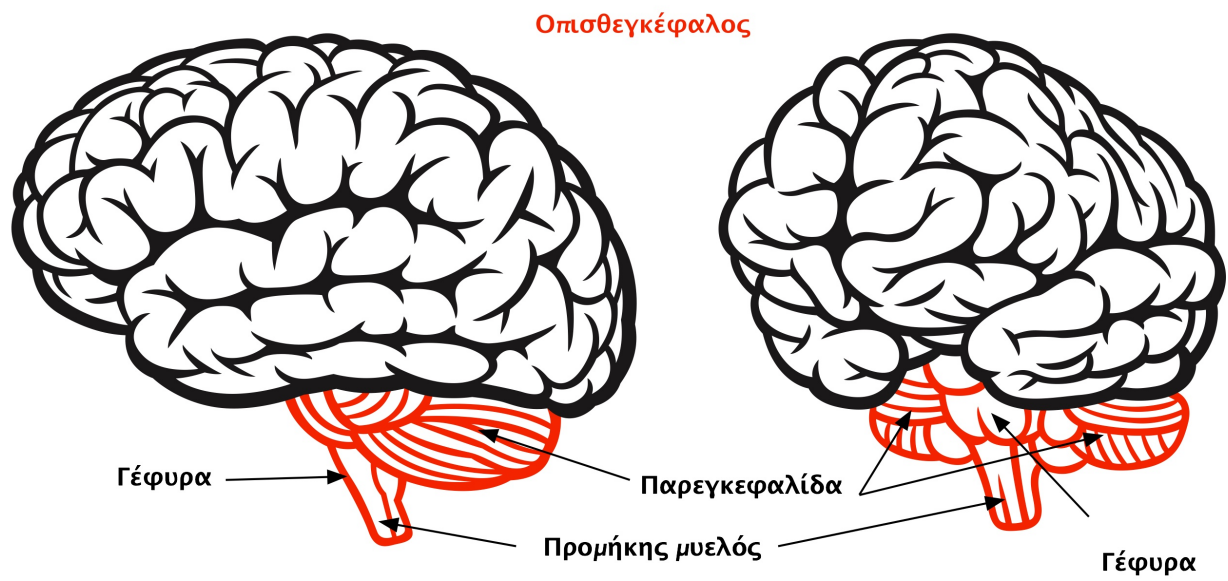
Η παρεγκεφαλίδα ονομάζεται επίσης «μικρός εγκέφαλος». Όπως ο εγκεφαλικός φλοιός, αποτελείται από δύο ημισφαίρια και το σκώληκα. Διαχωρίζεται σε τρεις λοβούς: στο λοβό του οξιδίου και της κροκύδας, στον πρόσθιο και οπίσθιο λοβό. Λειτουργικά, μπορεί να χωριστεί στην αιθουσοπαρεγκεφαλίδα, νωτιαιοπαρεγκεφαλίδα και εγκεφαλοπαρεγκεφαλίδα. Στις λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας περιλαμβάνεται ο συντονισμός και η ακρίβεια των μυϊκών κινήσεων, ο έλεγχος του μυϊκού τόνου, η διατήρηση της στάσης και της ισορροπίας του σώματος. Δομικά, η παρεγκεφαλίδα περιλαμβάνει το φλοιό της παρεγκεφαλίδας και τους εν τω βάθει πυρήνες. Ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας είναι οργανωμένος σε 3 στοιβάδες.

- Τη μοριακή στοιβάδα
- Τη στοιβάδα των κυττάρων Purkinje
- Την κοκκώδη στοιβάδα

Η γέφυρα είναι μια σφαιρική δομή μεταξύ του μεσεγκεφάλου και του προμήκη μυελού. Περιέχει άξονες που συνδέουν την παρεγκεφαλίδα και τον προμήκη μυελό με τα ημισφαίρια και τα σώματα των κυττάρων των οποίων οι άξονες σχηματίζουν τα κρανιακά νεύρα, 5ο, 6ο, 7ο και 8ο. Ο προμήκης μυελός περιέχει τα κέντρα ελέγχου των σπλαχνικών λειτουργιών (ρυθμιστικά κέντρα αναπνοής, καρδιακής λειτουργίας, αγγειοκινητικών λειτουργιών). Από τον προμήκη εξέρχονται 4 κρανιακά νεύρα.



Εικόνα 1.13 Η θέση της γέφυρας και του προμήκη μυελού στον εγκέφαλο



Εικόνα 1.14 Η θέση της γέφυρας, του προμήκη μυελού και της παρεγκεφαλίδας στον εγκέφαλο

Βιβλιογραφία

Sutton MA, Schuman EM (2006) Dendritic Protein Synthesis, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cell* 127:49–58.

Κεφάλαιο 2 - Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες

Σύνοψη

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι ηλεκτρικές ιδιότητες των νευρώνων. Αρχικά, θα παρουσιαστούν τα χαρακτηριστικά του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου περιβάλλοντος (π.χ. συγκεντρώσεις ιόντων και δυναμικό ισορροπίας των ιόντων) καθώς και της μεμβράνης των κυττάρων (διπλοστοιβάδα φωσφολιπιδίων και διάλυτοι ιόντων) που καθορίζουν το επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης. Το κύτταρο θα περιγραφεί ως ένα κύκλωμα RC. Θα αναλυθούν οι παθητικές και ενεργητικές ιδιότητες των νευρικών κυττάρων, καθώς και η ιοντική τους βάση. Για το λόγο αυτό, θα παρουσιαστούν οι ιδιότητες πρωτεϊνών που μετακινούν ιόντα, τους διαύλους ιόντων

Τέλος, θα παρουσιαστούν οι τεχνικές με τις οποίες γίνεται δυνατή η καταγραφή και μελέτη του δυναμικού της μεμβράνης των νευρώνων.

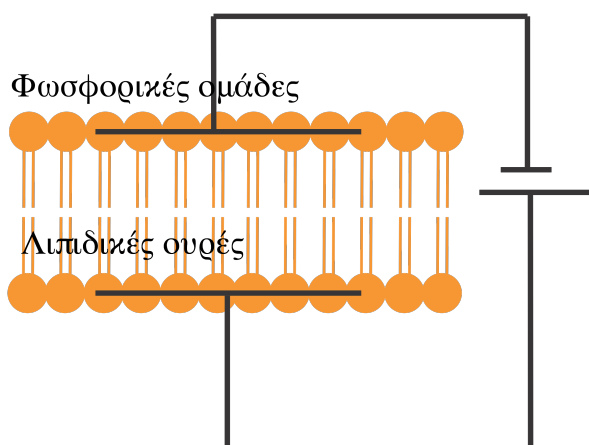
Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου απαιτούνται βασικές γνώσεις μοριακής και κυτταρικής βιολογίας καθώς και βασικές έννοιες φυσικής.

2.1 Εισαγωγή

Οι νευρώνες επικοινωνούν και κωδικοποιούν τις πληροφορίες που δέχονται, επεξεργάζονται και μεταφέρουν με ηλεκτρικά σήματα. Τα ηλεκτρικά σήματα δημιουργούνται από τη διάχυση των ιόντων μέσω εξειδικευμένων πρωτεϊνών, των διαύλων ιόντων, και επηρεάζονται από τις συγκεντρώσεις των ιόντων στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο.

Κάθε κύτταρο στο σώμα μας περιβάλλεται από εξωκυττάριο υγρό, το οποίο περιέχει διάφορους τύπους ιόντων, καθώς και πρωτεΐνες. Η κυτταρική μεμβράνη διαχωρίζει το εσωτερικό των κυττάρων από αυτό το εξωκυττάριο υγρό. Αποτελείται από φωσφολιπίδια, τα οποία περιέχουν μια υδρόφιλη κεφαλή (φωσφορική ομάδα) και δυο υδρόφοβες ουρές λιπιδίων (Εικόνα 2.1). Η παρουσία των λιπόφιλων ουρών των φωσφολιπιδίων δεν επιτρέπει την ελεύθερη μετακίνηση ιόντων και άλλων ουσιών μεγάλου μοριακού βάρους. Μόνο μη πολικά και μικρού μεγέθους μόρια μπορούν να διαχυθούν ελεύθερα στη μεμβράνη. Για παράδειγμα, τα αέρια, όπως το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα, τα στεροειδή, και λιπαρά οξέα είναι τα κυρίως μη-πολικά μόρια που διαχέονται κατά μήκος της μεμβράνης γρήγορα.



Εικόνα 2.1 Αναπαράσταση της διπλοστοιβάδας φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης ως ένας πυκνωτής

Η μη ελεύθερη μετακίνηση των ιόντων έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφορετικών συγκεντρώσεων των ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση του ιόντος νατρίου είναι μια τάξη μεγέθους μεγαλύτερη στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ η συγκέντρωση του ιόντος καλίου είναι μία τάξη μεγέθους μεγαλύτερη στον ενδοκυττάριο χώρο (Πίνακας 1). Επιπλέον, το ασβέστιο, το μαγνήσιο και το χλώριο είναι σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο. Το ασβέστιο έχει μια πολύ μικρή συγκέντρωση στον ενδοκυττάριο χώρο, γιατί η ένωσή του με φωσφορικές ομάδες προκαλεί κατακρημνίσεις. Στον ενδοκυττάριο χώρο, το ασβέστιο υπάρχει σε μεγάλη συγκέντρωση αποθηκευμένο σε οργανίδια του κυττάρου, και συγκεκριμένα στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

v	Ιόν	Εξωκυττάριος χώρος	Ενδοκυττάριος χώρος
a ⁺	N	145mM	15mM
	K ⁺	4mM	150mM
-	Cl	110mM	10mM
++	Ca	2mM	10 ⁻⁵ mM
g ⁺⁺	M	2mM	0.5mM
	P _i	2mM	40mM
	H ⁺	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁷ M
ωτεινή	πρ	0.2mM	4mM
CO ⁻³	H	0.2mM	4mM
H	p	7.4	7.0

Πίνακας 2.1: Συγκέντρωση ιόντων στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο.

Η λιπιδική διπλοστοιβάδα, επίσης, δίνει στην κυτταρική μεμβράνη την ιδιότητα του **πυκνωτή** (Εικόνα 2.1). Ένας πυκνωτής αποτελεί μια διάταξη υλικών η οποία επιτρέπει τη συσσώρευση ηλεκτρικού φορτίου, και άρα τη συσσώρευση *ηλεκτρικής ενέργειας*. Ως πυκνωτής, η λιπιδική διπλοστοιβάδα έχει χωρητικότητα 1 μF/cm² που εξαρτάται από τη δομή και τις ιδιότητες των λιπιδίων της. Η χωρητικότητα της διπλοστοιβάδας δεν μπορεί να τροποποιηθεί με κάποιο φυσικό τρόπο, αλλά μπορεί να είναι διαφορετική σε διαφορετικά κύτταρα. Για παράδειγμα, η λειτουργική χωρητικότητα των μυϊκών κυττάρων είναι μεγαλύτερη του 1 μF/cm² εξαιτίας των αναδιπλώσεων της μεμβράνης (σωληνίσκοι T στα μυϊκά κύτταρα), ενώ η χωρητικότητα των μυελινομένων αξόνων των νευρώνων είναι πολύ μικρότερη του 1 μF/cm² λόγω της μυελίνης.

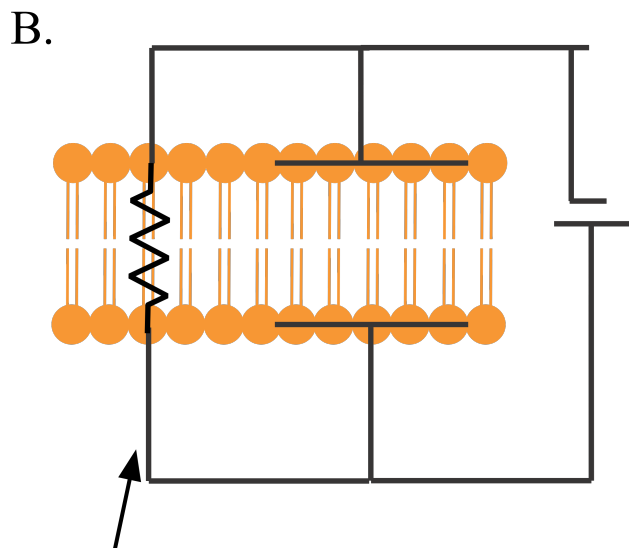
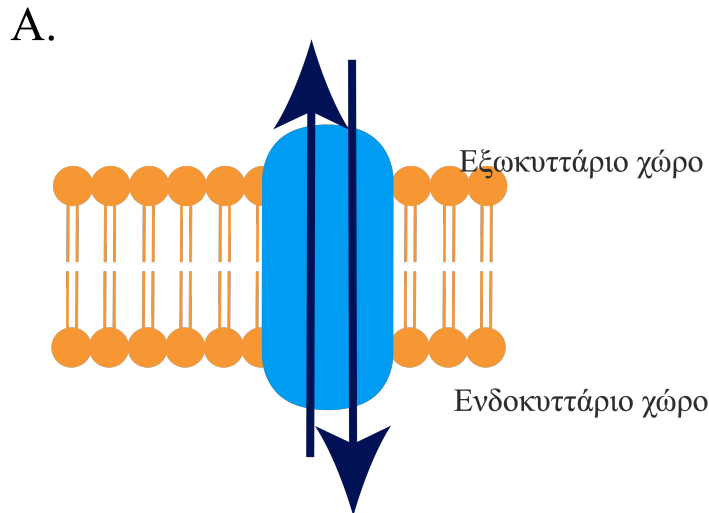
Στην κυτταρική μεμβράνη υπάρχουν και ενσωματωμένες πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στην ελεγχόμενη μεταφορά ιόντων ή άλλων ουσιών μέσα ή έξω από τον ενδοκυττάριο χώρο. Είδη πρωτεϊνών που επιτρέπουν την ελεγχόμενη μετακίνηση ιόντων αποτελούν διαφορετικοί τύποι μεταφορέων και οι διάλυτοι ιόντων (Εικόνα 2.2A). Οι διάλυτοι ιόντων είναι ενσωματωμένες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες σχηματίζουν έναν πόρο που όταν είναι ανοιχτός, διαχέονται ιόντα ανάλογα με το ηλεκτροχημικό δυναμικό τους. Οι διάλυτοι ιόντων μπορούν να χαρακτηριστούν

- ανάλογα με το είδος του ιόντος που διαπερνάει τον διάλυτο (π.χ. διάλυτοι νατρίου, διάλυτοι καλίου, διάλυτοι ασβεστίου, μη-επιλεκτικοί διάλυτοι ιόντων,
- ανάλογα με τον τρόπο που ανοίγει ο διάλυτος (π.χ. τασο-εξαρτώμενοι διάλυτοι, προσδετο-εξαρτώμενοι διάλυτοι, ασβεστο-εξαρτώμενοι διάλυτοι)
- ανάλογα με τον τρόπο που απενεργοποιούνται (π.χ. γρήγορης ή αργής απενεργοποίησης)

Οι διάλυτοι που είναι πολύ σημαντικοί για τη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας του κυττάρου είναι κυρίως διάλυτοι καλίου, και συγκεκριμένα ένα είδος διαύλων καλίου που ονομάζονται εισερχόμενοι διάλυτοι ανορθοτές καλίου (inward rectifying potassium, IRK). Οι διάλυτοι αυτοί κωδικοποιούνται από τα γονίδια IRK

ή Kir. Κάθε υπομονάδα IRK αποτελείται από 2 διαμεμβρανικές περιοχές. Τέσσερις αντίστοιχες υπομονάδες αλληλεπιδρούν για να σχηματίσουν ένα διάυλο. Αυτοί οι διάυλοι είναι ενεργοποιημένοι όταν το κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία. Επειδή, λοιπόν, όταν το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας υπάρχει διαρροή ιόντων καλίου μέσω αυτών των διαύλων, οι διάυλοι αυτοί ονομάζονται διάυλοι διαρροής.

Η ικανότητα των διαύλων ιόντων να επιτρέπουν την κίνηση ιόντων, και άρα ηλεκτρικού ρεύματος, τους προσδίδει τη λειτουργία των αντιστάσεων. Επομένως, μπορούμε να αναπαραστήσουμε τη κυτταρική μεμβράνη με ένα κύκλωμα RC (κύκλωμα αντιστάτη-πυκνωτή) (Εικόνα 2.2), όπου ο πυκνωτής αντιπροσωπεύει τη διπλοστοιβάδα φωσφολιπιδίων και η αντίσταση προσομοιώνει τους διαύλους διαρροής ή και άλλους ιοντικούς διαύλους όπως θα δούμε παρακάτω.



αντίσταση
(διάυλοι διαρροής
ή και άλλοι
ιοντικοί διάυλοι)

2.2 Δυναμικά της μεμβράνης

Το δυναμικό της μεμβράνης (V_m) δημιουργείται όταν ηλεκτροχημική διαβάθμιση ιόντων έχει ως αποτέλεσμα την άνιση κατανομή φορτίου εκατέρωθεν της μεμβράνης. Αυτό συμβαίνει όταν υπάρχουν οι παρακάτω συνθήκες:

- Υπάρχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης: Αν όλα τα ιόντα έχουν την ίδια συγκέντρωση εκατέρωθεν της μεμβράνης, δεν θα υπήρχε διαβάθμιση (χημική ή ηλεκτρική) για να οδηγήσει σε καθαρή διάχυση ιόντων, και επομένως δεν θα υπήρχε καθαρή διάχυση ιόντων, άρα μετακίνηση ηλεκτρικού φορτίου.
- Η μεμβράνη δεν είναι τελείως μη-διαπερατή. Συνεχώς, υπάρχει κάποια μετακίνηση ιόντων διαμέσου των διαύλων, όπως είδαμε προηγουμένως με τους διαύλους διαρροής, η οποία μετακίνηση καθορίζει και το επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης.
- Η μεμβράνη δεν είναι το ίδιο διαπερατή σε όλα τα ιόντα: Αν όλα τα ιόντα μπορούσαν να μετακινηθούν με την ίδια ευκολία εκατέρωθεν της μεμβράνης, δεν θα υπήρχε διαφορά στη διάχυση ιόντων με διαφορετικό είδος φορτίου, άρα δεν θα μπορούσε να φορτιστεί.

Αρχικά, μπορεί να μελετηθεί η συνεισφορά του κάθε ιόντος στο δυναμικό της μεμβράνης, με τη βοήθεια της εξίσωσης του Νερστ. Η εξίσωση του Νερστ ορίζει το δυναμικό της μεμβράνης ενός κυττάρου, όταν το κύτταρο γίνει διαπερατό σε ένα και μόνο ιόν, και εξαρτάται από το σθένος του ιόντος, την εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ιόντος. Το δυναμικό αυτό ονομάζεται δυναμικό ισορροπίας του ιόντος.

Εξίσωση

2.1

$$V = \frac{R \times T}{z \times F} \times \ln \frac{[Co]}{[Ci]}$$

Όπου, R είναι η σταθερά αερίων, T είναι η θερμοκρασία, z είναι το σθένος του ιόντος, F είναι η σταθερά Faraday, $[C_o]$ είναι η συγκέντρωση του ιόντος X στο εξωκυττάριο υγρό, και $[C_i]$ είναι η συγκέντρωση του ιόντος X στο ενδοκυττάριο υγρό (κυτταρόπλασμα). Η εξίσωση του Νερστ στην απλοποιημένη της μορφή έχει ως εξής:

Εξίσωση 2.2

$$V = \frac{59}{z} \times \log \frac{[Co]}{[Ci]}$$

Παρακάτω θα υπολογίσουμε το δυναμικό ισορροπίας των τεσσάρων βασικών ιόντων: Na, K, Cl και Ca

- Υπολογισμός δυναμικού ισορροπίας του νατρίου

Εξίσωση 2.3

$$V(Na) = \frac{59}{1} \times \log \frac{145}{15} = 59 * 0.98 = 58mV$$

- Υπολογισμός δυναμικού ισορροπίας του καλίου

Εξίσωση 2.4

$$V(K) = \frac{59}{1} \times \log \frac{4}{150} = 59 \times (-1.57) = -90mV$$

- Υπολογισμός δυναμικού ισορροπίας του ασβεστίου

Εξίσωση 2.5

$$V(Ca) = \frac{59}{2} \times \log \frac{2}{0.0001} = 29.5 \times 4.3 = 126mV$$

- Υπολογισμός δυναμικού ισορροπίας του χλωρίου
Εξίσωση 2.6

$$V(Cl) = \frac{59}{1} \times \log \frac{10}{110} = 59 \times (-1.04) = -61mV$$

2.3 Δυναμικό ηρεμίας

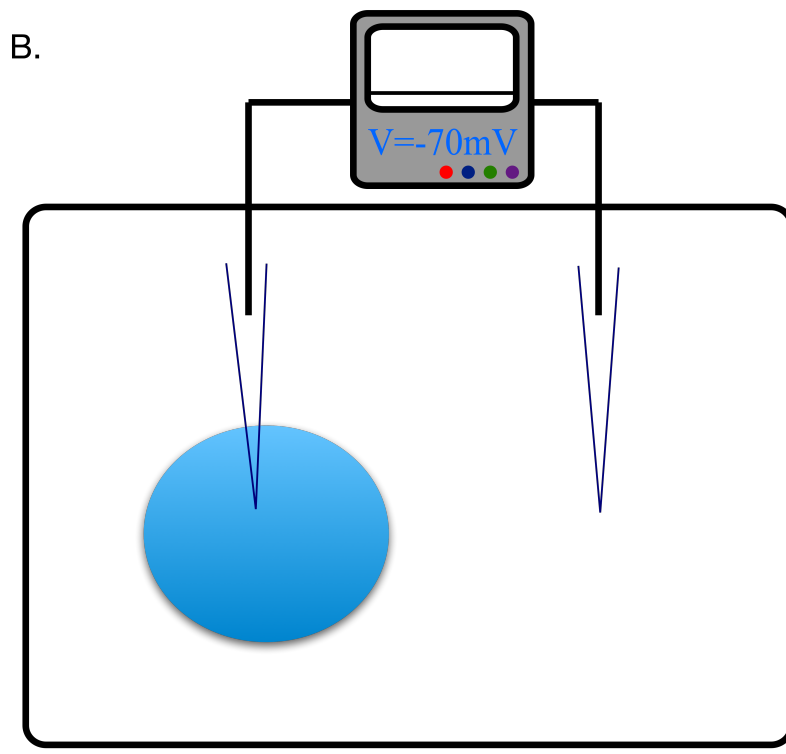
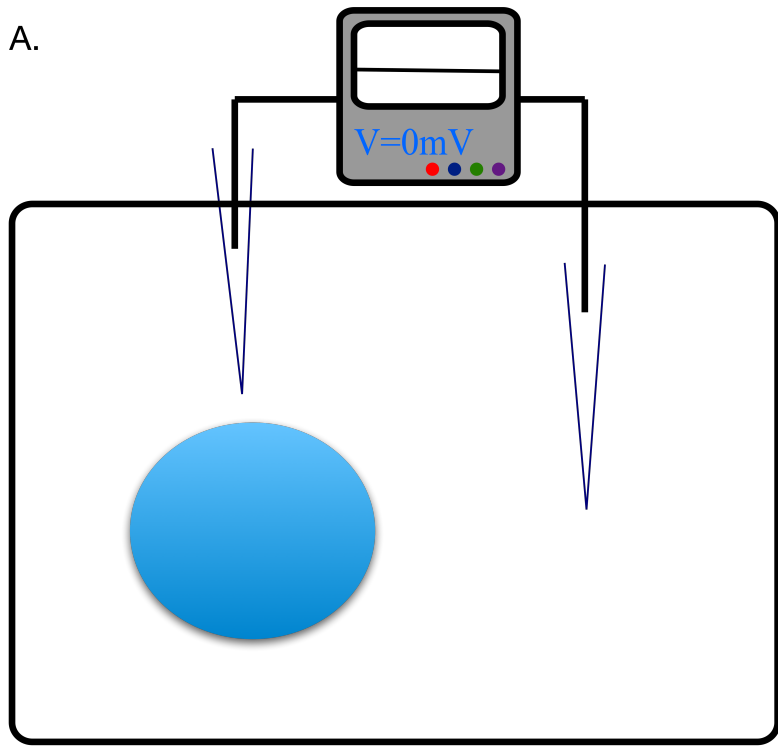
Το δυναμικό ηρεμίας ενός κυττάρου μπορεί να οριστεί ως η διαφορά δυναμικού, μεταξύ του ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου όταν το κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία, δηλαδή όταν δέχεται κανένα είδους ερέθισμα. Το δυναμικό ηρεμίας στα κύτταρα καθορίζεται από τη δράση της αντλίας νατρίου/καλίου, καθώς και από τους διαύλους διαρροής IRK στους οποίους αναφερθήκαμε πιο πάνω. Πειραματικά, μπορούμε να μετρήσουμε το δυναμικό ηρεμίας ενός κυττάρου με την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου στο εσωτερικό του κυττάρου και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς στο εξωτερικό του κυττάρου (Εικόνα 2.3). Όταν το ηλεκτρόδιο βρίσκεται στο εξωκυττάριο υγρό, η διαφορά δυναμικού που καταγράφεται από το ηλεκτρόδιο αναφοράς είναι 0mV, καθώς και το ηλεκτρόδιο αναφοράς βρίσκεται επίσης στο εξωκυττάριο υγρό. Μόλις το ηλεκτρόδιο εισέλθει στο εσωτερικό του κυττάρου, ο παλμογράφος άμεσα καταγράφει μια αρνητική διαφορά δυναμικού μεταξύ του ενδοκυττάρου χώρου και του εξωκυττάρου υγρού. Αυτή η αρνητική διαφορά δυναμικού αποτελεί το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου, και στα νευρικά κύτταρα είναι συνήθως γύρω στα -70mV.

Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης μπορεί να υπολογιστεί και θεωρητικά, με την προϋπόθεση ότι η μεμβράνη έχει μεγάλη διαπερατότητα στο κάλιο. Είχε αναφερθεί πιο πριν ότι η μεμβράνη δεν είναι διαπερατή σε ιόντα, παρά μόνο αν ανοίξουν συγκεκριμένοι διάυλοι ιόντων. Αυτό σημαίνει ότι όταν ένα νευρικό κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία, τότε οι περισσότεροι διάυλοι που είναι ανοιχτοί είναι διάυλοι καλίου.

Εξίσωση Huxley-Hodgkin-Katz

Εξίσωση 2.7

$$V = RT/F \left[pNa \frac{Na_o}{Na_i} + pK \frac{K_o}{K_i} + pCl \frac{Cl_i}{Cl_o} \right]$$

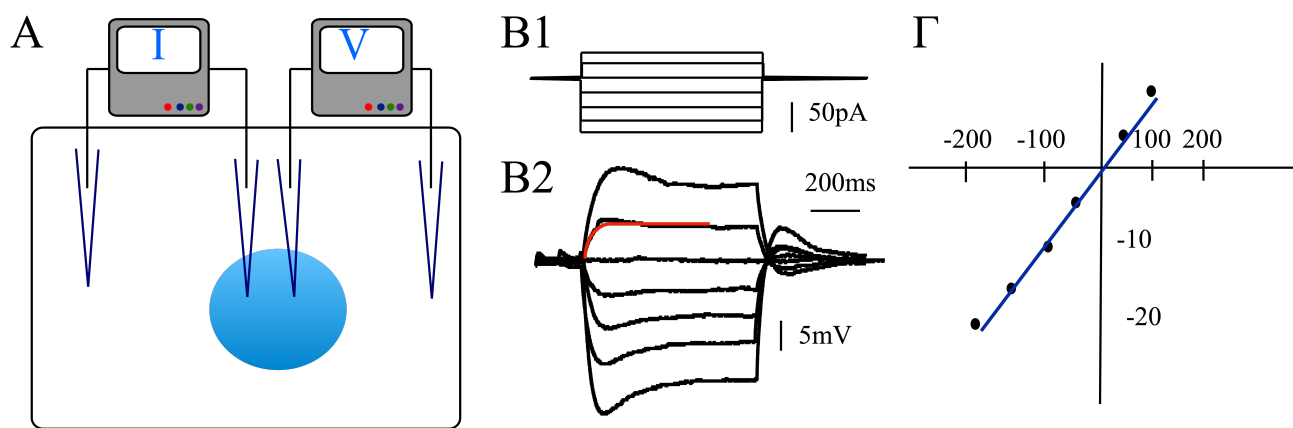


Εικόνα 2.3 Διάταξη καταγραφής του δυναμικού ηρεμίας από τον ενδοκυττάριο χώρο ενός νευρικού κυττάρου. Α. Διάταξη των ηλεκτροδίων όταν αυτά βρίσκονται στο εξωκυττάριο διάλυμα και τα δύο. Β. Διάταξη των ηλεκτροδίων για την καταγραφή του δυναμικού ηρεμίας (το δυναμικό ηρεμίας εμφανίζεται στον παλμογράφο)

2.4 Παθητικές ιδιότητες της μεμβράνης

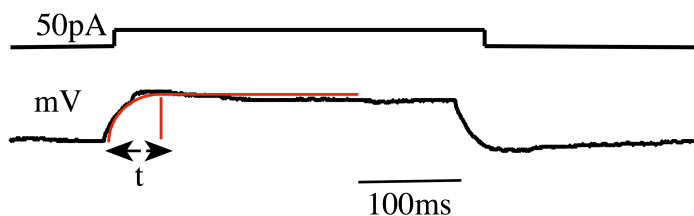
Το δυναμικό ηρεμίας αποτελεί μια από τις παθητικές ιδιότητες της μεμβράνης. Οι άλλες δύο παθητικές ιδιότητες είναι: 1) η αντίσταση της μεμβράνης και 2) η χρονική σταθερά της μεμβράνης. Για να μελετηθούν αυτές οι ιδιότητες, πρέπει να μπορούμε να αλλάζουμε τεχνητά το δυναμικό της μεμβράνης. Αυτό επιτυγχάνεται με ένα άλλο ηλεκτρόδιο μέσω του οποίου μπορούμε να μεταφέρουμε ρεύμα (σε μορφή θετικών ιόντων) μέσα στο κύτταρο και με αυτό στον τρόπο να εκπολώνουμε τη μεμβράνη του νευρώνα. Οι σύγχρονοι ενισχυτές που χρησιμοποιούνται δίνουν τη δυνατότητα να γίνεται η καταγραφή και ο ηλεκτρικός ερεθισμός από το ίδιο ηλεκτρόδιο.

Η αντίσταση της μεμβράνης είναι ένας δείκτης διεγερσιμότητας του κυττάρου, καθώς δείχνει τη μεταβολή που θα υποστεί το δυναμικό της μεμβράνης σε ένα δεδομένο ηλεκτρικό ερέθισμά. Για να μελετηθεί η αντίσταση της μεμβράνης, δίνονται τετραγωνισμένοι παλμοί ρεύματος, μικρής και αυξανόμενης έντασης, και καταγράφεται η διαφορά δυναμικού που προκαλείται (Εικόνα 2.4).



Εικόνα 2.4 Πειραματική διάταξη για τη μελέτη της αντίστασης της μεμβράνης. Α. Σε αυτή την πειραματική διάταξη, ένα ηλεκτρόδιο χρησιμοποιείται για την καταγραφή του δυναμικού του κυττάρου (V) και ένα άλλο για την εισροή θετικών ιόντων μέσα στο κύτταρο (I). Β. Μέσω του ενός ηλεκτροδίου δίνονται τετραγωνισμένοι παλμοί ρεύματος, αρνητικού ή θετικού, στο κύτταρο (B1) και καταγράφεται η αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης του κυττάρου (B2). Γ. Γραφική παράσταση της σχέσης της αλλαγής δυναμικού και ρεύματος. Η κλίση αυτής της καμπύλης αποτελεί την αντίσταση της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου.

Για τη μελέτη της χρονικής σταθεράς της μεμβράνης, μελετώνται χαρακτηριστικά της αλλαγής δυναμικού που προκαλείται μετά από μια ηλεκτρική διέγερση τετραγωνισμένου παλμού. Συγκεκριμένα, μελετάται ο χρόνος που απαιτείται ώστε να φτάσει η απόκριση του κυττάρου τη μέγιστη (t). Νευρικά κύτταρα με μεγάλη χρονική σταθερά χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να φτάσουν τη μέγιστη απόκριση. Η χρονική σταθερά αντιπροσωπεύει το $1/3$ του συνολικού χρόνου (t) που χρειάζεται το νευρικό κύτταρο για να φτάσει στο μέγιστο της απόκρισής του (Εικόνα 2.5).



Εικόνα 2.5 Η μελέτη της χρονικής σταθεράς ενός κυττάρου.

2.5 Δυναμικό ενεργείας

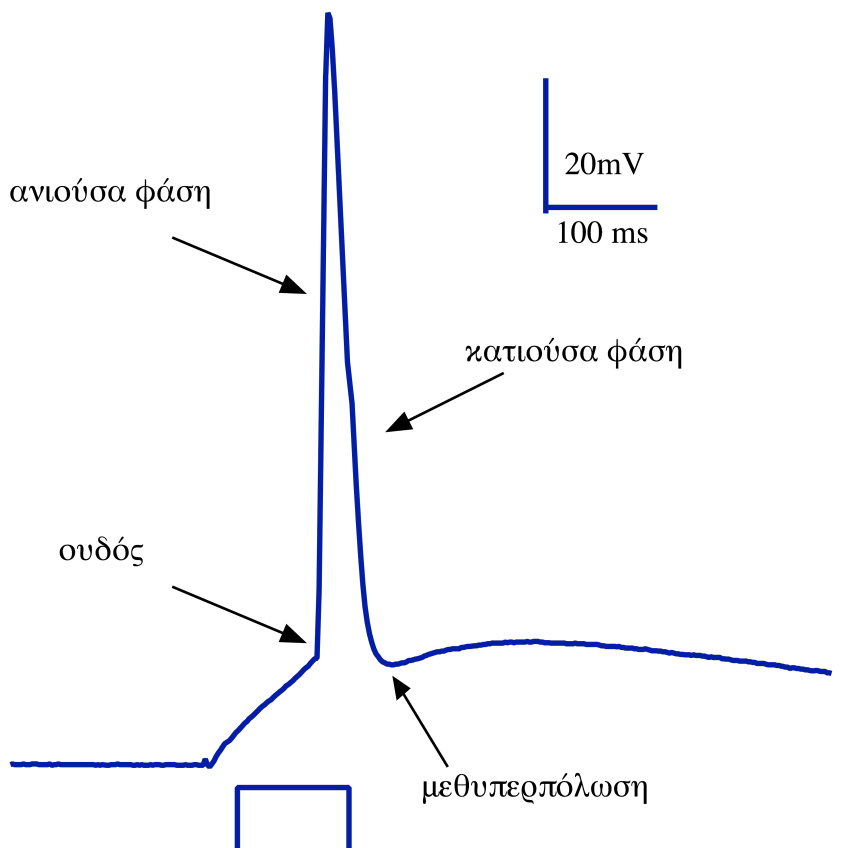
Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους καθώς και με τα μυϊκά ή άλλα κύτταρα με δυναμικά ενεργείας. Δυναμικά ενεργείας αναπτύσσονται επίσης και στα μυϊκά και καρδιακά κύτταρα, όπου δίνουν το

ένανσμα για τη συστολή. Το δυναμικό ενεργείας είναι ουσιαστικά μια παροδική μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης. Κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας, το δυναμικό της μεμβράνης ουσιαστικά αντιστρέφεται, και από -70mV σε κατάσταση ηρεμίας, φτάνει το $+40\text{ mV}$ στην κορυφή του δυναμικού ενεργείας. Οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά του δυναμικού ενεργείας αποτελούν και τις ενεργητικές ιδιότητες της μεμβράνης.

- Για να εκλυθεί ένα δυναμικό ενεργείας, το δυναμικό της μεμβράνης πρέπει ξεπεράσει μια συγκεκριμένη τιμή, γύρω στα -50mV . Αυτή η τιμή ονομάζεται **ουδός** και μπορεί να διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο.
- Το δυναμικό ενεργείας εμφανίζεται με τη μορφή «**όλον ή ουδέν**». Αυτό σημαίνει ότι η ένταση του ερεθίσματος, από τη στιγμή που ξεπεραστεί η ουδός του κυττάρου, δεν επηρεάζει το μέγεθος του δυναμικού ενεργείας.
- Το δυναμικό ενεργείας έχει πλάτος, το οποίο υπολογίζεται από την ουδό έως τη μέγιστη τιμή.
- Το δυναμικό ενεργείας έχει διάρκεια, η οποία υπολογίζεται στο μέσο του πλάτους του.
- Το δυναμικό ενεργείας χαρακτηρίζεται από τη μεθυπερπόλωση, η οποία είναι η μέγιστη αρνητική τιμή που παίρνει το δυναμικό της μεμβράνης στο τέλος της κατιούσας φάσης.

Η καμπύλη του δυναμικού ενεργείας μπορεί να χωριστεί στις παρακάτω φάσεις (Εικόνα 2.6).

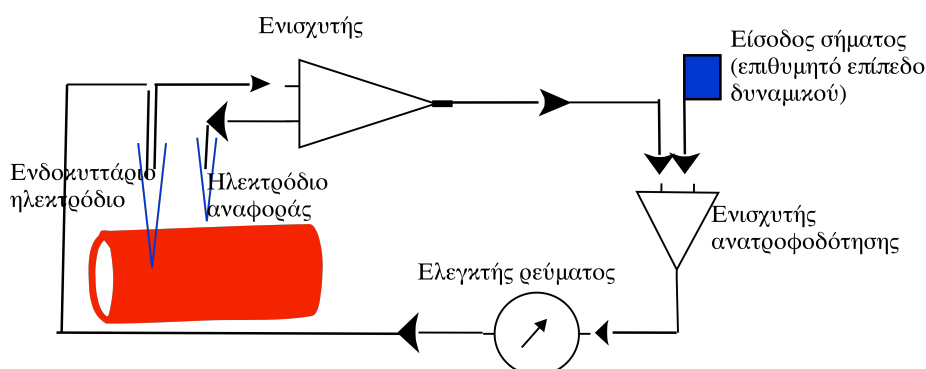
- εκπόλωση μέχρι την ουδό
- ανιούσα φάση
- μέγιστη τιμή
- κατιούσα φάση
- μεθυπερπόλωση



Εικόνα 2.6 Το δυναμικό ενεργείας

2.6 Η ιοντική βάση του δυναμικού ενεργείας

Ποιες κυτταρικές διεργασίες συμβαίνουν για την έκλυση του δυναμικού ενεργείας; Η δραματική αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης δείχνει ότι υπάρχει αλλαγή στη διαπερατότητα των ιόντων διαμέσου της μεμβράνης. Για να μελετηθεί η ιοντική βάση του δυναμικού ενεργείας είναι απαραίτητη η μέτρηση ιοντικών ρευμάτων η οποία μπορεί να γίνει μόνο με την τεχνική της καθήλωσης τάσης. Η τεχνική αυτή αναπτύχθηκε από τους Hodgkin and Huxley στη Μεγάλη Βρετανία, αλλά και ανεξάρτητα την ίδια περίπου χρονική περίοδο από τον Kenneth Cole στις Η.Π.Α., με στόχο την κατανόηση της ιοντικής βάσης του δυναμικού ενεργείας, χρησιμοποιώντας τον γιγαντιαίο άξονα του καλαμαριού, μια πειραματική διάταξη που αναπτύχθηκε από τον George Mason (<http://www.scholarpedia.org/article/Voltage-clamp>) (Εικόνα 2.7).



Εικόνα 2.7 Η τεχνική καθήλωσης τάσης (σχηματική αναπαράσταση)

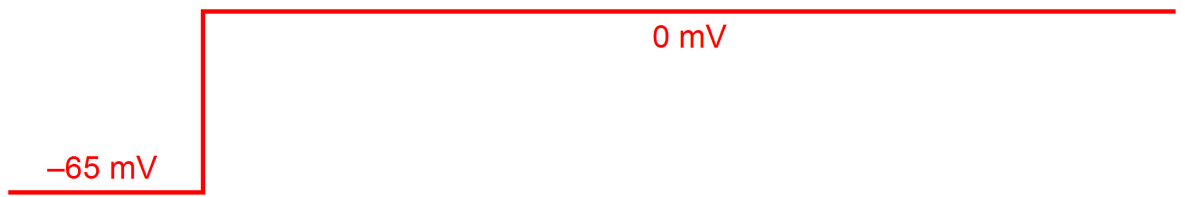
Στην τεχνική της καθήλωσης τάσης, είναι δυνατόν να ελέγχεται πειραματικά, μέσω ενισχυτή, το δυναμικό της μεμβράνης, και με αυτό τον τρόπο να είναι δυνατή η καταγραφή των ρευμάτων που διαπερνούν τη μεμβράνη στο συγκεκριμένο επίπεδο δυναμικού. Για παράδειγμα, για να μελετηθεί η ιοντική βάση του δυναμικού ενεργείας, το δυναμικό της μεμβράνης μεταβάλλεται απότομα από -60mV , δηλαδή μια τιμή κοντά στο δυναμικό ηρεμίας, στο 0mV , δηλαδή μια τιμή κοντά στο μέγιστο του δυναμικού ενεργείας. Με αυτό τον τρόπο, είναι δυνατή η καταγραφή των ιοντικών ρευμάτων που διαπερνούν τη μεμβράνη στο επίπεδο του δυναμικού ενεργείας. Αυτό που παρατηρείται στις καταγραφές ρευμάτων είναι 3 διαφορετικές καμπύλες:

- μια απότομη μεταβολή ρεύματος, η οποία αναφέρεται στο ρεύμα που χρειάζεται να μεταφερθεί μέσα από τη μεμβράνη για να μεταβληθεί το δυναμικό της μεμβράνης από -60mV σε 0mV
- μια αρνητική μεταβολή ρεύματος, η οποία φτάνει σε μια μέγιστη αρνητική τιμή πολύ γρήγορα και επανέρχεται στο 0 επίσης γρήγορα
- μια θετική μεταβολή ρεύματος, η οποία φτάνει σταδιακά σε μια μέγιστη τιμή η οποία δεν μειώνεται όσο διατηρείται η μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης.

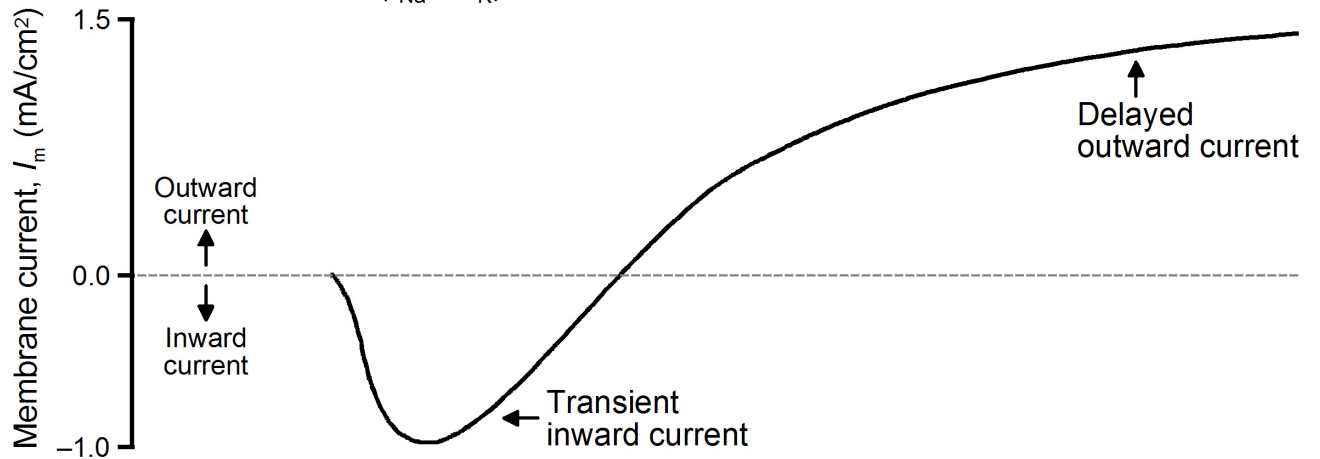
Επομένως, κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας, αρχικά υπάρχει ένα θετικό ρεύμα που εισέρχεται στο κύτταρο και αμέσως μετά ένα θετικό εξερχόμενο ρεύμα. Για την ταυτοποίηση του είδους των ιόντων που υποστηρίζουν αυτά τα ρεύματα χρησιμοποιούνται φαρμακολογικές ουσίες. Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιείται η ουσία τετραδοτοξίνη (TTX) και η ουσία τετρα-αιθυλαμμώνιο (TEA). Η TTX είναι γνωστό ότι μπλοκάρει τους διαύλους νατρίου, ενώ το TEA μπλοκάρει τους διαύλους καλίου. Παρουσία του TEA, παρατηρείται μόνο το αρνητικό ρεύμα, ενώ παρουσία TTX παρατηρείται μόνο το θετικό ρεύμα. Το αρνητικό ρεύμα επίσης είναι φτάνει στο μέγιστη τιμή πολύ γρήγορα αλλά επιστρέφει στο μηδεν επίσης πολύ γρήγορα. Αυτό το χαρακτηριστικό δείχνει ότι το αρνητικό ρεύμα απενεργοποιείται (Εικόνα 2.8).

Μετά από συμφωνία των επιστημόνων, τα αρνητικά ρεύματα είθισται να αναφέρονται σε εισροή θετικών ιόντων μέσα στο κύτταρο, ενώ τα θετικά ρεύματα αναφέρονται σε μετακίνηση θετικών ιόντων έξω από το κύτταρο. Επομένως, κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας έχουμε αρχικά τη λειτουργία των διαύλων νατρίου και την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης στο νάτριο και κατόπιν το άνοιγμα των διαύλων καλίου και την αύξηση της διαπερατότητας στο κάλιο.

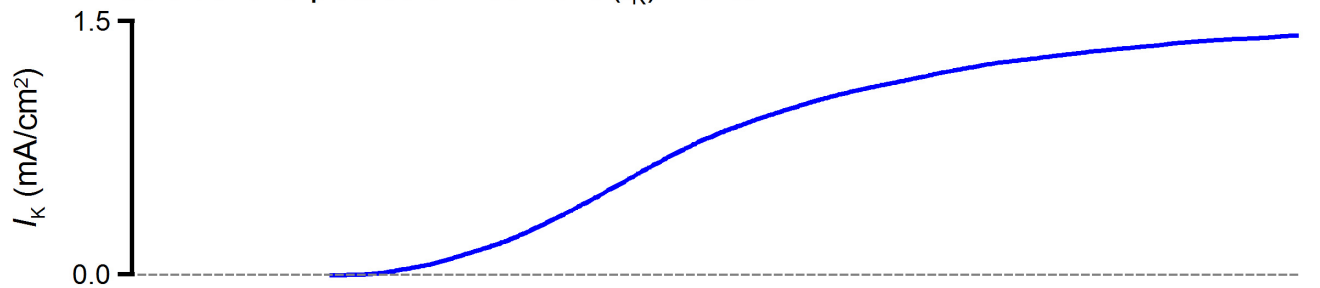
A. Depolarizing voltage jump from -65 mV to 0 mV



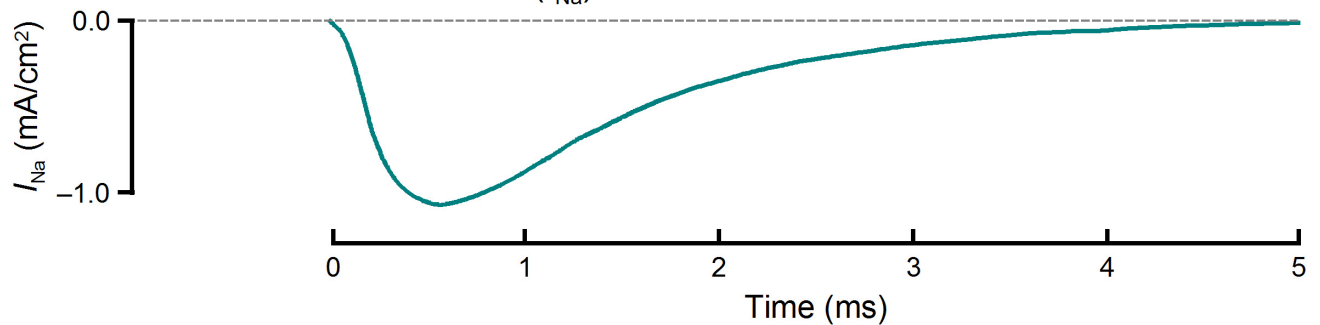
B. Total current ($I_{Na} + I_K$)



C. Outward potassium current (I_K) – after TTX



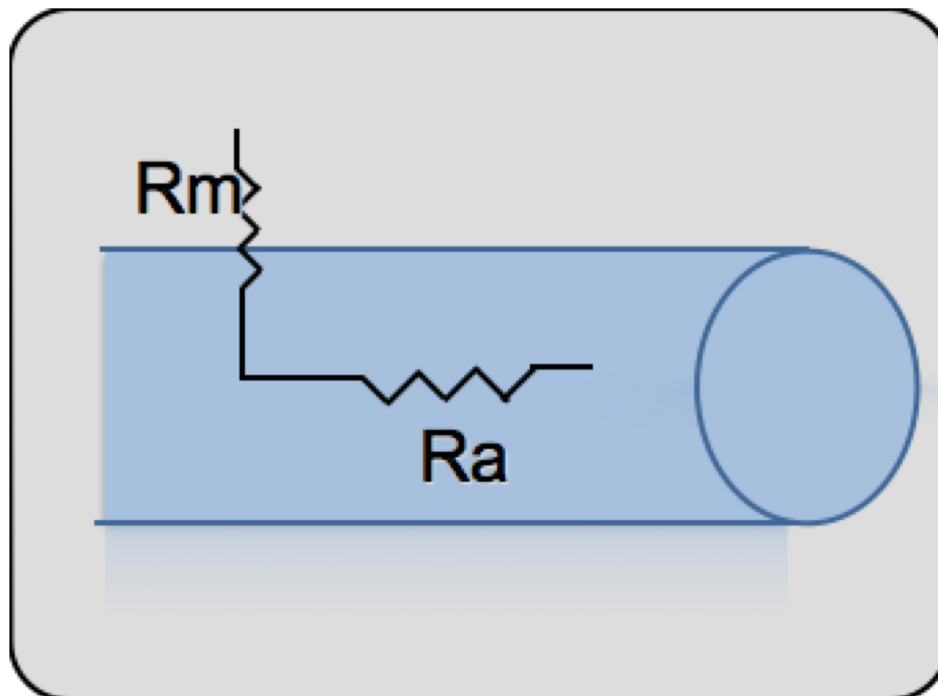
D. Inward sodium current (I_{Na}) – after TEA



Εικόνα 2.8 Ιοντική βάση του δυναμικού ενεργείας. Α. Η αλλαγή του δυναμικού που δίνεται μέσω ενισχυτή στο κύτταρο, Β. Καταγραφή του συνολικού ρεύματος, C. Καταγραφή του ρεύματος καλίου (παρουσία TTX) D. Καταγραφή του ρεύματος νατρίου (παρουσία TEA).

2.7 Μετάδοση των αλλαγών του δυναμικού

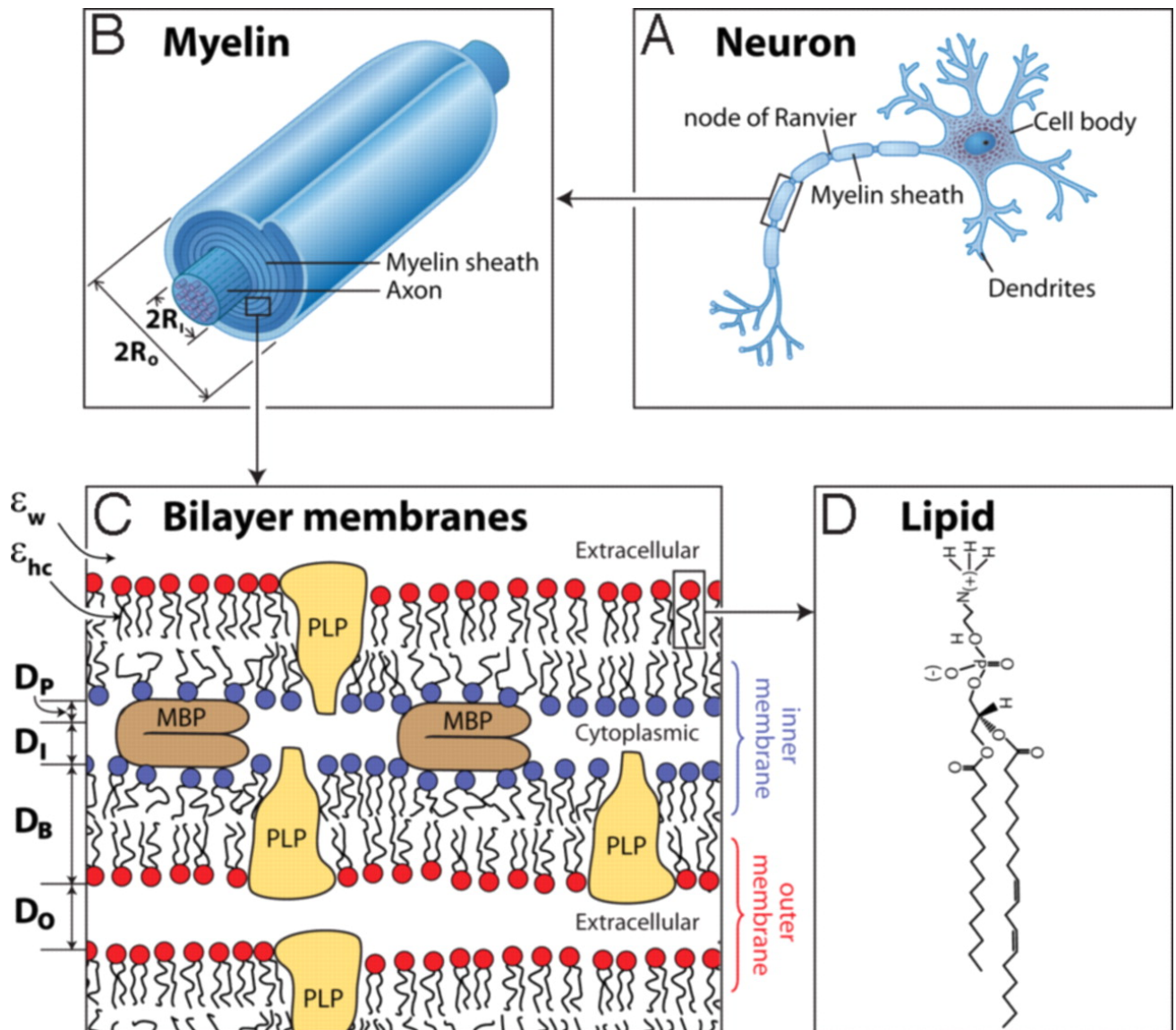
Τα νευρικά κύτταρα εκτός από το κυτταρικό σώμα περιλαμβάνουν και πολλές διαφορετικές αποφυάδες στις οποίες πρέπει να διαδοθούν τα ηλεκτρικά σήματα. Όταν στο σημείο ενός δενδρίτη δημιουργείται ένα μετασυναπτικό δυναμικό, αυτή η μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης πρέπει να διαδοθεί προς το σώμα και στον εκφυτικό κώνο, όπου εκεί θα συνεισφέρει στην έκλυση ή όχι ενός δυναμικού ενεργείας. Στην περίπτωση που το κύτταρο εκλύσει ένα δυναμικό ενεργείας, αυτό θα πρέπει να διαδοθεί ως το τερματικό του άξονα ώστε να προκαλέσει έκλυση νευροδιαβιβαστή. Η ιδιότητα του δενδρίτη ή του νευράξονα που επηρεάζει τη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων ονομάζεται χωρική σταθερά. Η χωρική σταθερά επηρεάζεται από το πάχος της μεμβράνης και τη διάμετρο του δενδρίτη ή του νευράξονα (Εικόνα 2.9).



$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_a}}$$

Εικόνα 2.9 Η χωρική σταθερά της μεμβράνης

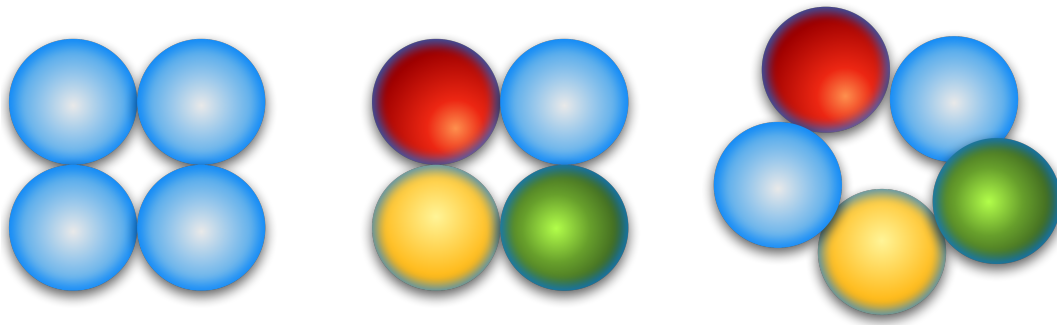
Η μυελίνη είναι μια δομή από λιπίδια και πρωτεΐνες, η οποία παράγεται από τα ολιγοδενδροκύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και από τα κύτταρα Schwann στο περιφερειακό νευρικό σύστημα (Εικόνα 2.10). Η μυελίνη περιτυλίγει τους άξονες των νευρικών κυττάρων πολλαπλές φορές. Μεταξύ των περιοχών στο νευράξονα που καλύπτονται από μυελίνη υπάρχουν οι κόμβοι του Ranvier, στους οποίους εκλύονται τα δυναμικά ενεργείας (Min et al., 2009). Η παρουσία μυελίνης επιτρέπει την ταχύτερη μετάδοση των δυναμικών ενεργείας (White and Krämer-Albers, 2014).



Εικόνα 2.10 Η δομή της μυελίνης (προσαρμοσμένη από Min et al, 2009), creative commons licence

2.8 Διάλυι ιόντων

Οι διάλυι ιόντων είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες όταν ενεργοποιούνται δημιουργούν έναν πόρο στη μεμβράνη μέσω του οποίου μεταφέρονται ιόντα βάσει της ηλεκτροχημικής τους διαβάθμισης. Για το σχηματισμό ενός διαύλου, τέσσερις ή πέντε υπομονάδες (ή ψευδοϋπομονάδες), ανάλογα με το είδος του διαύλου αλληλεπιδρούν. Αυτές οι υπομονάδες τοποθετούνται με τέτοιο τρόπο ώστε στο εσωτερικό της δομής που δημιουργούν να δημιουργείται μια οπή (Εικόνα 2.9, σχηματική αναπαράσταση διαύλων), μέσα από την οποία θα μπορούν να διαπεράσουν τα ιόντα. Ένας διάυλος μπορεί να αποτελείται από διαφορετικές υπομονάδες, από όμοιες υπομονάδες ή από ψευδοϋπομονάδες. Δηλαδή, οι τέσσερις υπομονάδες δεν είναι αυτοτελείς πρωτεΐνες αλλά είναι μέρος της ίδιας πρωτεΐνης, μπορούμε να έχουμε διαύλους που να αποτελούνται από διαφορετικές υπομονάδες, δηλαδή ουσιαστικά διαφορετικά παράγωγα γονιδίων, διαφορετικές πρωτεΐνες, οι οποίες ενώνονται και σχηματίζουν ετερομερείς διαύλους και οι ψευδοϋπομονάδες που είπαμε πριν, που είναι ουσιαστικά είναι μια πρωτεΐνη με τέσσερις αλληλουχίες, που σχηματίζει κάθε τέσσερις επαναλήψεις κάθε ψευδοϋπομονάδας.



Εικόνα 2.11 Σχηματική αναπαράσταση των διαύλων ιόντων

Οι διάυλοι χαρακτηρίζονται:

- από το είδος των ιόντων που μπορεί να διαπεράσει τον πόρο του διαύλου
Πολλοί διάυλοι είναι ιδιαίτερα επιλεκτικοί στο ιόν το οποίο μεταφέρεται, για παράδειγμα, υπάρχουν διάυλοι νατρίου, διάυλοι καλίου και διάυλοι ασβεστίου. Υπάρχουν και διάυλοι οι οποίοι είναι μη επιλεκτικοί στο ιόν, δηλαδή μέσα από το διάυλο μπορεί να περάσει και νάτριο και κάλιο ή νάτριο, κάλιο και ασβέστιο.
- από τα ερεθίσματα που ενεργοποιούν το διάυλο
Ερεθίσματα που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση διαύλων είναι:
 - η αλλαγή του δυναμικού της μεμβράνης. Αυτοί οι διάυλοι ονομάζονται τασο-ελεγχόμενοι.
 - η πρόσδεση μορίων, όπως οι νευροδιαβιβαστές
 - η πρόσδεση μορίων ασβεστίου. Αυτοί οι διάυλοι ονομάζονται ασβεστο-εξαρτώμενοι
 - η πρόσδεση κυκλικών μορίων (cAMP, cGMP)
- από τη δυνατότητα απενεργοποίησης ή μη του διαύλου.

Η απενεργοποίηση είναι μια ιδιότητα του διαύλου με την οποία σταματάει η μετακίνηση των ιόντων διαμέσου του διαύλου χωρίς να έχει κλείσει ο διάυλος στο σημείο όπου περνάνε τα ιόντα (αυτό το σημείο ονομάζεται η πύλη του διαύλου). Κάθε διάυλος μπορεί να είναι σε μια από τις τρεις καταστάσεις: κλειστή, ανοιχτή και απενεργοποιημένη. Από την κλειστή κατάσταση, ο διάυλος μπορεί να ανοίξει με το κατάλληλο ερέθισμα (πρόσδεση μορίων ή αλλαγή στο δυναμικότητας μεμβράνης). Αν το ερέθισμα διατηρηθεί για κάποιο χρόνο, πολλοί διάυλοι απενεργοποιούνται, δηλαδή οι πρωτεΐνες του διαύλου αποκτούν μια στερεοδομή η οποία δεν επιτρέπει τη διέλευση ιόντων, χωρίς όμως να έχει κλείσει η πύλη του διαύλου. Ο διάυλος δεν μπορεί να πάει από την απενεργοποιημένη κατάσταση πίσω στην ανοικτή.

- από την αγωγιμότητα του διαύλου.

Υπάρχουν διάυλοι μεγάλης αγωγιμότητας, δηλαδή πολλά ιόντα διαπερνούν το διάυλο, και διάυλοι μικρής αγωγιμότητας. Η μετακίνηση των ιόντων γίνεται με πολύ μεγάλη ταχύτητα, και με τη διαδικασία της διευκολυνόμενης διάχυση, δηλαδή παθητικά και δε χρειάζεται διάσπαση ATP.

Υπάρχει μεγάλη πληθώρα γονιδίων που κωδικοποιούν διαύλους ιόντων. Η ποικιλομορφία των διαύλων μπορεί να παρομοιαστεί με την ποικιλομορφία των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τις βιοχημικές διεργασίες.

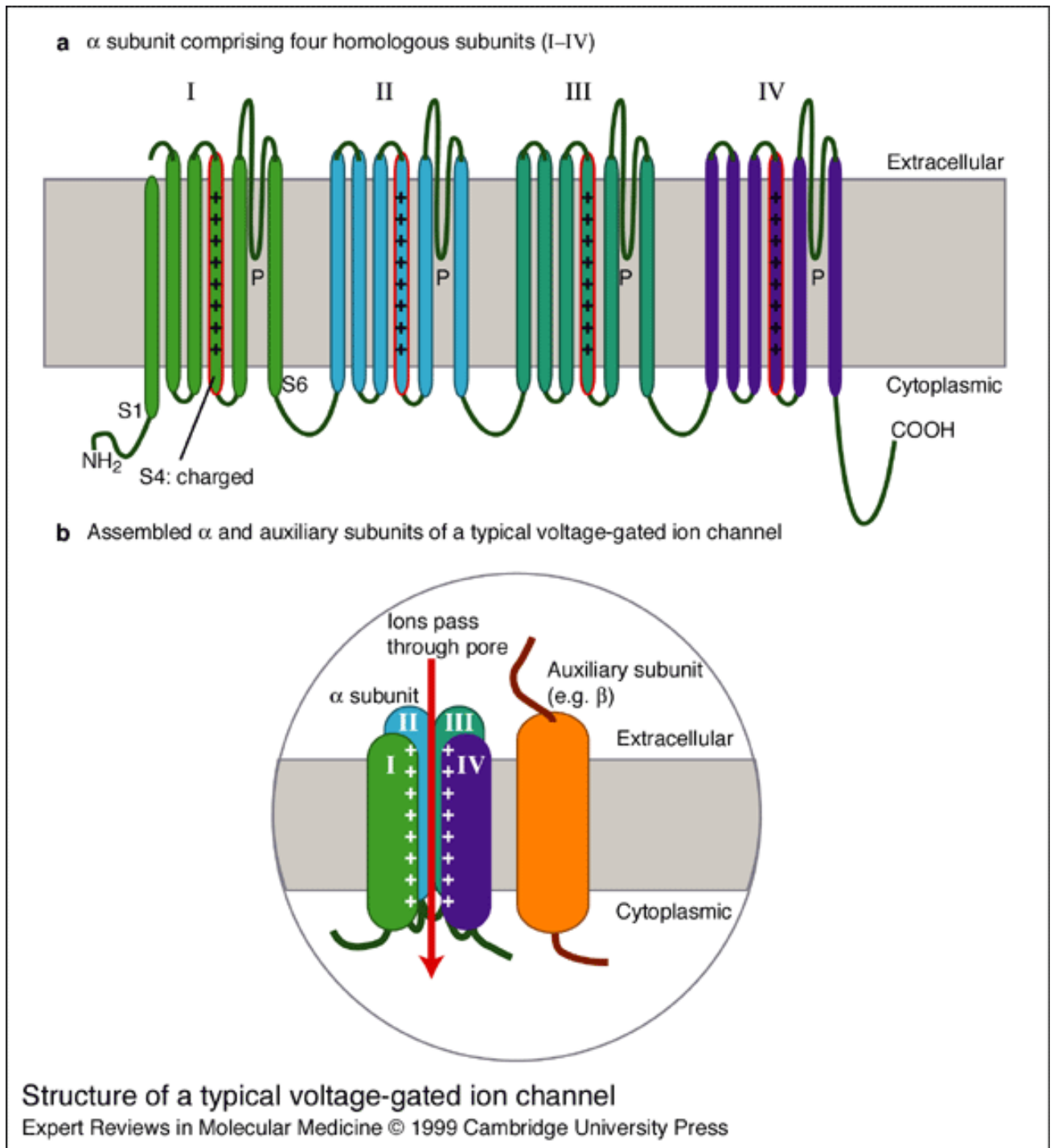
Πίνακας 2.2

Οικογένεια	Είδη διαύλων ιόντων
Τασο-ελεγχόμενοι διάυλοι κατιόντων	Τασο-ελεγχόμενοι διάυλοι νατρίου, καλίου, ασβεστίου
Ιονοτρόποι γλουταματεργικοί υποδοχείς	Υποδοχείς AMPA και NMDA
Πενταμερείς συνδετο-εξαρτώμενοι διάυλοι	GABAA, νικοτινικός διάυλος της ακετυλοχολίνης
Διάυλοι που ελέγχονται από κυκλικά	HCN διάυλοι, cGMP-ελεγχόμενοι διάυλοι

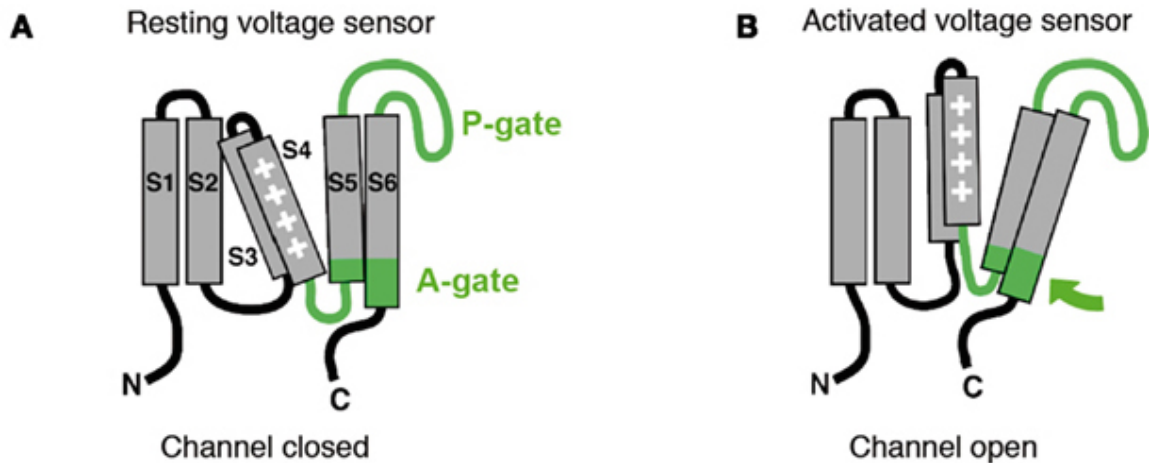
νουλεοτίδια	
TRP δίαυλοι	TRP-M, TRP-C, TRP-L δίαυλοι
Inward rectifying channels (Δίαυλοι ανορθωτές)	Δίαυλοι καλίου (Kir/GIRK)
Ασβετο-εξαρτώμενοι δίαυλοι καλίου	Δίαυλοι SK, BK

Οι τασοέλεγχόμενοι δίαυλοι κατιόντων διαχωρίζονται βασικά ανάλογα με το ιόν που διαπερνάει μέσα από το δίαυλο, και συγκεκριμένα είναι: α) τασο-ελεγχόμενοι δίαυλοι καλίου, β) τασο-ελεγχόμενοι δίαυλοι νατρίου και γ) τασο-ελεγχόμενοι δίαυλοι ασβεστίου.

Στην οικογένεια των τασο-ελεγχόμενων διαύλων, κάθε υπομονάδα ή ψευδοπομονάδα αποτελείται από έξι διαμεμβρανικές περιοχές (Εικόνα 2.12). Η τέταρτη διαμεμβρανική περιοχή (S4) αποτελεί τον 'αισθητήρα' του δυναμικού. Αυτή η περιοχή της πρωτεΐνης αποτελείται από πολλά θετικά αμινοξέα. Έτσι, καθώς αλλάζει το δυναμικό της μεμβράνης και γίνεται πιο θετικό, για παράδειγμα, τα αμινοξέα αλλάζουν θέση και η περιοχή S4 περιστρέφεται γύρω από τον άξονα της, μετατοπίζεται και επιτρέπει το άνοιγμα του διαύλου (Εικόνα 2.13).



Εικόνα 2.12 Η δομή ενός τασο-ελεγχόμενου διαύλου ιόντων ((Bate and Gardiner, 1999)).



Εικόνα 2.13 Η μετατόπιση του S4 τμήματος επιτρέπει το άνοιγμα των τασοελεγχόμενων διαύλων ((Bähring et al., 2012))

Επίσης, μεταξύ της 5ης και 6ης διαμεμβρανικής περιοχής, υπάρχει η περιοχή P (Εικόνα 2.13): πόρος του διαύλου, η οποία αποτελείται από αμινοξέα που δημιουργούν τα τοιχώματα του πόρου του διαύλου, και είναι υπεύθυνα για την επιλεκτικότητα στον ιόν που θα περάσει το διάλυο. Οι τασο-ελεγχόμενοι διάλυοι νατρίου επιτρέπουν μόνο στο ιόν του νατρίου να περάσει τον πόρο του διαύλου, κυρίως λόγω του μεγέθους του πόρου. Το νάτριο έχει μικρότερο μέγεθος από το κάλιο, κι έτσι ο πόρος του διαύλου νατρίου είναι αρκετά μικρός ώστε να μην επιτρέπει στο κάλιο να περάσει. Οι τασο-ελεγχόμενοι διάλυοι καλίου δεν επιτρέπουν ιόντα νατρίου να περάσουν μέσα από το διάλυο κυρίως μέσω της ταχύτητας της αλληλεπίδρασης των μορίων νερού που περιβάλλουν το ιόν του καλίου με τα αμινοξέα που σχηματίζουν τον πόρο του διαύλου. Έτσι, με αυτόν τον τρόπο η ενέργεια που χρειάζεται για ένα ιόν καλίου να περάσει μέσα από το διάλυο είναι πολύ μικρότερη από την ενέργεια που χρειάζεται για ένα ιόν νατρίου.

Οι τασο-ελεγχόμενοι διάλυοι καλίου κωδικοποιούνται από τα γονίδια K_v, τα οποία είναι πολυάριθμα προσδίδοντας με αυτό τον τρόπο μια μεγάλη ποικιλομορφία στη δομή των διαύλων καλίου και στα αντίστοιχα ρεύματα καλίου που καταγράφονται στα νευρικά κύτταρα. Τα τασο-ελεγχόμενα ρεύματα καλίου που έχουν καταγραφεί περιλαμβάνουν α) το βραδύ ανορθωτικό (delayed rectifier) ρεύμα, β) το ρεύμα καλίου τύπου A (ταχύ παροδικό ρεύμα καλίου) και γ) το ρεύμα καλίου τύπου D.

Πίνακας 2.3 Η λίστα με τα διαφορετικά γονίδια που κωδικοποιούν υπομονάδες των διαύλων καλίου, καθώς και η αντιστοίχιση με τα διαφορετικά ρεύματα καλίου που έχουν καταγραφεί σε διαφορετικά νευρικά κύτταρα.

Είδος ρεύματος	Γονίδιο
Βραδύ ανορθωτικό ρεύμα	Kc1, Kc6, Kc7
Ρεύμα τύπου A	Kc3.3, Kc3.4, Kc4.1, Kc4.2, Kc 4.2
Ρεύμα τύπου D	Kc 10, Kc11

Ο διάλυος νατρίου κωδικοποιείται από τα γονίδια Nav1.1 έως Nav1.9 (Εικόνα 2.16). Κάθε γονίδιο κωδικοποιεί και τις 4 υπομονάδες του διαύλου νατρίου, οπότε σε αυτή την περίπτωση πρόκειται για ψευδο-υπομονάδες. Το ρεύμα νατρίου που καταγράφεται στα περισσότερα νευρικά κύτταρα είναι το γρήγορο ρεύμα νατρίου, το οποίο υποστηρίζει το δυναμικό ενεργείας.

Πίνακας 2.4

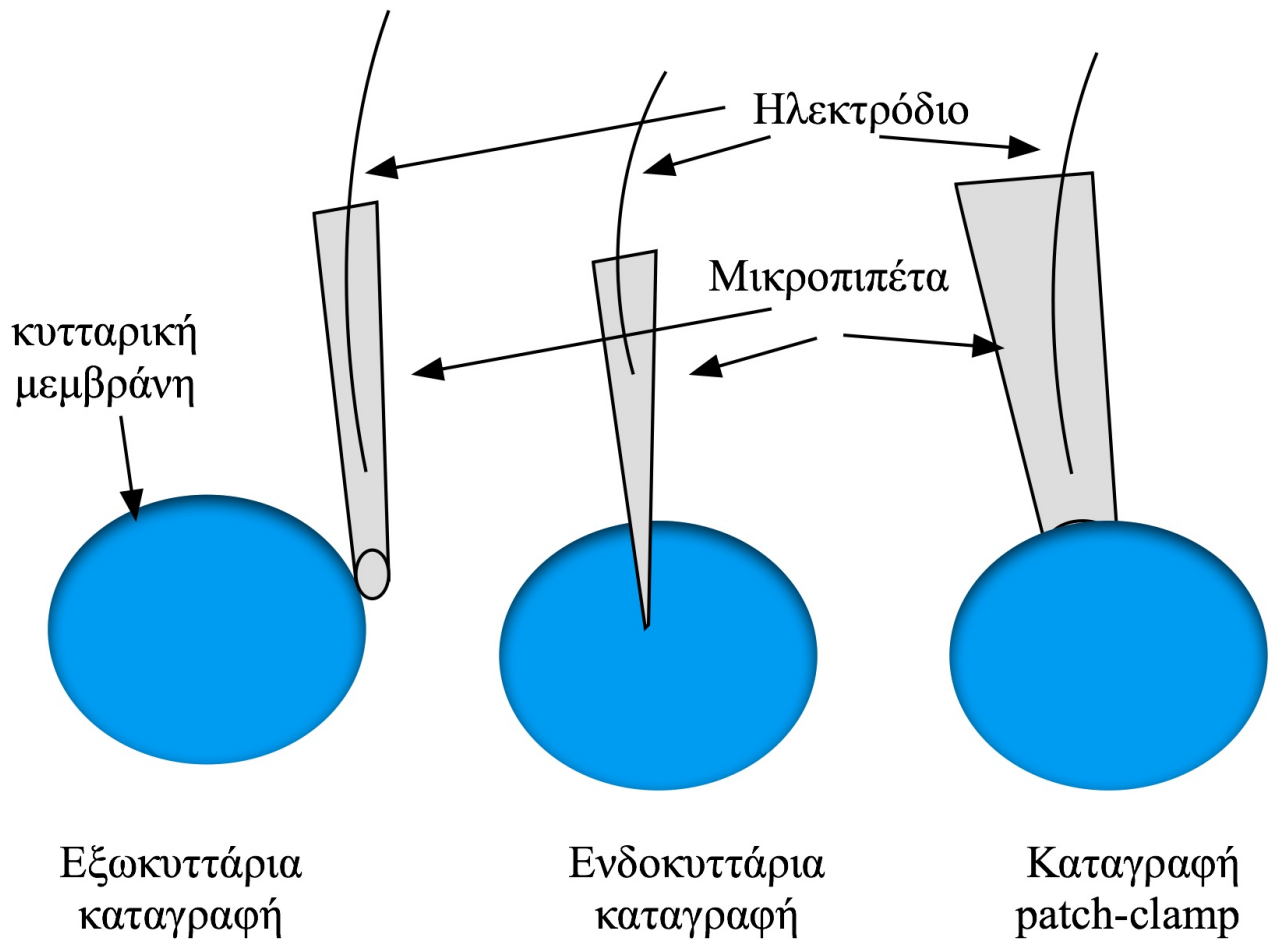
Γονίδια	Λειτουργία
Nav1.1	Γρήγορο ρεύμα νατρίου
Nav1.2	Γρήγορο ρεύμα νατρίου
Nav1.3	Γρήγορο ρεύμα νατρίου
Nav1.4	Γρήγορο ρεύμα νατρίου
Nav1.5	Γρήγορο ρεύμα νατρίου
Nav1.6	Αργό ρεύμα νατρίου
Nav1.7	
Nav1.8	Ανθεκτικός στην τετραδοτοξίνη
Nav1.9	Ανθεκτικός στην τετραδοτοξίνη

Ο τασο-ελεγχόμενος διάυλος ασβεστίου έχει παρόμοια δομή με το διάυλο νατρίου, δηλαδή κωδικοποιείται από ένα γονίδιο και αυτό μεταφράζεται σε 4 ψευδοϋπομονάδες. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους διαύλους ασβεστίου είναι τα Cav1, 2, 3. Τα αντίστοιχα ρεύματα ασβεστίου που έχουν καταγραφεί από διαφορετικούς νευρώνες είναι α) το ρεύμα τύπου L, β) το ρεύμα τύπου N, γ) το ρεύμα τύπου P/Q, δ) το ρεύμα τύπου R και ε) το ρεύμα τύπου T. Το ρεύμα τύπου-T είναι ένα πολύ μικρό ρεύμα (σε αγωγιμότητα), και γι' αυτό ονομάστηκε και T (από το tiny), ενώ ενεργοποιείται σε αρνητικό επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης. Το ρεύματα τύπου L, N και P/Q είναι μέτρια έως μεγάλα ρεύματα ασβεστίου, ενώ ενεργοποιούνται σε θετικά επίπεδα του δυναμικού της μεμβράνης. Τη μελέτη των διαφορετικών διαύλων ασβεστίου τη διευκολύνουν οι επιλεκτικοί ανταγωνιστές που υπάρχουν για κάθε τύπου ρεύματος. Το ρεύμα τύπου L μπλοκάρεται από τη νιφεπιδίνη και την νιμοπιδίνη. Εκτός από τα νευρικά κύτταρα, εντοπίζεται επίσης και στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα. Το ρεύμα τύπου N μπλοκάρεται από την ω-κονοτοξίνη, και οι διάυλοι P/Q μπλοκάρονται από την ω-αγατοξίνη. Οι τοξίνες αυτές υπάρχουν σε διάφορα είδη αραχνών (αγατοξίνη) ή σαλιγκαριών (κονοτοξίνη). Το ρεύμα τύπου T μπλοκάρεται από χαμηλές συγκεντρώσεις νικελίου, ενώ όλα τα ρεύματα ασβεστίου μπλοκάρονται από υψηλές συγκεντρώσεις νικελίου ή καδμίου.

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 2.2, εκτός από τους τασο-εξαρτώμενους διαύλους ιόντων υπάρχει μια πληθώρα από τέτοιες πρωτεΐνες. Υπάρχουν οι ασβεστοεξαρτώμενοι διάυλοι καλίου, οι οποίοι έχει βρεθεί ότι υποστηρίζουν τη μεθυπερπόλωση που δημιουργείται μετά το δυναμικό ενεργείας. Υπάρχουν οι διάυλοι ανορθωτές (Kir), οι οποίοι όπως αναφέραμε πριν, υποστηρίζουν το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Υπάρχουν διάυλοι που ελέγχονται από νευροδιαβιβαστές, όπως θα δούμε και στο επόμενο κεφάλαιο, όπου θα εξηγηθεί η συναπτική διαβίβαση. Υπάρχουν οι μηχανοελεγχόμενοι διάυλοι, οι οποίοι ελέγχονται από αλλαγές στη δομή του κυττάρου (π.χ. αλλαγή κυτταροσκελετού εξαιτίας της επίδρασης πίεσης στο κύτταρο), οι οποίοι αποτελούν και σωματοαισθητικούς υποδοχείς.

2.9 Τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην μελέτη του δυναμικού της μεμβράνης ή του ρεύματος που διέρχεται: Η τεχνική καθήλωσης κηλίδας

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή του δυναμικού ή των ρευμάτων της μεμβράνης ονομάζονται ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές. Σε αυτές τις τεχνικές χρησιμοποιείται ένα μεταλλικό ηλεκτρόδιο, είτε μόνο του ή μέσα σε μια γυάλινη μικροπιπέτα, ως μέσο καταγραφής της μετακίνησης ιόντων. Το ηλεκτρικό σήμα που λαμβάνεται από το ηλεκτρόδιο, ενισχύεται, μεταρέπεται σε ψηφιακό και καταγράφεται από τον υπολογιστή. Οι καταγραφές μπορούν να χωριστούν σε εξωκυττάριας ή ενδοκυττάριας, ανάλογα με τη θέση του ηλεκτροδίου σε σχέση με το κύτταρο (Εικόνα 2.14). Οι εξωκυττάριας καταγραφές, το ηλεκτρόδιο τοποθετείται στο εξωκυττάριο υγρό είτε δίπλα στη μεμβράνη ενός κυττάρου, ενώ στις ενδοκυττάριας καταγραφές το ηλεκτρόδιο εισέρχεται στον ενδοκυττάριο χώρο.

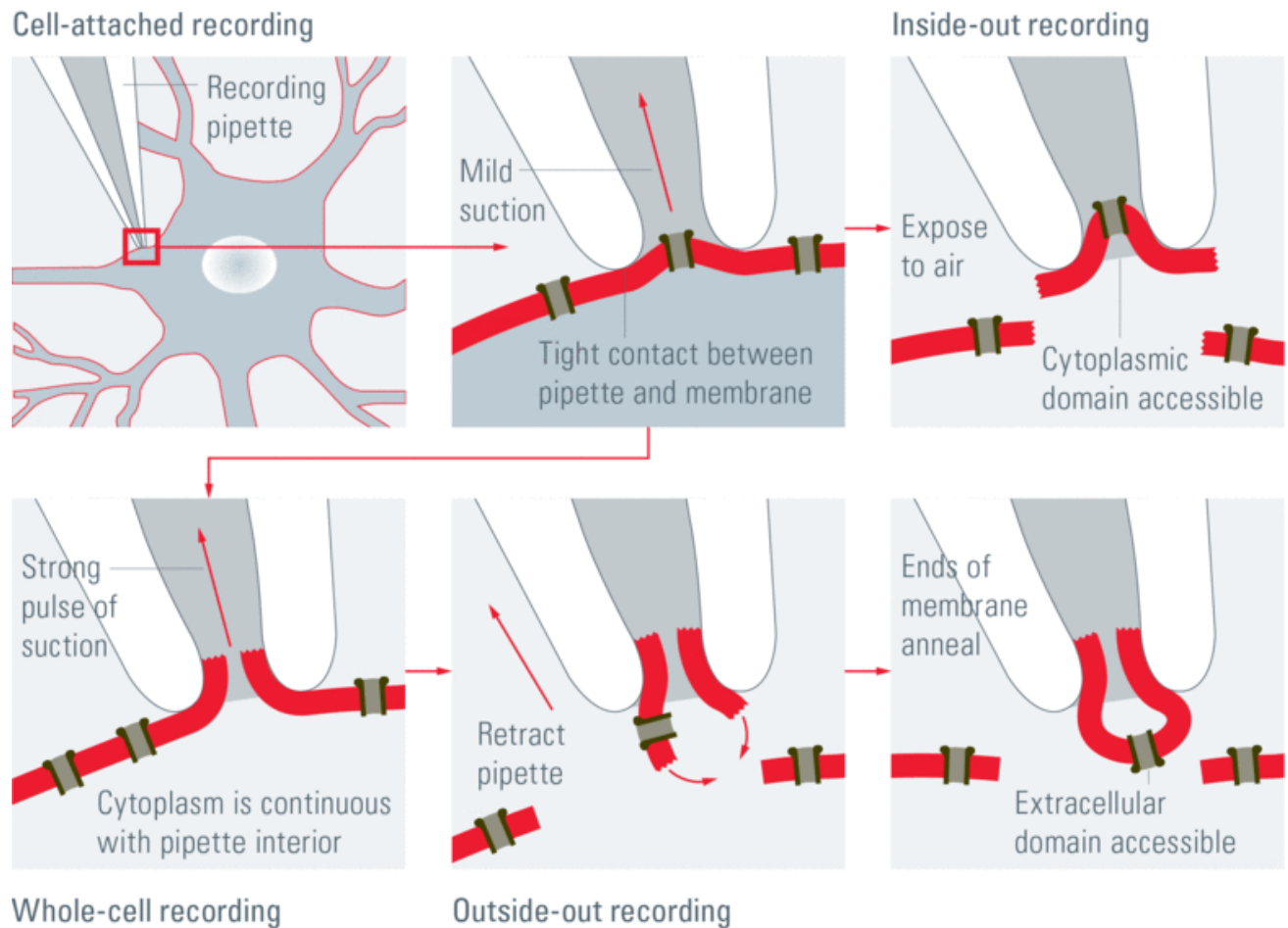


Εικόνα 2.14 Σχηματική απεικόνιση της θέσης του ηλεκτροδίου σε σχέση με το κύτταρο σε μια εξωκυττάρια, ενδοκυττάρια και patch-clamp καταγραφή.

Μια εξειδικευμένη διάταξη των ενδοκυττάρια καταγραφών είναι η τεχνική της καθήλωσης κηλίδας, κατά την οποία το ηλεκτρόδιο έρχεται σε επαφή με τη μεμβράνη του κυττάρου, δημιουργεί μια πολύ δυνατή σφραγίδα με την κυτταρική μεμβράνη και κατόπιν, 'σπάζοντας' τη μεμβράνη έρχεται σε επαφή με το ενδοκυττάρια περιβάλλον (Εικόνα 2.14). Η τεχνική patch-clamp μπορεί να εφαρμοστεί σε 4 διαφορετικές διατάξεις (Εικόνα 2.15).

- Εφαπτόμενη διάταξη
- διάταξη ολόκληρου κυττάρου (whole-cell patch clamp)
- Διάταξη εσω-έξω (inside out)
- Διάταξη έξω-έξω (outside out)

Η διάταξη που χρησιμοποιείται πιο πολύ είναι αυτή του ολόκληρου κυττάρου. Σε αυτή τη διάταξη μπορεί να εφαρμοστεί τόσο η καθήλωση ρεύματος όσο και η καθήλωση δυναμικού.



Εικόνα 2.15 Διάφορες μορφές διάταξης της τεχνικής patch-clamp (πηγή: <http://www.leica-microsystems.com/science-lab/the-patch-clamp-technique/>)

Βιβλιογραφία

- Bate L, Gardiner M (1999) Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord* 1:7–19.
- Bähring R, Barghaan J, Westermeier R, Wollberg J (2012) Voltage sensor inactivation in potassium channels. *Front Pharmacol* 3:100.
- Min Y, Kristiansen K, Boggs JM, Husted C, Zasadzinski JA, Israelachvili J (2009) Interaction forces and adhesion of supported myelin lipid bilayers modulated by myelin basic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:3154–3159.
- White R, Krämer-Albers E-M (2014) Axon-glia interaction and membrane traffic in myelin formation. *Front Cell Neurosci* 7:284.

Κεφάλαιο 3 - Συναπτική διαβίβαση

Σύνοψη

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα παρουσιαστούν αρχικά οι αρχές και η διαδικασία της συναπτικής διαβίβασης, τόσο της ηλεκτρικής όσο και της χημικής. Για την ηλεκτρική διαβίβαση, θα παρουσιαστούν επίσης τα συστήματα στα οποία εμπλέκεται, όπως η έκκριση μελανιού στη σουπιά και το δίκτυο των ενδονευρώνων. Το μεγαλύτερο τμήμα του κεφαλαίου αφορά τις χημικές ενώσεις που δρουν ως νευροδιαβιβαστές, όπως την ακετυλοχολίνη, το γλουταμικό οξύ, το GABA, τη ντοπαμίνη, τη νορεπινεφρίνη και τη σεροτονίνη. Για κάθε ουσία θα παρουσιαστεί η χημική οδός σύνθεσης και οι νευρώνες οι οποίοι την συνθέτουν. Θα αναλυθούν οι μοριακοί και βιοφυσικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην έκλυση του νευροδιαβιβαστή. Θα παρουσιαστούν οι υποδοχείς όλων των νευροδιαβιβαστών και οι τρόποι δράσης τους. Τέλος, θα συζητηθεί η διαδικασία άθροισης και ολοκλήρωσης πολλών σημάτων από το νευρώνα.

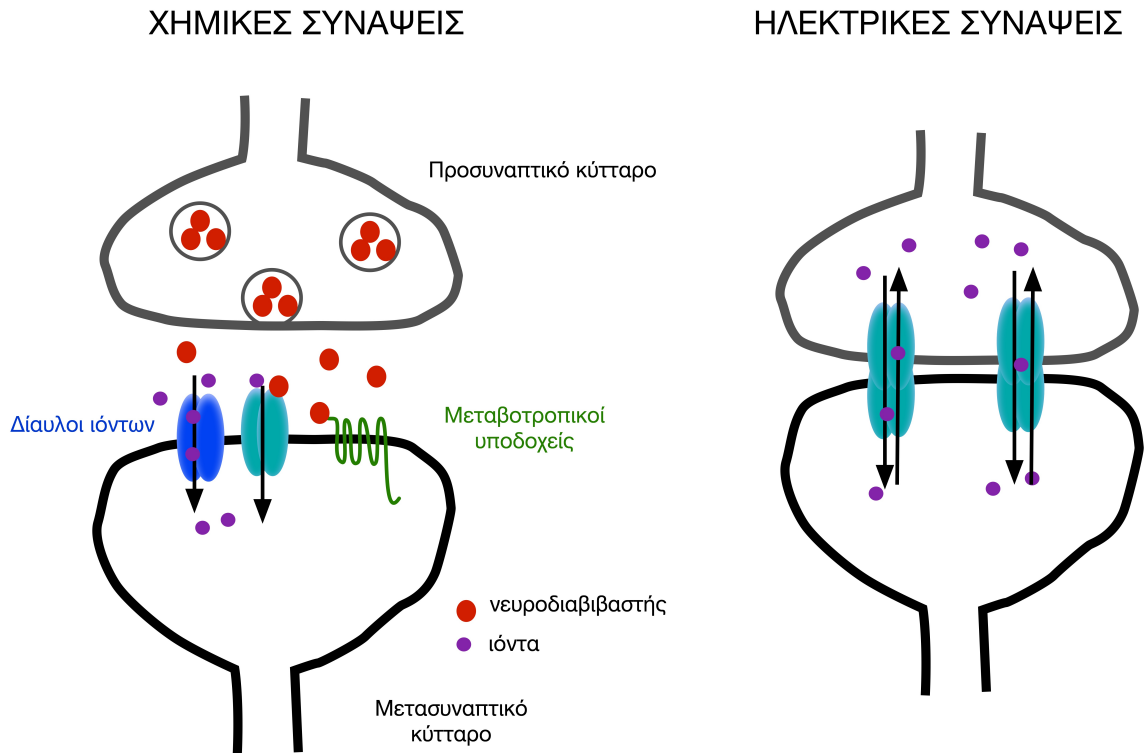
Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου απαιτείται η βασική γνώση κυτταρικής και μοριακής βιολογίας καθώς και η κατανόηση των κεφαλαίων 1 και 2 του βιβλίου.

3.1 Εισαγωγή

Στο νευρικό σύστημα υπάρχουν δύο ειδών συνάψεις: οι ηλεκτρικές και οι χημικές συνάψεις (Εικόνα 3.1) (Pereda, 2014). Το μεγαλύτερο ποσοστό των συνάψεων στο νευρικό σύστημα είναι χημικές. Υπάρχουν πολλές και σημαντικές διαφορές μεταξύ των ηλεκτρικών και χημικών συνάψεων.

- Στις ηλεκτρικές συνάψεις γίνεται άμεση μεταφορά ιόντων μέσω ενός διαύλου που σχηματίζεται μεταξύ των δύο κυττάρων και η ροή του ιοντικού ρεύματος γίνεται άμεσα από το ένα κύτταρο στο άλλο με διάχυση ιόντων. Στις χημικές συνάψεις, τα δύο νευρικά κύτταρα δεν εφάπτονται. Επομένως, για τη μεταφορά του σήματος, το ηλεκτρικό σήμα στο ένα κύτταρο (δυναμικό ενεργείας) μετατρέπεται σε χημικό (νευροδιαβιβαστής), και κατόπιν, σε ηλεκτρικό σήμα (μετασυναπτικό δυναμικό), με την πρόσδεση του νευροδιαβιβαστή στους υποδοχείς του μετασυναπτικού κυττάρου
- Στις ηλεκτρικές συνάψεις, μεταδίδονται τόσο υπο-ουδικά σήματα όσο και δυναμικά ενεργείας, ενώ στις χημικές συνάψεις μεταδίδονται μόνο δυναμικά ενεργείας.
- Στις ηλεκτρικές συνάψεις, η μετάδοση του ηλεκτρικού σήματος γίνεται πολύ γρήγορα ενώ στις χημικές συνάψεις, υπάρχει μια χρονική καθυστέρηση
- Στις χημικές συνάψεις, το ηλεκτρικό σήμα του προσυναπτικού κυττάρου μπορεί να αλλάξει, να μετασηματιστεί και να εμφανίσει μεγάλη ποικιλομορφία. Αντίθετα, στις ηλεκτρικές συνάψεις το ιοντικό ρεύμα μεταδίδεται από το ένα κύτταρο στο άλλο.



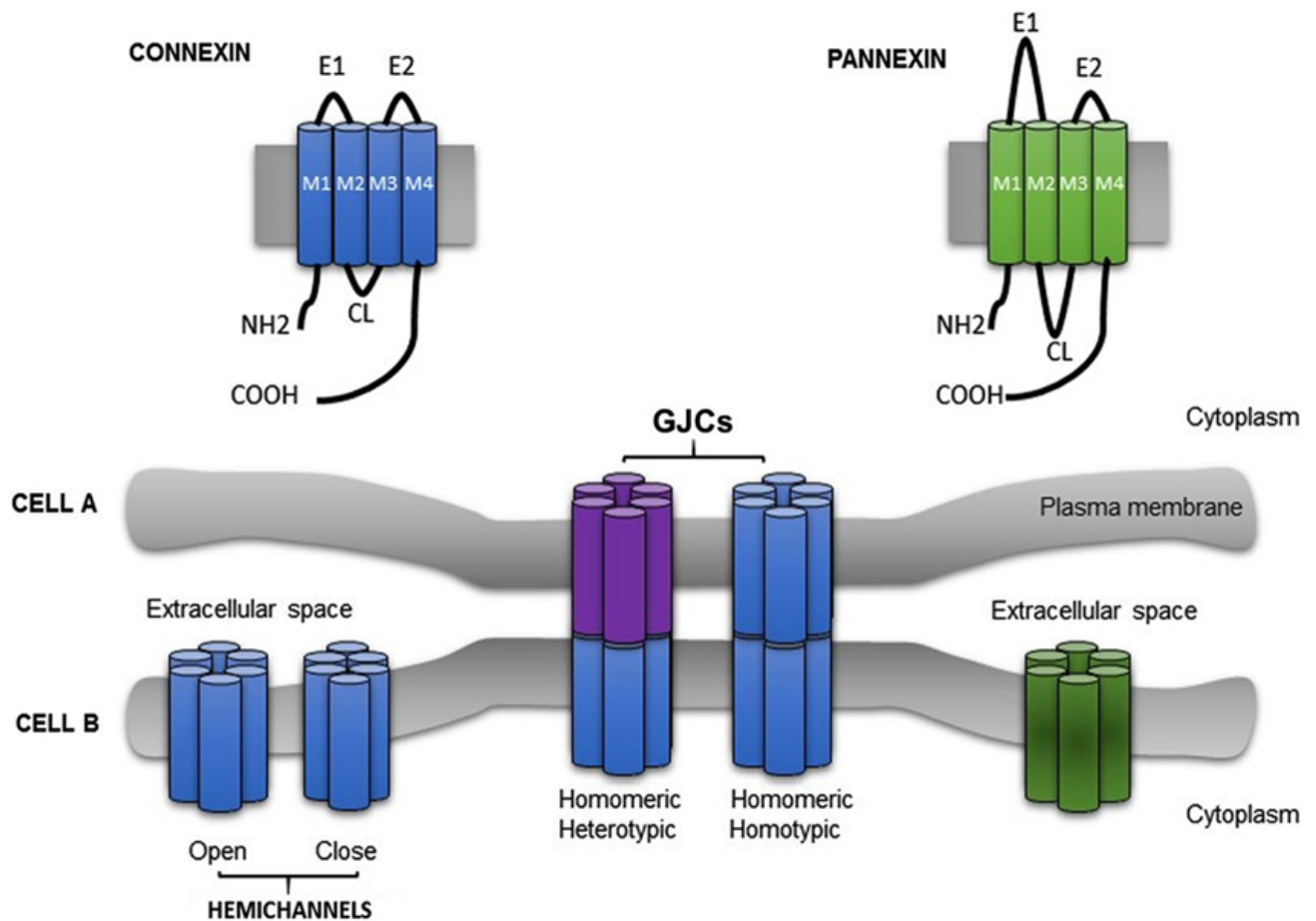
Εικόνα 3.1 Σχηματική απεικόνιση των ηλεκτρικών και χημικών συνάψεων

3.2 Χαρακτηριστικά ηλεκτρικών συνάψεων

Οι διάυλοι ιόντων που διαμορφώνουν τις ηλεκτρικές συνάψεις είναι πρωτεΐνες, οι οποίες ονομάζονται κοννεξίνες (Εικόνα 3.2) (Pereda, 2014). Οι κοννεξίνες είναι πρωτεΐνες που σχηματίζονται από 6 διαφορετικές υπομονάδες, σε κυκλική διάταξη ώστε να σχηματίζεται ένας διάυλος. Όταν δύο νευρικά κύτταρα συνδέονται με ηλεκτρική σύναψη, τότε και το κάθε νευρικό κύτταρο εκφράζει μια ήμι-κοννεξίνη, η οποία ευθυγραμμίζεται με την ήμι-κοννεξίνη του άλλου κυττάρου. Με αυτό τον τρόπο, σχηματίζεται μια ενιαία κοννεξίνη και δημιουργείται μια χασματοσύνδεση, η οποία επιτρέπει τη διέλευση ιόντων από το ένα κύτταρο στο άλλο (εικόνα 3.2), επιτρέποντας τη μεταφορά των ηλεκτρικών σημάτων από το ένα κύτταρο στο άλλο. Η κοννεξίνη έχει μια χαρακτηριστική δομή με τέσσερις διαμεμβρανικές περιοχές και για να ανοίξει χρειάζεται στερεοτακτική αλλαγή στο χώρο, και όχι το άνοιγμα απλά ενός πόρου, όπως είδαμε την προηγούμενη φορά στους τασοελεγχόμενους διαύλους.

Ηλεκτρικές συνάψεις έχουν καταγραφεί και έχουν βρεθεί κυρίως σε κατώτερους εξελικτικά οργανισμούς, αλλά και σε μικρότερο βαθμό στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών κατά την ανάπτυξη και ακόμη λιγότερο στον ενήλικο εγκέφαλο.

- Μελανογόνος αδένας στη σουπιά. Τα κύτταρα που συνδέονται με τους μελανογόνους αδένες, με τον αδένα δηλαδή που θα εκκρίνει το μελάνι, συνδέονται με ηλεκτρικές συνάψεις μεταξύ τους και έτσι η ενεργοποίηση του ενός κυττάρου θα ενεργοποιήσει σχεδόν ταυτόχρονα και όλα τα υπόλοιπα κύτταρα και θα προκληθεί η έκκριση του μελανιού.
- Συγχρονισμός (διάμεσοι νευρώνες)
- Ολιγοδενδροκύτταρα
- Λεία μυϊκά κύτταρα



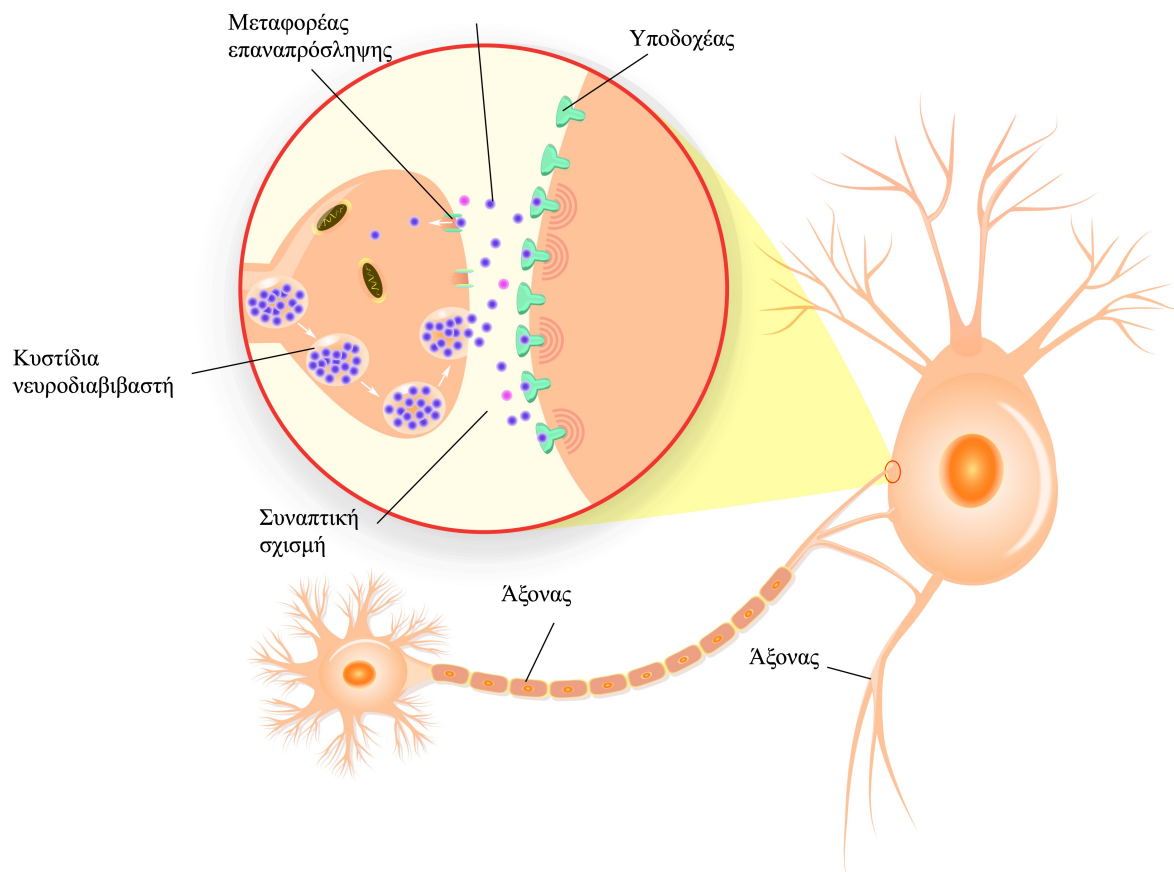
Εικόνα 3.2 Σχηματική απεικόνιση των κοννεξινών. Η εικόνα έχει αναπαραχτεί από το άρθρο , *Frontiers in Cellular Neuroscience*, τα οποία δημοσιεύονται με *creative commons* άδεια.

3.3 Χημικές συνάψεις

Στις χημικές συνάψεις, το ηλεκτρικό σήμα του ενός κυττάρου, που είναι το δυναμικό ενεργείας, μετατρέπεται σε έκλυση νευροδιαβιβαστή, που βρίσκεται μέσα σε κυστίδια, ο νευροδιαβιβαστής εκλύεται σε μια σχισμή, δηλαδή σε ένα κενό μεταξύ των δύο κυττάρων, που ονομάζεται συναπτική σχισμή και προσδένεται σε πρωτεΐνες που βρίσκονται στο επόμενο κύτταρο (Εικόνα 3.3).

Επομένως, στις χημικές συνάψεις το ηλεκτρικό σήμα (δυναμικό ενεργείας) του νευρώνα Α μετατρέπεται σε χημικό σήμα (έκλυση νευροδιαβιβαστή) και ξανά σε ηλεκτρικό, με τη δράση του νευροδιαβιβαστή στους υποδοχείς του στο κύτταρο Β. Το κύτταρο Α, το οποίο εκλύει το δυναμικό ενεργείας, ονομάζεται προσυναπτικό κύτταρο, γιατί βρίσκεται προ της σύναψης. Το κύτταρο Β, στο οποίο υπάρχουν οι υποδοχείς είναι το μετασυναπτικό κύτταρο, βρίσκεται μετά τη συναπτική σχισμή. Η αλλαγή του δυναμικού που προκαλείται στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό. Αν η αλλαγή είναι θετική, τότε ονομάζεται διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό, ενώ αν η αλλαγή είναι αρνητική ονομάζεται ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό.

Σε μια χημική σύναψη, υπάρχουν τέσσερα στάδια για την ολοκλήρωση της συναπτικής διαβίβασης: η σύνθεση του νευροδιαβιβαστή και η αποθήκευση στα κυστίδια, η έκλυση του νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή, η πρόσδεση του στους υποδοχείς του νευροδιαβιβαστή και η αποδόμηση ή επαναπρόσληψή του. Η μετάδοση του ηλεκτρικού σήματος είναι μονόδρομη (σε αντίθεση με τις ηλεκτρικές συνάψεις που μπορεί να γίνεται και αμφίδρομη). Στις χημικές συνάψεις, υπάρχει πολύ μεγάλη ποικιλομορφία, τόσο στο είδος των νευροδιαβιβαστών που εκλύονται όσο και το είδος των υποδοχέων που βρίσκονται στο μετασυναπτικό κύτταρο. Έτσι, το σήμα μπορεί για παράδειγμα να μειωθεί, να ενισχυθεί, ή να αλλάξει μορφή όταν μεταδίδεται από τον ένα νευρώνα στον άλλο.



Εικόνα 3.3 Σχηματική αναπαράσταση της χημικής σύναψης

3.4 Σύνθεση του νευροδιαβιβαστή και αποθήκευση στα κυστίδια

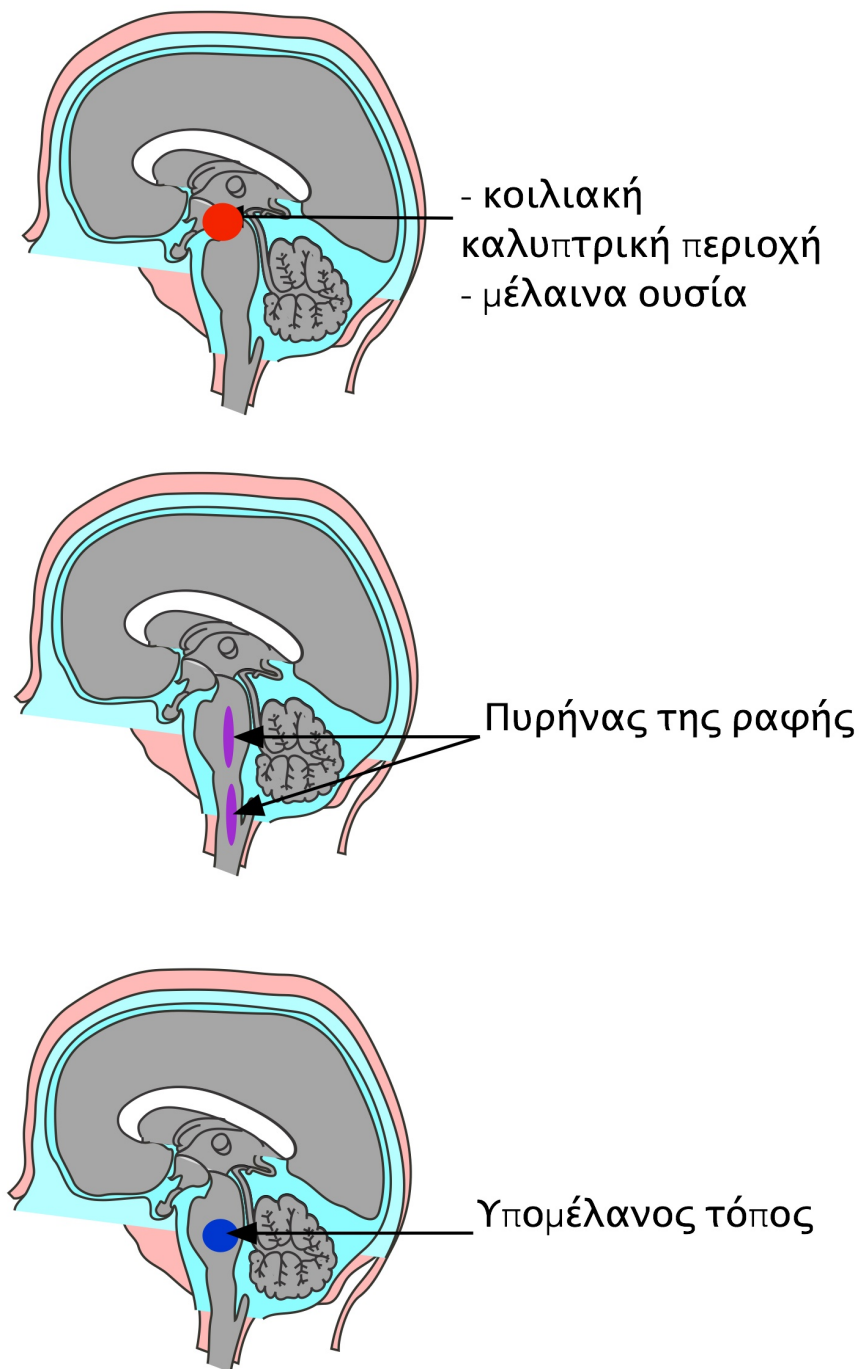
Οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές είναι οι ουσίες: Ακετυλοχολίνη, κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη), σεροτονίνη, και τα αμινοξέα (γλουταμικό οξύ και GABA).

Η ακετυλοχολίνη συντίθεται από την χολίνη και το ακετυλοσυνένζυμο Α με τη βοήθεια του ενζύμου της χολινακετυλοτρανσφεράσης. Η ακετυλοχολίνη εκλύεται από νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, από τους κινητικούς νευρώνες στη νευρομυϊκή σύναψη, από διάμεσους νευρώνες των βασικών γαγγλίων, και από νευρώνες του βασικού πυρήνα. Μετά την έκλυσή της, η ακετυλοχολίνη αποδομείται από ένα ένζυμο, τη χολινεστεράση.

Οι νευροδιαβιβαστές, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και σεροτονίνη, απαρτίζουν μια ομάδα νευροδιαβιβαστών, τις βιογενείς αμίνες, καθώς είναι παράγωγα αμινοξέων. Η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη είναι παράγωγα του αμινοξέως τυροσίνης και ανήκουν στην ομάδα των κατεχολαμινών. Η τυροσίνη με τη δράση της υδροξυλάσης της τυροσίνης σχηματίζει την L-DOPA, η οποία με τη δράση μιας αποκαρβοξυλάσης μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Κατόπιν, με την υδροξυλάση β της ντοπαμίνης, η ντοπαμίνη μετατρέπεται σε νοραδρεναλίνη ή νορεπινεφρίνη. Οι νευρώνες που εκλύουν ντοπαμίνη βρίσκονται στον μεσεγκέφαλο, και συγκεκριμένα στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή και στη μέλαινα περιοχή (Εικόνα 3.4).

Η νοραδρεναλίνη (ή νορεπινεφρίνη) εκλύεται πάλι από νευρώνες που βρίσκονται στο επίπεδο της γέφυρας, και σχηματίζουν τον πυρήνα του υπομέλανα τόπου. Οι άξονες των νοραδρεναργικών κυττάρων προβάλλουν σε διάφορες περιοχές σε όλο των εγκέφαλο, όπως στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο (Εικόνα 3.4).

Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που παράγεται από την τρυπτοφάνη με τη δράση του ενζύμου υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης. Τα κύτταρα που εκλύουν σεροτονίνη βρίσκονται στον πυρήνα της ραφής, στο επίπεδο της γέφυρας (Εικόνα 3.4).



Εικόνα 3.4: Οι πυρήνες των νευρικών κυττάρων που εκλύουν τη ντοπαμίνη (πάνω), τη σεροτονίνη (μέση) και τη νορεπινεφρίνη (κάτω).

Οι νευροδιαβιβαστές που είναι αμινοξέα περιλαμβάνουν το γλουταμικό οξύ και το GABA. Το GABA συντίθεται από το γλουταμικό οξύ, το γλουταμικό οξύ υπάρχει ως αμινοξύ σε όλα τα κύτταρα, το οποίο όμως πακετάρεται σε κυστίδια, για να δράσει ως νευροδιαβιβαστής. Το γλουταμικό οξύ είναι ο βασικός διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο, καθώς η δράση του προκαλεί εκπόλωση των νευρώνων, άρα φέρνει το δυναμικό της μεμβράνης πιο κοντά στην ουδό του δυναμικού ενεργείας. Νευρώνες που εκλύουν γλουταμικό οξύ υπάρχουν και σε άλλες περιοχές, όπως στο νωτιαίο μυελό. Το GABA είναι ο βασικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο, καθώς η δράση του προκαλεί υπερπόλωση των νευρικών κυττάρων, άρα απομακρύνει τη μεμβράνη του κυττάρου από την ουδό του δυναμικού ενεργείας. GABA εκλύεται από διάμεσους νευρώνες στον εγκεφαλικό φλοιό, στον ιππόκαμπο, στο νωτιαίο μυελό και σε

άλλες περιοχές του νευρικού συστήματος, όπως από τους νευρώνες των βασικών γαγγλίων και από τα κύτταρα Purkinjee της παρεγκεφαλίδας.

Εκτός από αυτές τις βασικές ουσίες που δρουν ως νευροδιαβιβαστές, υπάρχουν και διάφορα νευροδραστικά πεπτίδια, όπως για παράδειγμα τα οπιοειδή (εγκεφαλίνες και η ενδορφίνη), τα οποία έχουν αναλγητική δράση δηλαδή εξομαλύνουν την αίσθηση του πόνου ή και οι ταχυκινίνες όπως είναι η ουσία P, οι οποίες έχουν αλγητική δράση, δηλαδή αυξάνουν την αίσθηση του πόνου. Ρόλο νευροδιαβιβαστή παίζουν και άλλες ουσίες όπως η ινσουλίνη, η εκλυτική ορμόνη της αδενοκορτικοτροπίνης, κ.α.

3.5 Έκλυση του νευροδιαβιβαστή

Όλοι οι νευροδιαβιβαστές πρέπει να αποθηκευτούν σε κυστίδια στα τερματικά του άξονα του νευρώνα που τους εκλύει. Υπάρχουν εξειδικευμένες πρωτεΐνες που επιτρέπουν τη μεταφορά των νευροδιαβιβαστών στα κυστίδια. Αυτές είναι:

- 1) vAChT (vesicular acetylcholine transporter), μεταφορέας ακετυλοχολίνης σε κυστίδια
- 2) VGAT (vesicular GABA transporter), μεταφορέας GABA σε κυστίδια
- 3) vGluT (vesicular glutamate transporter), μεταφορέας του γλουταμικού οξέως στα κυστίδια
- 4) VMAT, μεταφορέας μονοαμινών

Πίνακας 3.1: Τα είδη των νευροδιαβιβαστών και οι μηχανισμοί σύνθεσης

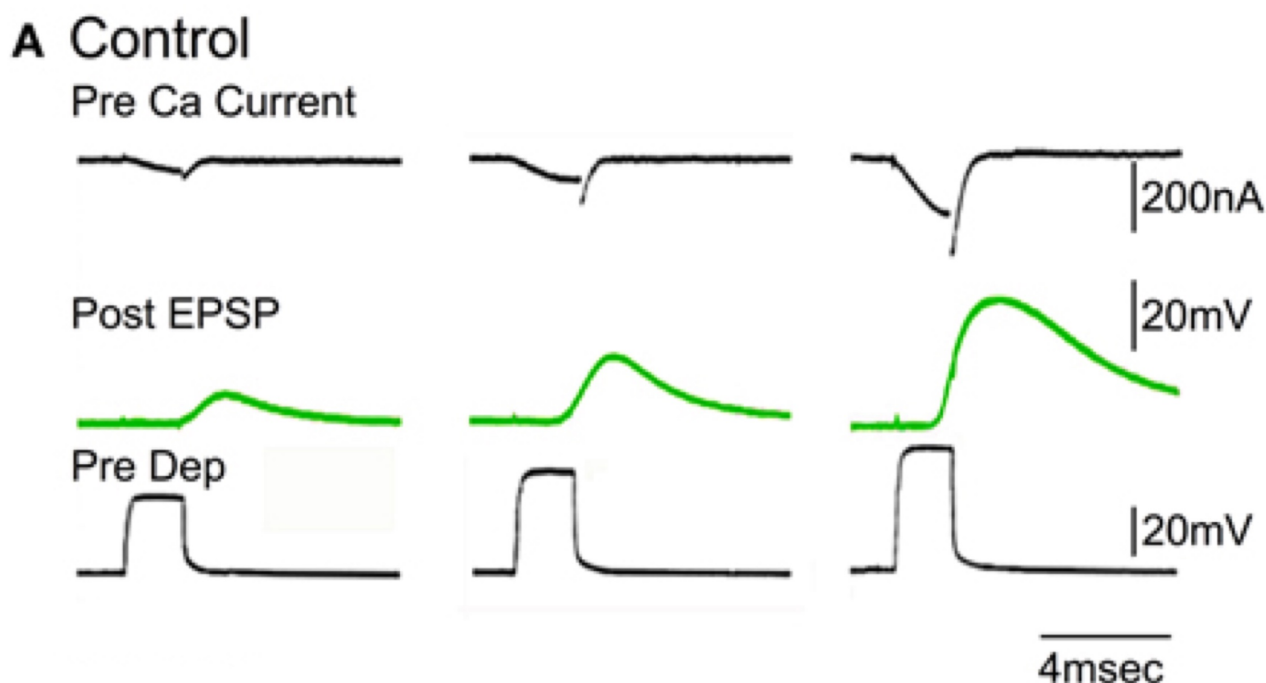
Νευροδιαβιβαστής	Πρόδρομη ουσία	Ένζυμο σύνθεσης	Μεταφορέας κυστιδίου
Ακετυλοχολίνη	Χολίνη και ακετυλοσυνένζυμο Α	Χολινακετυλοτρανσφεράση	vAChT
Ντοπαμίνη	Τυροσίνη	L-DOPA αποκαρβοξυλάση	vMAT
Νοραδρεναλίνη	Τυροσίνη	Υδροξυλάση της ντοπαμίνης	vMAT
Σεροτονίνη	Τρυπτοφάνη	Αποκαρβοξυλάση της τρυπτοφάνης	vMAT
Γλουταμικό οξύ	α-ketoglutarate και αμμωνία	Αφυδρογονάση γλουταμικού οξέως	vGLUT
GABA	Γλουταμικό οξύ	Γλουταμική αποκαρβοξυλάση (GAD, glutamic acid decarboxylase)	vGAT (vesicular GABA Transporter)

Η έκλυση του νευροδιαβιβαστή γίνεται βάσει του νόμου του Dale που λέει ότι κάθε κύτταρο εκλύει ένα και μόνο νευροδιαβιβαστή. Αυτός ο νόμος αναφέρεται κυρίως στους κλασικούς νευροδιαβιβαστές. Έχει βρεθεί ότι ένας νευρώνας μπορεί να εκλύσει παραπάνω της μιας ουσίας ως νευροδιαβιβαστή, αλλά οι άλλες ουσίες είναι πεπτίδια. Αν και έχει βρεθεί επίσης ότι σε μερικές περιπτώσεις και σε διαφορετικά τερματικά του άξονα ο ίδιος νευρώνας μπορεί να εκλύσει διαφορετικούς κλασικούς νευροδιαβιβαστές.

Για την επιτυχή έκλυση νευροδιαβιβαστή, απαιτείται η έκλυση δυναμικού ενεργείας από το προσυναπτικό κύτταρο. Το δυναμικό ενεργείας προκαλεί την ενεργοποίηση διαύλων ασβεστίου και την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου. Το μέγεθος του εισερχόμενου ρεύματος ασβεστίου επηρεάζει την ποσότητα νευροδιαβιβαστή που θα εκλυθεί και κατ' επέκταση το μέγεθος του μετασυναπτικού δυναμικού (Εικόνα 3.5).

Με ποιο τρόπο όμως το ασβέστιο προκαλεί την εξωκυττάρωση του νευροδιαβιβαστή; Ο νευροδιαβιβαστής είναι αποθηκευμένος σε κυστίδια, τα οποία βρίσκονται είτε κοντά στην μεμβράνη του τερματικού του άξονα, είτε προσδεμένα πάνω στον κυτταροσκελετό, σε ινίδια κυτταροσκελετού. Το ασβέστιο που εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα προσδένεται σε εξειδικευμένες πρωτεΐνες, όπως η καλμοδουλίνη. Αυτό το σύμπλεγμα ενεργοποιεί μια κινάση η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση μιας πρωτεΐνης, της συναψίνης. Η φωσφορυλίωση της συναψίνης επιτρέπει την απελευθέρωση των κυστιδίων από τον κυτταροσκελετό, και την προσέγγισή τους στην μεμβράνη. Για την ένωση της μεμβράνης του κυστιδίου με

την κυτταροπλασματική μεμβράνη κινητοποιούνται διάφορες πρωτεΐνες, όπως οι συνταξίνες, συναπτοφουσίνες και πρωτεΐνες-υποδοχείς των πρωτεϊνών SNAP (soluble NSF attachment protein) (SNARE πρωτεΐνες). Η αλληλεπίδραση αυτών των πρωτεϊνών είναι αυτή που θα επιτρέψει στο κυστίδιο να αγκυροβολήσει στη συναπτική μεμβράνη. Κατόπιν, συγκεκριμένες πρωτεΐνες σχηματίζουν πόρους συγχώνευσης των δύο μεμβρανών (δηλ. του κυστιδίου και του κυττάρου), ώστε να γίνει η ένωση των δυο μεμβρανών και η απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή στο εξωκυττάριο περιβάλλον.



Εικόνα 3.5 Το ρεύμα ασβεστίου ρυθμίζει την ποσότητα έκλυσης του νευροδιαβιβαστή, και, επομένως, το μέγεθος της μετασυναπτικής απόκρισης. (Κάτω σειρά) Εκπολωτική απόκριση του προσυναπτικού νευρώνα. Σε κάθε στήλη φαίνεται η αυξημένη εκπόλωση του νευρώνα. (Μεσαία σειρά) Η απόκριση του μετασυναπτικού νευρώνα. Σε κάθε σειρά φαίνεται η αυξημένη εκπολωτική απόκριση που συμβαίνει εξαιτίας της αυξημένης προσυναπτικής απόκρισης, αντίστοιχα. (Πάνω σειρά) Ρεύμα ασβεστίου στην προσυναπτική απόληξη. Σε κάθε στήλη φαίνεται, το αυξανόμενο εισερχόμενο ρεύμα ασβεστίου στον προσυναπτικό νευρώνα. Πηγή (Choi et al., 2014), υπό άδεια creative commons.

3.6 Υποδοχείς νευροδιαβιβαστών

Ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον και προσδένεται στους υποδοχείς που βρίσκονται στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών χωρίζονται σε 3 βασικές κατηγορίες, ανάλογα με τον τρόπο λειτουργίας του υποδοχέα:

- μπορεί να είναι διάλυτοι ιόντων,
- να προσδένονται σε G πρωτεΐνες,
- να έχουν δράση κίνησης της τυροσίνης.

Ανεξάρτητα από τον τρόπο λειτουργίας των υποδοχέων, το τελικό αποτέλεσμα είναι η αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης του κυττάρου. Οι υποδοχείς που είναι διάλυτοι ιόντων επηρεάζουν άμεσα το δυναμικό της μεμβράνης. Οι υποδοχείς που προσδένονται σε G πρωτεΐνες προκαλούν την ενεργοποίηση ενός ενδοκυττάριου καταρράκτη μέσω του οποίου επηρεάζεται η λειτουργία των διαύλων ιόντων και έτσι να προκαλείται αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης του μετασυναπτικού κυττάρου, η οποία ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό.

Το μετασυναπτικό δυναμικό είναι βαθμιδωτό, δηλαδή όσο μεγαλύτερη ποσότητα νευροδιαβιβαστή εκλύεται ή όσο περισσότεροι υποδοχείς υπάρχουν στο μετασυναπτικό κύτταρο, τόσο μεγαλύτερο είναι το μετασυναπτικό δυναμικό. Αν η δράση των υποδοχέων του νευροδιαβιβαστή έχει ως αποτέλεσμα την καθαρή εισροή θετικών ιόντων, τότε το μετασυναπτικό δυναμικό προκαλεί μια θετική αλλαγή στο δυναμικό της

μεμβράνης. Ο νευροδιαβιβαστής και ο υποδοχέας που προκαλούν μια θετική αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης ονομάζεται διεγερτικός γιατί φέρνει το δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου στην ουδό για την έκλυση δυναμικού ενεργείας. Κάθε νευροδιαβιβαστής μπορεί να προσδεθεί σε πολλούς υποδοχείς (Πίνακας 3.2)

Πίνακας 3.2 Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών

Νευροδιαβιβαστής	Υποδοχείς (ιοντικοί δίαυλοι)	Υποδοχείς που προσδέονται σε G πρωτεΐνες
Ακετυλοχολίνη	Νικοτινικός	Μουσκαρινικός
Ντοπαμίνη	Δ/Υ	D1, D2, D3, D4, D5
Νοραδρεναλίνη	Δ/Υ	α1, α2, β1, β2
Σεροτονίνη	5-HT3	5-HT2-A, B
Γλουταμικό οξύ	AMPA, NMDA, kainite	Μεταβοτροπικοί υποδοχείς (mGluR1-8)
GABA	GABA-A	GABA-B

3.7 Υποδοχείς ιοντικοί δίαυλοι

Η υπεροικογένεια των ιοντικών διαύλων ελεγχόμενων από την πρόσδεση μορίων (ligand gated ion channel) περιλαμβάνει το νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης, τους ιονοτρόπους υποδοχείς του γλουταμικού οξέως, τον υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) και ο ευαίσθητος στη στρυχνίνη υποδοχέα της γλυκίνης. Τα βασικά χαρακτηριστικά των υπομονάδων όλων των ιονοτρόπων υποδοχέων είναι:

- Ένα μακρύ, υδρόφιλο, αμινοτελικό τμήμα με αρκετές δυνητικές θέσεις γλυκοζυλίωσης και από μια θηλιά (βρόχο) κυστεΐνης, που διαμορφώνεται από δύο συντηρημένα κατάλοιπα κυστεΐνης υπεύθυνα για την δέσμευση αγωνιστών.
- 4 διαμεμβρανικές περιοχές οι οποίες ονομάζονται M1, M2, M3 και M4.
- Μεταξύ των διαμεμβρανικών περιοχών M3 και M4, διαμορφώνεται μια μεγάλη ενδοκυτταρική θηλιά, που περιέχει πιθανές θέσεις φωσφορυλίωσης
- Ένα μικρό εξωκυτταρικό, καρβοξυτελικό τμήμα

Ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης είναι ένας δίαυλος ιόντων, που εκφράζεται στην νευρομυϊκή σύναψη, καθώς και σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Εξαιτίας της άμεσης επίδρασης της λειτουργίας αυτού του υποδοχέα με την κίνηση του οργανισμού, έχει μελετηθεί εκτενώς. Για το σχηματισμό ενός νικοτινικού διαύλου απαιτούνται πέντε διαφορετικές υπομονάδες: δυο α υπομονάδες, μία β, μία γ, και μία δ υπομονάδα. Η κάθε υπομονάδα περιλαμβάνει τέσσερις διαμεμβρανικές περιοχές. Στην α υπομονάδα υπάρχει η θέση πρόσδεσης στην ακετυλοχολίνη, η οποία προκαλέσει το άνοιγμα του διαύλου. Όταν σε ένα νικοτινικό δίαυλο ακετυλοχολίνης προσδεθούνε μόρια ακετυλοχολίνης, ο πόρος του υποδοχέα ανοίγει ανάλογα με το επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης. Τον πόρο του υποδοχέα διαπερνούν ιόντα νατρίου και καλίου βάσει της ηλεκτροχημικής τους διαβάθμισης. Σε αρνητικά δυναμικά της μεμβράνης, τα ιόντα νατρίου εισέρχονται στο κύτταρο ενώ τα ιόντα καλίου εξέρχονται από το κύτταρο. Ανάλογα με το επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης του κυττάρου, η ενεργοποίηση του νικοτινικού διαύλου ακετυλοχολίνης έχει διαφορετικές επιδράσεις στο δυναμικό της μεμβράνης (Εικόνα 3.7).

Όταν η διέγερση του κινητικού νευρώνα είναι μεγάλη, προκαλείται έκλυση πολυάριθμων κυστιδίων ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα πολλοί νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης ενεργοποιούνται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη εκπόλωση του μυϊκού κυττάρου, η οποία αν ξεπεράσει την ουδό, τότε έχουμε την έκλυση δυναμικού ενεργείας, εξαιτίας της παρουσίας διαύλων νατρίου. Το δυναμικό ενεργείας στο μυϊκό κύτταρο, το οποίο είναι ένα επιμήκες κύτταρο, μεταδίδεται βάσει των κανόνων που διέπουν τη μετάδοση του δυναμικού ενεργείας, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η διάμετρος του μυϊκού κυττάρου, τόσο ταχύτερη είναι η μετάδοση του δυναμικού ενεργείας.

Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς του γλουταμικού οξέως ανοίγουν περιλαμβάνουν τρεις κατηγορίες: οι υποδοχείς NMDA (N-methyl-D-aspartate), οι AMPA υποδοχείς (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) και οι υποδοχείς καϊνικού. Οι λειτουργικοί υποδοχείς AMPA και NMDA είναι ετεροτετραμερή σύμπλοκα. Η ενεργοποίησή τους ανοίγει ένα διάλυο κατιόντων, μέσα από τον οποίο μπορεί να περάσουν ιόντα νατρίου, καλίου ή ασβεστίου, ανάλογα με τον υποδοχέα.

Οι AMPA υποδοχείς συντίθενται από συνδυασμούς των υπομονάδων: GluR1, GluR2, GluR3, GluR4. Κάθε AMPA υποδοχέας αποτελείται από 2 ζεύγη όμοιων υπομονάδων. Δηλαδή, 2 GluR1 και 2 GluR2 υπομονάδες, ή 2 GluR1 και 2 GluR3 υπομονάδες, κλπ. Κάθε ετερομερής συνδυασμός έχει διαφορετικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, η παρουσία ή όχι της GluR2 υπομονάδας έχει βασική επίδραση στις ιδιότητες του υποδοχέα. Αν λείπει η υπομονάδα GluR2 από τον υποδοχέα, τότε ο υποδοχέας είναι διαπερατός σε ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Αν ο υποδοχέας περιλαμβάνει και μια GluR2 υπομονάδα, τότε ο υποδοχέας είναι διαπερατός μόνο σε ιόντα νατρίου και καλίου.

Οι NMDA υποδοχείς συντίθενται υποχρεωτικά από 2 NR1 υπομονάδες και μία ή περισσότερες NR2 (NR2A-D) υπομονάδες, η παρουσία των οποίων διαμορφώνει τις λειτουργικές ιδιότητες του διαύλου. Σε κάποιες περιπτώσεις, κυρίως κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, συμμετέχει μια διαφορετική υπομονάδα, η NR3. Στο αμινοτελικό άκρο των NR2 υπομονάδων, υπάρχει μια ρυθμιστική αλλοστερική περιοχή που προσδένει ψευδάργυρο στην NR2A και πολυαμίνες στην NR2B. Επιπλέον, κάθε υπομονάδα περιλαμβάνει περιοχές που προσδένουν το γλουταμικό οξύ και τη γλυκίνη στις περιοχές μεταξύ των αμινοτελικού άκρου και της πρώτης διαμεμβρανικής περιοχής καθώς και μεταξύ της τρίτης και τέταρτης διαμεμβρανικής περιοχής.

Ο διάλυος NMDA είναι διαπερατός σε ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Η εισροή ιόντων ασβεστίου διαφοροποιεί τη λειτουργία αυτού του υποδοχέα από άλλους ιονότροπους υποδοχείς καθώς επιτρέπει τη σύνδεση της συναπτικής διαβίβασης με καταρράκτες κυτταρικής σηματοδότησης, καθώς το ασβέστιο μπορεί να προσδεθεί στην πρωτεΐνη καλμοδουλίνη, η οποία κατόπιν να ενεργοποιήσει την κίνηση της καλμοδουλίνης.

Τέλος, υπάρχει μια θέση πρόσδεσης του ιόντος μαγνησίου, εσωτερικά του διαύλου. Το ιόν του μαγνησίου προσδέεται σε αυτή τη θέση και μπλοκάρει τη ροή ιόντων μέσα από το διάλυο. Για να επιτραπεί η ροή των ιόντων, πρέπει το ιόν του μαγνησίου να αποβληθεί από τη θέση πρόσδεσης, κάτι το οποίο επιτυγχάνεται με την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης.

Πίνακας 3.3 Διαφορές AMPA και NMDA υποδοχέων

Χαρακτηριστικό	AMPA	NMDA
Υπομονάδες	GluR1, GluR2, GluR3, GluR4	NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR3
Διαπερατότητα	Ιόντα νατρίου και καλίου	Ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου
Έλεγχος από το δυναμικό	Τασο-ελεγχόμενος	Τασο-ελεγχόμενος, επιπλέον απόφραξη μαγνησίου σε δυναμικά της μεμβράνης -40mV και πιο αρνητικά
Κινητική ρεύματος	Γρήγορο	Αργό
Προδέτες	Γλουταμικό	Γλουταμικό οξύ, γλυκίνη, ψευδάργυρος

Οι GABA_A υποδοχείς είναι διαμεμβρανικές ετερομερείς πρωτεΐνες με μοριακό βάρος 220-400kDa, οι οποίες είναι ιοντικοί διάλυοι διαπερατοί στο Cl^- και ανοίγουν με την σύνδεση του GABA. Τα ιόντα του Cl^- βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο, σε σύγκριση με το εσωτερικό του κυττάρου (Πίνακας 1, Κεφάλαιο 2). Το δυναμικό ισορροπίας του χλωρίου είναι -70mV . Όταν δεσμεύεται το GABA στους GABA_A υποδοχείς στους νευρώνες και το δυναμικό της μεμβράνης είναι λίγο πιο θετικό από -70mV , δημιουργείται ένα ρεύμα Cl^- προς το εσωτερικό του κυττάρου, λόγω μικρής υπεροχής της χημικής, έναντι της ηλεκτρικής κλίσης του ιόντος, με αποτέλεσμα να δημιουργείται υπερπόλωση στον νευρώνα, η οποία μειώνει και τη διεγερσιμότητά του.

Οι GABA_A υποδοχείς σχηματίζονται από συνδυασμό πέντε διαφορετικών υπομονάδων. Έχουν χαρακτηριστεί 20 υπομονάδες στον εγκέφαλο των θηλαστικών, οι οποίες έχουν ταξινομηθεί στις παρακάτω κατηγορίες: α (1-6), β (1-4), γ (1-3), δ, ε, θ, π και ρ (1-3). Κάθε μια υπομονάδα αποτελείται από περίπου 500 αμινοξέα. Διαφορετικοί τύποι υποδοχέα μπορεί να προκύψουν από συνδυασμό διαφορετικών υπομονάδων, όμως η ταυτόχρονη έκφραση των α, β και γ υπομονάδων είναι απαραίτητη για το σχηματισμό ενός λειτουργικού GABA_A υποδοχέα. Οι περισσότερες από τις α-υπομονάδες φαίνεται να συνδυάζονται με τις β2- ή β3-υπομονάδες, καθώς και με τις γ1-, γ2-, γ3-υπομονάδες, γεγονός που υποδηλώνει την πολυπλοκότητα των GABA_A υποδοχέων. Στο σύμπλοκο του GABA_A υποδοχέα φαίνεται να υπάρχουν δύο α-υπομονάδες, ενώ δεν υπάρχουν πληροφορίες για την πιθανή ύπαρξη περισσότερων από μια β-υπομονάδων. Αντίθετα, διάφορα άλλα δεδομένα δεν αποκλείουν την ύπαρξη περισσότερων από μια γ-υπομονάδων.

Οι GABA_A υποδοχείς αποτελούν στόχους μιας πληθώρας από σημαντικά φαρμακολογικά και κλινικά φάρμακα. Η δράση ορισμένων από αυτά όπως των βενζοδιαζεπινών, όπως της διαζεπάμης, και των βαρβιτουρικών είναι ενισχυτική της δράσης του GABA στους GABA_A υποδοχείς. Αντίθετα, κάποιες αγχογενείς ή σπασμογενείς β-καρβολίνες, όπως η μπικουκουλίνη (bicuculline) και η πικροτοξίνη που προκαλούν μειώνουν την δράση του GABA στον υποδοχέα του. Πολλά αναισθητικά (προποφόλη, αλλοθάνιο) εκδηλώνουν ένα μέρος των φαρμακολογικών τους επιδράσεων αλληλεπιδρώντας με τους GABA_A υποδοχείς. Τα περισσότερα από τα παραπάνω μόρια, δεν αλληλεπιδρούν άμεσα με τη θέση δέσμευσης του GABA στον υποδοχέα, αλλά δρουν με το να δεσμεύονται σε επιπλέον αλλοστερικές θέσεις του GABA_A υποδοχέα προκαλώντας αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις και, με τον τρόπο αυτό, επηρεάζουν την δέσμευση του GABA.

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης το δυναμικό ισορροπίας του χλωρίου στα νευρικά κύτταρα είναι διαφορετικό, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης χλωρίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το δυναμικό ισορροπίας του χλωρίου να είναι πιο θετικό, σε σύγκριση με τα ώριμα ή ενήλικα νευρικά κύτταρα (δηλαδή, περίπου -60mV). Στα επίπεδα του δυναμικού ηρεμίας ενός κυττάρου, η ενεργοποίηση του GABA υποδοχέα θα προκαλέσει την έξοδο των ιόντων χλωρίου και εκπόλωση στο κύτταρο. Κάποιες μέρες μετά τη γέννηση, ενεργοποιείται η έκφραση ενός μεταφορέα χλωρίου, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χλωρίου, και τη μετατροπή της δράσης του GABA_A υποδοχέα από εκπολωτική σε υπερπολωτική (Ben-Ari et al., 2007).

3.8 Υποδοχείς που προσδέονται σε G πρωτεΐνες

Οι υποδοχείς που προσδέονται G πρωτεΐνες έχουν μια βασική δομή 7 διαμεμβρανικών περιοχών, όπου το εξωκυττάριο, αμινοτελικό τμήμα της πρωτεΐνης προσδένει το νευροδιαβιβαστή και το ενδοκυττάριο μέρος έχει μια θέση πρόσδεσης σε G πρωτεΐνες. Η G πρωτεΐνη είναι ένα τριμερές σύμπλοκο πρωτεϊνών και αποτελείται από μία α, μία β και μία γ υπομονάδα. Υπάρχουν διαφορετικές ισομορφές όπως η G_s, η G_i και η G_q. Η G πρωτεΐνη είναι ένα τριμερές σύμπλοκο που αποτελείται από μια α και μια βγ υπομονάδα. Η κατηγοριοποίηση ως G_s, G_i και G_q αναφέρεται στην α υπομονάδα.

Όταν προσδέεται ο νευροδιαβιβαστής στον υποδοχέα συμβαίνει μια στερεοδομική αλλαγή και ο υποδοχέας ελκύει και προσδένει το τριμερές σύμπλοκο της G πρωτεΐνης. Με την αλληλεπίδραση της G πρωτεΐνης με τον υποδοχέα, ένα μόριο GDP που είναι αποσυνδεδεμένο από την α υπομονάδα, και ένα μόριο GTP συνδέεται. Η σύνδεση αυτή του GTP στην α υπομονάδα ενεργοποιεί τη G πρωτεΐνη, και προκαλείται διαχωρισμός της α και βγ υπομονάδων.

Η α και η βγ υπομονάδες έχουν διαφορετικούς στόχους στη μεμβράνη ή στον ενδοκυττάριο χώρο. Η α υπομονάδα ενεργοποιεί κάποιο ένζυμο στη μεμβράνη, συνήθως μια κυκλάση. Οι α_s και η α_i G πρωτεΐνες συνδέονται με την αδενυλική κυκλάση, ενώ η α_q συνδέεται με τη φωσφολιπάση C. Η αδενυλική κυκλάση μετατρέπει ένα μόριο ATP σε ένα μόριο κυκλικό AMP. Κατόπιν, το κυκλικό AMP ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση την πρωτεϊνική κινάση A (protein kinase A, ή PKA). Οι α_s και α_i G πρωτεΐνες έχουν αντίθετες λειτουργίες. Η α_s αυξάνει την ενεργότητα της αδενυλικής κυκλάσης ενώ η α_i την μειώνει, με αποτέλεσμα την αύξηση ή τη μείωση των επιπέδων του κυκλικού AMP στον ενδοκυττάριο χώρο, αντίστοιχα (Εικόνα 3.13). Επομένως, η ενεργοποίηση ενός υποδοχέα που συνδέεται με G_s πρωτεΐνη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενεργότητας της PKA, ενώ ένας υποδοχέας που συνδέεται με G_i πρωτεΐνη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργότητας της PKA. Η PKA είναι μια κινάση που φωσφορυλιώνει συγκεκριμένες σερίνες πάνω σε πρωτεΐνες και επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους. Για παράδειγμα, η PKA μπορεί να φωσφορυλιώσει συγκεκριμένες σερίνες στον AMPA υποδοχέα και να αυξήσει το ρεύμα που περνά μέσα από τον AMPA υποδοχέα.

Η αq πρωτεΐνη ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C, ένα ένζυμο στη μεμβράνη το οποίο διασπά ένα φωσφολιπίδιο της μεμβράνης, την 4,5-διφωσφορική φωσφοτιδυλοϊνσιτόλη (phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate ή PIP₂), ένα φωσφολιπίδιο της μεμβράνης, και σχηματίζει τριφωσφορική ινσιτόλη (IP3) και διακυλογλυκερόλη (DAG). Αυτά τα δύο μόρια έχουν διαφορετικές δράσεις. Η τριφωσφορική ινσιτόλη δρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο σε δικό της υποδοχέα (υποδοχέα της τριφωσφορικής ινσιτόλης). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της τριφωσφορικής ινσιτόλης δρα ως διάλυος ασβεστίου και μεταφέρει ιόντα ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο στον ενδοκυττάριο χώρο. Επομένως, το τελικό αποτέλεσμα είναι να αυξήσεται επίπεδα ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο. Η διακυλογλυκερόλη αυτό που κάνει είναι ότι αυξάνει την ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η PKC είναι και αυτή μια κινάση όπως η PKA, η οποία φωσφορυλιώνει κι αυτή σερίνες.

Η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών είναι ένα είδος μεταμεταφραστικής τροποποίησης της λειτουργίας των πρωτεϊνών και επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργικότητά πολλών πρωτεϊνών. Για παράδειγμα, η φωσφορυλίωση των διαύλων ασβεστίου αυξάνει την ποσότητα ιόντων που διαπερνούν το διάλυο όταν αυτός είναι ανοιχτός, ενώ η φωσφορυλίωση των διαύλων νατρίου μειώνει την ποσότητα των ιόντων που διαπερνούν το διάλυο όταν αυτός είναι ανοιχτός. Οι δράσεις της φωσφορυλίωσης μελετήθηκαν αρχικά από τον Paul Greengard, ο οποίος βραβεύτηκε με το βραβείο νόμπελ το 2000.

Πίνακας 3.4 Οι υποδοχείς νευροδιαβιαστών που συνδέονται με G πρωτεΐνες

Νευροδιαβιασ τής	Υποδοχείς που προσδέονται σε Gs	Υποδοχείς που προσδέονται σε Gi	Υποδοχείς που προσδέονται σε Gq
Ακετυλοχολίνη	Δ/Y	M1, M3, M5	M2, M4
Ντοπαμίνη	D1, D5	D2, D3, D4	Δ/Y
Νορεπινεφρίνη	β1, β2	α1	α2
Σεροτονίνη	5-HT4, 5- HT6, 5-HT7	5-HT1, 5- HT5, 5-HT	5-HT2
Γλουταμικό οξύ	mGluR4, 6, 7, 8	mGluR2, 3	mGluR1, mGluR5
GABA	Δ/Y	GABAB	Δ/Y

3.9 Απομάκρυνση του νευροδιαβιαστή

Η παρουσία του νευροδιαβιαστή στη σύναψη, και αντίστοιχα η δράση του νευροδιαβιαστή στους υποδοχείς του μετασυναπτικού νευρώνα, πρέπει να περιορίζεται μόνο σε μερικά msec για τη σωστή λειτουργία και επικοινωνία των νευρικών κυττάρων. Για τον περιορισμό της διάρκειας του νευροδιαβιαστή πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί άμεσης και γρήγορης απομάκρυνσης του νευροδιαβιαστή από τη σύναψη. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι α) η διάχυση, β) η ενζυμική αποδόμηση και γ) η επαναπρόσληψη του νευροδιαβιαστή με τη βοήθεια πρωτεϊνών μεταφορέων.

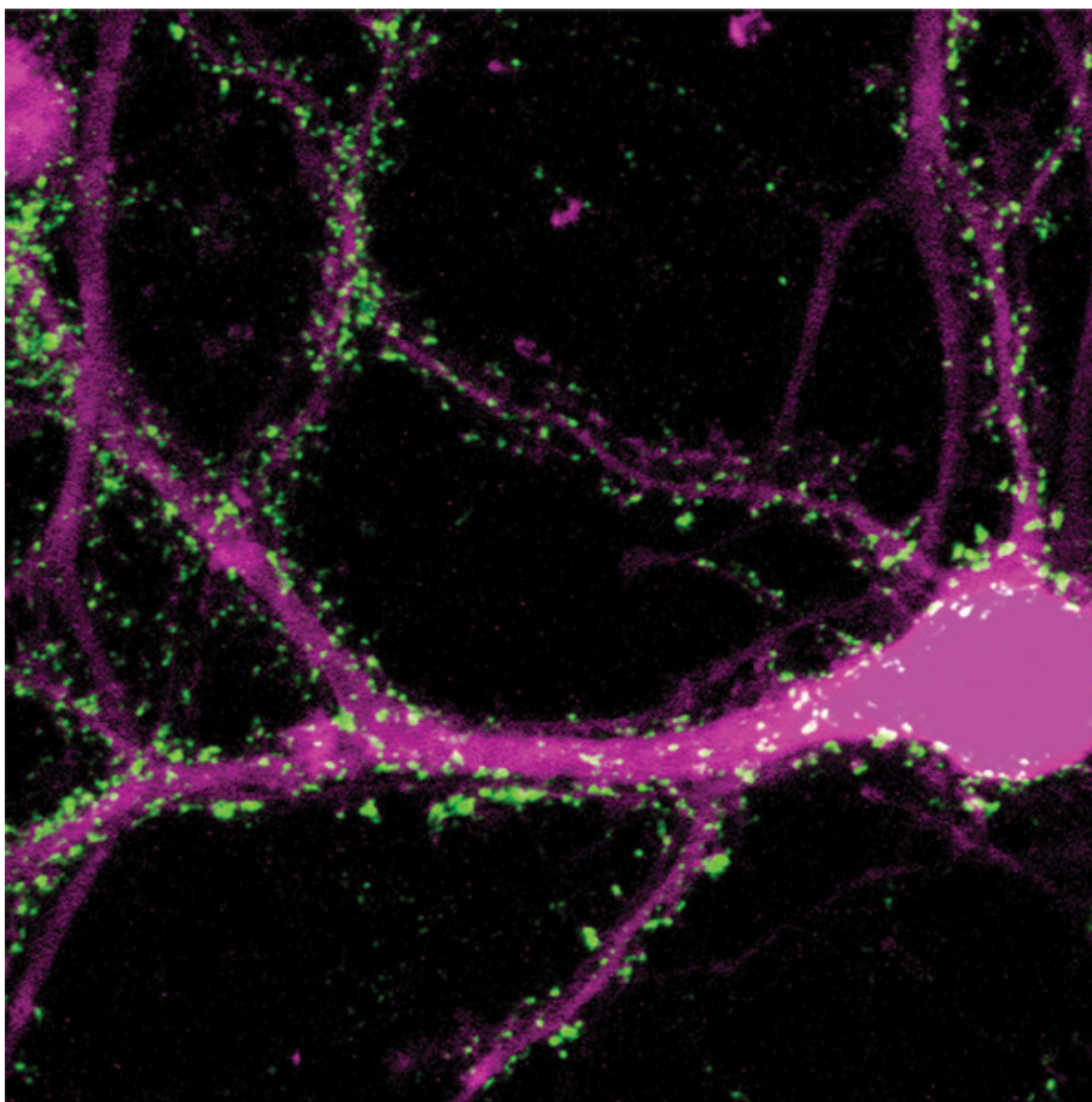
Η διάχυση είναι ένας μηχανισμός πολύ αργός και από μόνος του δεν είναι ποτέ επαρκής για τη γρήγορη και αποτελεσματική απομάκρυνση του νευροδιαβιαστή από τη σύναψη.

Η ενζυμική αποδόμηση περιλαμβάνει ένα ένζυμο το οποίο διασπά το νευροδιαβιαστή στις πρόδρομες ουσίες, οι οποίες επαναπροσλαμβάνονται από τον προσυναπτικό νευρώνα και ανακυκλώνονται. Η *χολινεστεράση* είναι το ένζυμο αποδόμησης της ακετυλοχολίνης, το οποίο βρίσκεται στις χολινεργικές συνάψεις. Αναστολείς/Ανταγωνιστές της χολινεστεράσης εμφανίζουν ιατρικό ενδιαφέρον. Για παράδειγμα, η νεοστιγμίνη είναι μια φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό μέσο στη μυασθένεια. Η μυασθένεια προκαλείται από την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Εξαιτίας λοιπόν της μειωμένης λειτουργίας των νικοτινικών υποδοχέων, υπάρχει εξασθένηση της κίνησης. Με τη δράση της νεοστιγμίνης αυξάνεται η διάρκεια παρουσίας της ακετυλοχολίνης στην νευρομυϊκή σύναψη, δίνοντας επαρκή χρόνο στην ακετυλοχολίνη να δράσει σε λειτουργικούς νικοτινικούς υποδοχείς (οι οποίοι δεν έχουν απενεργοποιηθεί από τα αντισώματα). Αυτό επιτρέπει την ενεργοποίηση των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, και επομένως τη συσπαση μυϊκών μονάδων και τη βελτίωση στην κίνηση του οργανισμού. Η μονοαμινο-οξειδάση (MAO) και η κατεχολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) είναι τα ένζυμα αποδόμησης των βιογενών αμινών (νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη).

Αυτά τα ένζυμα έχουν και σημαντικό ιατρικό ενδιαφέρον καθώς αναστολείς αυτών των ενζύμων χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

Για την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών μέσω μεταφορέων χρησιμοποιούνται εξειδικευμένες πρωτεΐνες-μεταφορές για τους διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές. Οι βιογενείς αμίνες απομακρύνονται από τη σύναψη και με τη βοήθεια μεταφορέων. Υπάρχουν μεταφορείς της ντοπαμίνης (Dopamine transporter ή DAT), μεταφορείς της σεροτονίνης (Serotonin transporter ή SERT), και μεταφορείς της νορεπινεφρίνης (Norepinephrine transporter ή NET). Ανταγωνιστές αυτών των μεταφορέων έχουν αναπτυχθεί ως αντικαταθλιπτικά φάρμακα, και συγκεκριμένα τα 2ης γενιάς αντικαταθλιπτικά. Το Πρόζακ (φλουοξετίνη) αναπτύχθηκε στα μέσα της δεκαετίας του '90 του προηγούμενου αιώνα και αποτέλεσε το πρώτο αντικαταθλιπτικό με αυτή τη δράση, ως επιλεκτικός αναστολέας της σεροτονίνης. Η μείωση της ενζυμικής αποδόμησης ή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης στη σύναψη, κάτι που βελτιώνει τα συμπτώματα της κατάθλιψης, ου πιθανόν υπάρχει μειωμένη δράση σεροτονίνης, η αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης δεν είναι καλό για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Επιπλέον, η δράση πολλών εθιστικών ουσιών επικεντρώνεται στους μεταφορείς επαναπρόσκλησης, όπως η κοκαΐνη και η αμφεταμίνη. Η κοκαΐνη προσδένεται και μπλοκάρει το μεταφορέα της ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των επιπέδων του νευροδιαβιβαστή στη σύναψη. Η μεγάλη αύξηση των επιπέδων και της διάρκειας της ντοπαμίνης στη σύναψη έχει μακροχρόνια επιβλαβείς δράσεις στη λειτουργία του εγκεφαλικού φλοιού και των βασικών γαγγλίων, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα του εθισμού που παρατηρούνται σε χρόνιους χρήστες εθιστικών ουσιών (δείτε το Κεφάλαιο 11 για περισσότερες λεπτομέρειες).



Εικόνα 3.6 Απεικόνιση των συνάψεων στους δενδρίτες. Με πράσινο χρώμα έχει γίνει χρώση της συναπτικής πρωτεΐνης bassoon, και με ροζ έχει γίνει χρώση της πρωτεΐνης MAP-2 (microtubule associated protein). Πηγή από (Dieterich et al., 2010) (έχει ζητηθεί άδεια αναπαραγωγής).

3.10 Συναπτική ολοκλήρωση

Ένα νευρικό κύτταρο έχει πολλές διαφορετικές συνάψεις (10,000 συνάψεις) (Εικόνα 3.6). Κάθε σύναψη, όταν ενεργοποιηθεί, δημιουργεί ένα τοπικό ηλεκτρικό σήμα. Αυτό το ηλεκτρικό σήμα πρέπει να διαδοθεί μέχρι το κυτταρικό σώμα, ώστε να επηρεάσει το νευρώνα προς ή κατά της έκλυσης του δυναμικού ενεργείας. Όταν πολλές συνάψεις ενεργοποιούνται στο χώρο και στο χρόνο, τα διαφορετικά ηλεκτρικά σήματα αθροίζονται χωροχρονικά. Αν η διαφορά του δυναμικού στο σημείο του εκφυτικού κώνου υπερβεί την ουδό του δυναμικού ενεργείας, τότε το συγκεκριμένο νευρικό κύτταρο εκλύει δυναμικό ενεργείας. Ο τρόπος άθροισης των εισερχόμενων ηλεκτρικών σημάτων ονομάζεται συναπτική ολοκλήρωση. Η συναπτική ολοκλήρωση εξαρτάται από τη θέση της κάθε σύναψης στο δενδριτικό δένδρο, τις μορφολογικές και βιοφυσικές ιδιότητες των δενδριτών και του κυτταρικού σώματος.

3.10.1 Επίδραση της θέσης των συνάψεων

Όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο, η μορφολογία του νευρικού κυττάρου είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει πολλές διακλαδομένες αποφυάδες. Έχει βρεθεί ότι οι διεγερτικές συνάψεις, δηλαδή κυρίως οι συνάψεις του γλουταμικού οξέος, βρίσκονται κυρίως στους δενδρίτες, ενώ οι ανασταλτικές συνάψεις, δηλαδή συνάψεις του GABA, βρίσκονται κυρίως στο σώμα και πολλές φορές και στον άξονα. Επομένως, λόγω απόστασης από το κυτταρικό σώμα, η ενεργοποίηση μιας διεγερτικής σύναψης στο δενδρίτη προκαλεί πολύ μικρότερη αλλαγή του δυναμικού στο κυτταρικό σώμα, καθώς το ηλεκτρικό σήμα αποσβένει όταν μεταδίδεται σε απόσταση, ενώ μια ανασταλτική σύναψη προκαλεί μεγαλύτερη αλλαγή στο δυναμικό του κυτταρικού σώματος.

3.10.2 Επίδραση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των δενδριτών στη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του δενδρίτη περιλαμβάνουν το είδος των φωσφολιπιδίων που επηρεάζουν τη χρονική σταθερά του νευρικού κυττάρου καθώς και τη διάμετρο του δενδρίτη που επιδρά στη χωρική σταθερά του κυττάρου.

Η χρονική σταθερά της μεμβράνης είναι μια από τις παθητικές ιδιότητες του κυττάρου, η οποία δείχνει πόσο γρήγορα μπορεί να φτάσει στη μέγιστη αλλαγή του δυναμικού όταν δίνεται ένα ηλεκτρικό ερέθισμα στο κύτταρο. Ένα νευρικό κύτταρο με μεγάλη χρονική σταθερά θα χρειαστεί περισσότερο χρόνο να φτάσει στο μέγιστο της απόκρισής της, αλλά επίσης αργεί και να επιστρέψει στο αρχικό δυναμικό της μεμβράνης. Αντίθετα, ένα κύτταρο με μικρή χρονική σταθερά φτάνει σε πολύ λίγο χρόνο στη μέγιστη αλλαγή του δυναμικού, αλλά επιστρέφει και γρήγορα στο δυναμικό ηρεμίας όταν σταματήσει η ηλεκτρική διέγερση. Έτσι, όταν δίνονται δύο ηλεκτρικές διεγέρσεις κοντά στο χρόνο (π.χ. 10ms), στο νευρικό κύτταρο η καθυστερημένη επιστροφή στο αρχικό δυναμικό μετά την πρώτη ηλεκτρική διέγερση επιτρέπει την αθροιστική εκπόλωση του κυττάρου μετά τη δεύτερη ηλεκτρική διέγερση, με αποτέλεσμα το κύτταρο να φτάσει στην ουδό του δυναμικού ενεργείας και άρα να εκλυθεί ένα δυναμικό ενεργείας.

Όταν όμως αυτές οι δύο ηλεκτρικές διεγέρσεις δοθούν σε ένα κύτταρο με μικρή χρονική σταθερά της μεμβράνης, το νευρικό κύτταρο θα φτάσει στη μέγιστη εκπόλωση γρήγορα αλλά θα επιστρέψει και στο δυναμικό ηρεμίας σε σύντομο χρονικό διάστημα (κάποια ms). Σε αυτή την περίπτωση, το νευρικό κύτταρο δεν θα μπορέσει να αθροίσει την εκπόλωση στη δεύτερη ηλεκτρική διέγερση, και το δεύτερο σήμα θα προκαλέσει ακριβώς το ίδιο αποτέλεσμα με το πρώτο, ενώ δεν θα υπάρχει η δυνατότητα να προκληθεί δυναμικό ενεργείας. Επομένως, σε αυτές τις δύο περιπτώσεις γίνεται διαφορετική συναπτική ολοκλήρωση των ηλεκτρικών σημάτων εξαιτίας της διαφορετικής χρονικής σταθεράς των νευρικών κυττάρων, και με διαφορετικό τελικό αποτέλεσμα (έκλυση δυναμικού ενεργείας και όχι).

Η διάμετρος του δενδρίτη είναι ένα χαρακτηριστικό το οποίο επηρεάζει τη χωρική σταθερά του συγκεκριμένου δενδρίτη, όπως είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Ένας δενδρίτης με μεγάλο διάμετρο έχει μεγάλη χωρική σταθερά, κι έτσι μια εκπόλωση που δημιουργείται σε ένα σημείο του δενδρίτη αποσβένει λιγότερο καθώς μεταφέρεται προς το κυτταρικό σώμα. Αντίθετα, ένας δενδρίτης με μικρή διάμετρο έχει

μικρή χωρική σταθερά, κι έτσι μια εκπόλωση που δημιουργείται σε ένα σημείο του δενδρίτη αποσβένει γρήγορα καθώς μεταδίδεται προς το κυτταρικό σώμα.

Η ενεργοποίηση συνάψεων σε δύο διαφορετικά σημεία πάνω στο δενδριτικό δένδρο, σε δενδρίτες με μεγάλη χωρική σταθερά, τα σήματα θα μεταδοθούν στο κυτταρικό σώμα με σχετικά μικρή απόσβεση κι έτσι θα μπορέσουν να αθροιστούν εκεί και να δώσουν δυναμικό ενεργείας. Αντίθετα, η ίδια διάταξη διέγερσης σε δενδρίτες με μικρή χωρική σταθερά, θα προκαλέσει πολύ μικρή αλλαγή δυναμικού στο κυτταρικό σώμα, καθώς και τα δύο σήματα θα έχουν αποσβεστεί σημαντικά. Επομένως, η διάμετρος του δενδρίτη επηρεάζει σημαντικά τη συναπτική ολοκλήρωση (Rall, 1969).

3.10.3 Επίδραση των βιοφυσικών ιδιοτήτων στη συναπτική ολοκλήρωση

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '90, οι δενδρίτες θεωρούνταν ότι δεν εκφράζουν ενεργητικούς βιοφυσικούς μηχανισμούς, όπως τασο-ελεγχόμενους διαύλους νατρίου, καλίου και ασβεστίου, αλλά εκράζουν μόνο διαύλους που ευθύνονται για το δυναμικό ηρεμίας, δηλαδή έχουνε μόνο παθητικές ιδιότητες. Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature το 1994, οι Stuart et al μπόρεσαν να καταγράψουν ιοντικά ρεύματα νατρίου από δενδρίτες των πυραμιδικών νευρώνων του ιπποκάμπου (Stuart and Sakmann, 1994). Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που έσπασε το μέχρι τότε δόγμα των παθητικών δενδριτών. Από τότε, με τη βοήθεια των καταγραφών ιοντικών ρευμάτων από δενδρίτες, βρέθηκαν πολλών ειδών ιοντικά ρεύματα στους δενδρίτες πολλών διαφορετικών τύπων νευρώνων. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν μια εξαιρετική πολυμορφία στους βιοφυσικούς μηχανισμούς οι οποίοι εκφράζονται στους δενδρίτες, ανάλογα με το είδος των νευρώνων.

Ανάλογα με τα είδη των διαύλων που εκφράζονται σε κάθε τύπο νευρώνα, καθώς και ανάλογα με την ένταση και τη συχνότητα του εισερχόμενου ερεθίσματος που δέχεται ο νευρώνας, η τοπική απόκριση στο δενδρίτη μπορεί να ενισχυθεί ή να αποσβεστεί (Sidiropoulou et al., 2006). Είναι πλέον αποδεκτό ότι οι δενδρίτες συμμετέχουν ενεργά στην επεξεργασία του εισερχόμενου σήματος και δεν το μεταφέρουν μόνο παθητικά προς το κυτταρικό σώμα. Έχει προταθεί ότι μικρά τμήματα δενδριτών δρουν από μόνα τους ως 'μικροί νευρώνες', καθώς επεξεργάζονται αυτόνομα τα εισερχόμενα σήματα, με αποτέλεσμα ολόκληρο το νευρικό κύτταρο να λειτουργεί σε 2-επίπεδα επεξεργασίας: ένα στο τοπικό επίπεδο του δενδρίτη και ένα στο κυτταρικό σώμα (Poirazi et al., 2003)

Στο επίπεδο του κυτταρικού σώματος, και συγκεκριμένα στον σημείο του εκφυτικού κώνου, λαμβάνεται η τελική απόφαση για την έκλυση του δυναμικού ενεργείας. Στο σημείο του εκφυτικού κώνου εκφράζονται με μεγάλη πυκνότητα οι δίαυλοι νατρίου, καθιστώντας την ουσία για το δυναμικό ενεργείας τη χαμηλότερη δυνατή.

Βιβλιογραφία

- Choi S, Yu E, Rabello G, Merlo S, Zemmar A, Walton KD, Moreno H, Moreira JE, Sugimori M, Llinás RR (2014) Enhanced synaptic transmission at the squid giant synapse by artificial seawater based on physically modified saline. *Front Synaptic Neurosci* 6:2.
- Dieterich DC, Hodas JJJ, Gouzer G, Shadrin IY, Ngo JT, Triller A, Tirrell DA, Schuman EM (2010) In situ visualization and dynamics of newly synthesized proteins in rat hippocampal neurons. *Nature Publishing Group* 13:897–905.
- Pereda AE (2014) Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci* 15:250–263.
- Rall W (1969) Distributions of potential in cylindrical coordinates and time constants for a membrane cylinder. *Biophys J* 9:1509–1541.
- Sidiropoulou K, Pissadaki EK, Poirazi P (2006) Inside the brain of a neuron. *EMBO Rep* 7:886–892.
- Stuart GJ, Sakmann B (1994) Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature* 367:69–72.

Κεφάλαιο 4 - Βασικές αρχές οργάνωσης αισθητικών συστημάτων

Σύνοψη

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα γίνει μια εισαγωγή στη βασική δομή των αισθητικών συστημάτων και στην ορολογία που θα χρησιμοποιηθεί, όπως: αισθητικοί υποδοχείς, πρωτοταγής, δευτεροταγής και τριτοταγής νευρώνας, η δομή του θαλάμου, η δομή του πρωτοταγούς αισθητικού φλοιού και η έννοια της ετερόπλευρης και ομόπλευρης προβολής. Θα γίνει περιγραφή της γενικότερης δομής του εγκεφαλικού φλοιού, του διαχωρισμού του σε πρωτοταγείς αισθητικές περιοχές και ανώτερες συνειρμικές περιοχές, καθώς και της δομής του εγκεφαλικού φλοιού σε στοιβάδες.

Προϋπάρχουσα γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου χρειάζονται γνώσεις νευροανατομίας (Κεφάλαιο 1 αυτού του βιβλίου), κυτταρικής νευροφυσιολογίας (Κεφάλαια 2 και 3) γνώσεις για τη μυϊκή συστολή και βασικές έννοιες της φυσιολογίας των μυών.

4.1 Δομή των αισθητικών συστημάτων

Τα αισθητικά συστήματα περιλαμβάνουν την περιβαλλοντική είσοδο της πληροφορίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι διαφορετικές αισθήσεις μεσολαβούνται από 5 διαφορετικά συστήματα:

- το σωματοαισθητικό σύστημα
- το οπτικό σύστημα
- το ακουστικό σύστημα
- το γευστικό σύστημα
- το οσφρητικό σύστημα

Η δομή των αισθητικών συστημάτων περιλαμβάνει:

- τον αισθητικό υποδοχέα
- τον πρωτοταγή αισθητικό νευρώνα
- την εξεικευμένη αισθητική περιοχή του θαλάμου
- τον πρωτοταγή εγκεφαλικό φλοιό για κάθε αίσθηση

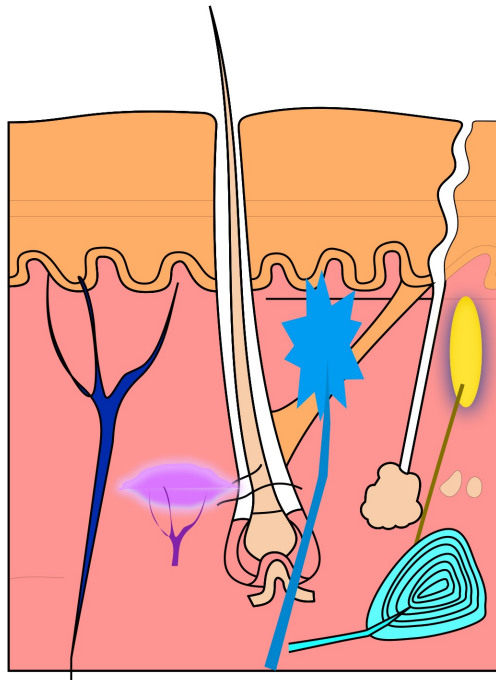
Παρακάτω θα δούμε τη δομή και λειτουργία των επιμέρους δομών των αισθητικών συστημάτων με μεγαλύτερη λεπτομέρεια.

4.2 Αισθητικοί υποδοχείς

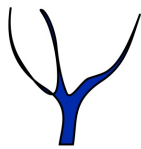
Ο αισθητικός υποδοχέας μπορεί να βρίσκεται στις απολήξεις του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα ή να είναι αυτόνομο κύτταρο. Ο υποδοχέας επιτελεί τη μετατροπή του αισθητικού σήματος (απτικό, οπτικό, ακουστικό, οσφρητικό, γευστικό) σε ηλεκτρικό, ώστε το συγκεκριμένο σήμα να κωδικοποιηθεί, να μεταδοθεί και να επεξεργαστεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.2.1 Υποδοχείς του σωματοαισθητικού συστήματος (Εικόνα 4.1)

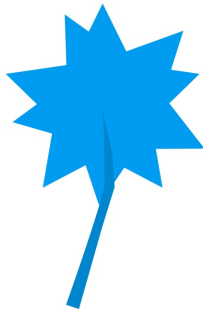
Το σωματοαισθητικό σύστημα μεταφέρει την αίσθηση της αφής, πίεσης, ιδιοδεκτικότητας, θερμοκρασίας και πόνου. Για κάθε υπό-σύστημα, υπάρχουν εξειδικευμένοι υποδοχείς.



Ελεύθερες ίνες



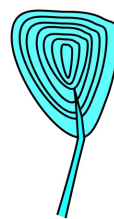
Δίσκος Merkel



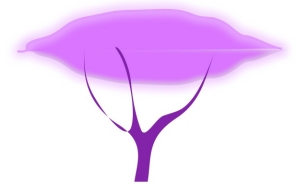
Σωμάτιο Meissner



Σωμάτιο Paccini



Σωμάτιο Ruffini



Εικόνα 4.1 Τα διαφορετικά είδη υποδοχέων στο σωματοαισθητικό σύστημα. Οι ελεύθερες ίνες, ο δίσκος Μέρκελ και το σωμάτιο Meissner βρίσκονται επιφανειακά στο δέρμα, ενώ τα σωμάτια Paccini και Ruffini στον υποδόριο ιστό.

Υποδοχείς αφής και πίεσης

Οι υποδοχείς αφής και πίεσης είναι τασο-υποδοχείς και βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος.

- Δίσκος Merkel: υποδοχέας-κύτταρο που βρίσκεται στην επιδερμίδα. Είναι ένα τροποποιημένο επιθηλιακό κύτταρο το οποίο εκκλύει νευροπεπτίδια. Βρίσκεται τόσο στο τριχωτό όσο και στο μη τριχωτό δέρμα. Ενεργοποιείται μετά από απαλή πίεση του δέρματος.
- Σωμάτια Paccini: βρίσκονται στον υποδόριο ιστό. Το σωμάτιο Pacini ενεργοποιείται από την εφαρμογή παρατεταμένης πίεσης στο δέρμα, και ο αισθητικός νευρώνας με τον οποίο συνδέεται προσαρμόζεται γρήγορα.
- Σωμάτια Ruffini: βρίσκονται βαθιά μέσα στην επιδερμίδα, και λόγω του προσανατολισμού τους ενεργοποιούνται από την έκταση (το τέντωμα) του δέρματος.
- Σωμάτιο Meissner: το σωμάτιο αποτελείται από πολλά τροποποιημένα επιθηλιακά κύτταρα ενδιάμεσα των οποίων υπάρχουν οι απολήξεις του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα. Ο αισθητικός νευρώνας που καταλήγει στο σωμάτιο Meissner προσαρμόζεται γρήγορα, επομένως πυροδοτεί μόνο

τη στιγμή που εφαρμόζεται η πίεση στο δέρμα. Μπορεί όμως και διαχωρίζει χρονικά επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα (30-50Hz).

- Ελεύθερες νευρικές απολήξεις στο τριχωτό δέρμα: προσαρμόζονται γρήγορα και μεταφέρουν πληροφορία σχετικά με αντικείμενα που κινούνται πάνω στο δέρμα προς μια κατεύθυνση (π.χ. ένα φύλλο).

Υποδοχείς ιδιοδεκτικότητας

Οι υποδοχείς ιδιοδεκτικότητας βρίσκονται πάνω στα μυϊκά κύτταρα και είναι αισθητικοί υποδοχείς που μεταφέρουν πληροφορία σχετικά με την κατάσταση που βρίσκονται τα μυϊκά κύτταρα, δηλαδή αν βρίσκονται σε κατάσταση σύσπασης ή διάτασης

- Τεντόνιο όργανο Golgi: υποδοχέας που βρίσκεται πάνω σε μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιείται από τη σύσπαση των μυϊκών κυττάρων
- Μυϊκή άτρακτος: υποδοχέας που βρίσκεται πάνω σε μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιείται από την έκταση των μυϊκών κυττάρων

Υποδοχείς θερμοκρασίας

Οι υποδοχείς θερμοκρασίας βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος και ενεργοποιούνται με αλλαγές στη θερμοκρασία, σε ένα εύρος θερμοκρασιών 5-45⁰C. Οι υποδοχείς θερμοκρασίας είναι πρωτεΐνες-διάλυτοι ιόντων της υπερ-οικογένειας των διαύλων transient receptor potential (TRP). Υπάρχουν διάφορες ομάδες αυτής της υπερ-οικογένειας, όπως TRP-M, TRP-V, TRP-A και TRP-C. Οι ψυχρο-υποδοχείς (TRPM8, TRPA1, TRPC1) ενεργοποιούνται σε μέγιστο βαθμό σε θερμοκρασίες περίπου στους 25⁰C, ενώ οι υποδοχείς της αυξημένης θερμότητας (TRPV) πυροδοτούν μέγιστα περίπου στους 45⁰C.

Όνομα πρωτεΐνης	Ενεργοποίηση
TRPV	Ζεστές θερμοκρασίες
TRPM8	Ψυχρές θερμοκρασίες
TRPA1	Ψυχρές θερμοκρασίες
TRPC1	Ψυχρές θερμοκρασίες

Υποδοχείς της αίσθησης του πόνου (αλγοϋποδοχείς)

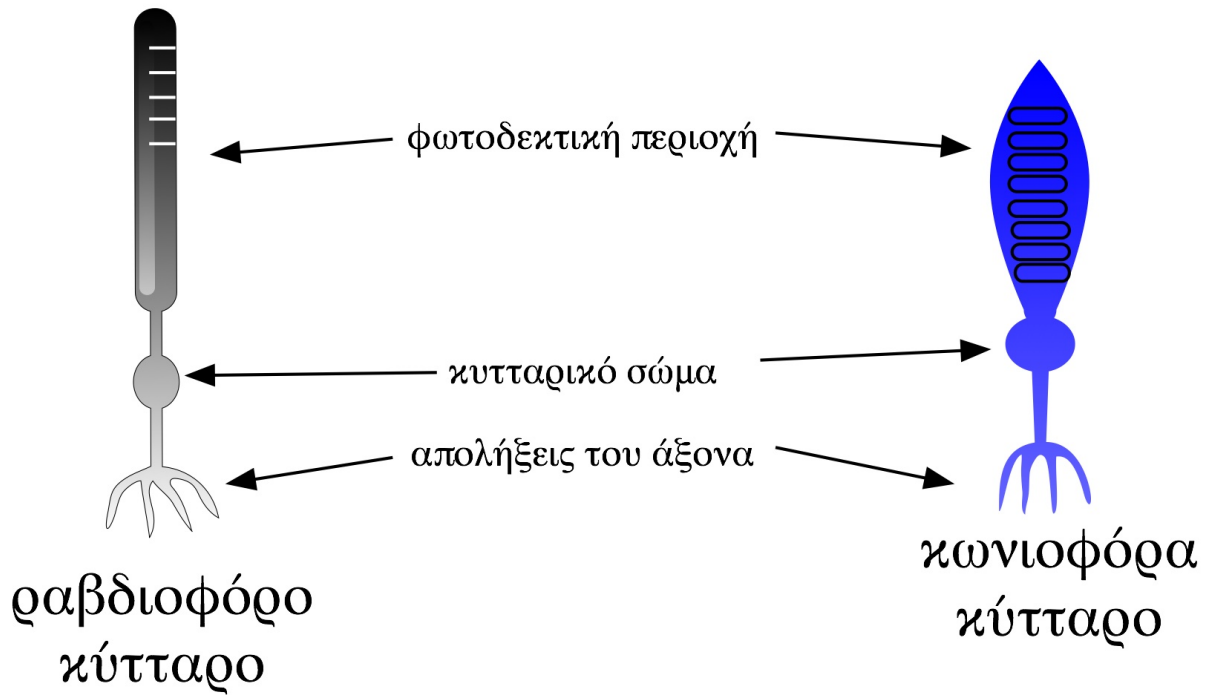
Ελεύθερες νευρικές απολήξεις στον υποδόριο ιστό: αποτελούν κυρίως υποδοχείς του πόνου (αλγο-υποδοχείς). Οι αλγοϋποδοχείς ενεργοποιούνται μετά από κακώσεις στην επιφάνεια του δέρματος. Έχουν μεγαλύτερο ουδό ενεργοποίησης από τους τασοϋποδοχείς ώστε να μην ενεργοποιούνται από την απλή αφή και πίεση.

4.2.2 Φώτο-υποδοχείς (Εικόνα 4.2)

Οι φωτο-υποδοχείς στα θηλαστικά βρίσκονται στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς, και χωρίζονται σε 2 κατηγορίες:

- ραβδιοφόρα κύτταρα
- κωνιοφόρα κύτταρα

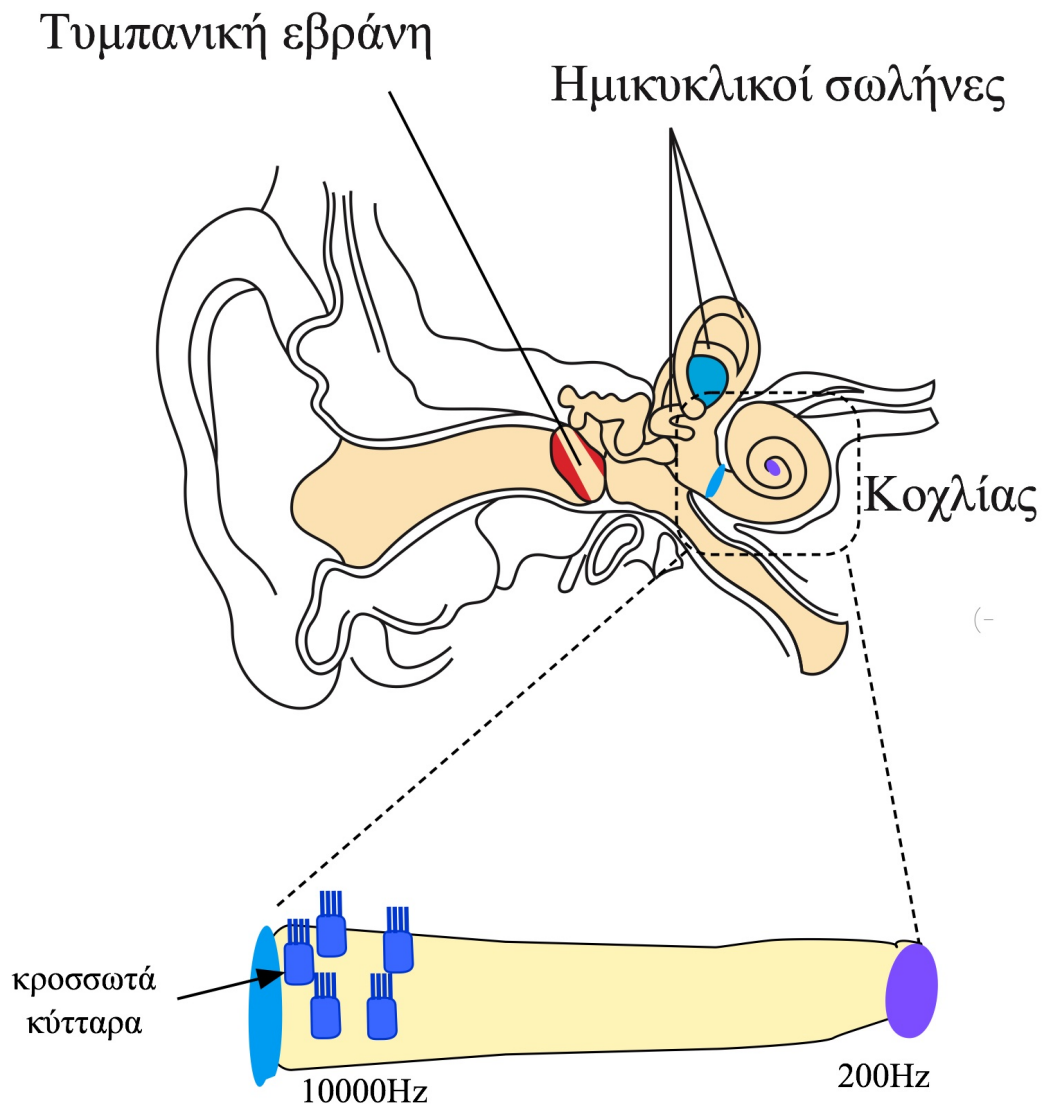
Οι φωτοϋποδοχείς ενεργοποιούνται με φωτόνια, τα οποία προσδένονται σε ένα μόριο ρετινάλης το οποίο αλλάζει στερεοδιατάξη (από cis σε trans), και ενεργοποιεί την G πρωτεΐνη, η οποία είναι συνδεδεμένη με τον φωτοϋποδοχέα. Λεπτομέρειες για τις λειτουργίες των ραβδίων και των κωνίων θα δοθούν στο κεφάλαιο 5.



Εικόνα 4.2 Οι υποδοχείς του οπτικού συστήματος, τα ραβδιοφόρα και τα κωνιοφόρα κύτταρα.

4.2.3 Ακουστικοί υποδοχείς (Εικόνα 4.3)

Οι ακουστικοί υποδοχείς είναι κροσσωτά κύτταρα τα οποία βρίσκονται μέσα στον κοχλία, και συγκεκριμένα στο όργανο του Corti. Υπάρχουν 2 στοιβάδες κροσσωτών κυττάρων, των οποίων το υποδεκτικό πεδίο σχετίζεται με τη συχνότητα του ήχου. Ήχοι υψηλής συχνότητας προκαλούν μέγιστη μετακίνηση των κροσσών στα κύτταρα που βρίσκονται κοντά στη βάση του κοχλία, ενώ ήχοι χαμηλής συχνότητας ενεργοποιούν τα κύτταρα που βρίσκονται κοντά στην κορυφή του κοχλία. Η κίνηση των κροσσών των κυττάρων αυτών προκαλεί εκπόλωση, η οποία θα προκαλέσει απελευθέρωση γλουταμικού οξέως και ενεργοποίηση του πρωταταγούς αισθητικού νευρώνα στο ακουστικό σύστημα, του οποίου οι άξονες σχηματίζουν το κρανιακό νεύρο VIII (Fettiplace and Hackney, 2006).



Εικόνα 4.3 Οι υποδοχείς του ακουστικού συστήματος και η θέση τους στο έσω αυτί και συγκεκριμένα στον κοχλία.

4.2.4 Γευστικοί υποδοχείς

Οι γευστικοί υποδοχείς στη γλώσσα βρίσκονται εσωτερικά του γευστικού κάλυκα. Ενώ παλιότερα, θεωρούνταν ότι υπάρχει μια οργάνωση στη γλώσσα ανάλογα με τη γεύση, αυτό είναι πλέον γνωστό ότι δεν ισχύει, αλλά σε κάθε τμήμα της γλώσσας μπορούν να βρεθούν υποδοχείς από κάθε διαφορετική γεύση. Οι τύποι γεύσεων που υπάρχουν είναι η αλμυρή, η γλυκή, η πικρή, η ξινή, και πιο πρόσφατα έχει χαρακτηριστεί και η γεύση ουμάμι. Οι υποδοχείς των γεύσεων είναι χημικοί υποδοχείς, είτε διάλυτοι ή συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνες, οι οποίοι ενεργοποιούνται από συγκεκριμένα μόρια, ανάλογα με τη γεύση. Ο υποδοχέας της αλμυρής γεύσης είναι ένας διάλυτος νατρίου, ο οποίος ανταποκρίνεται στην αυξημένη συγκέντρωση νατρίου που υπάρχει στις τροφές με αλάτι. Η είσοδος νατρίου μέσω του διαύλου, αλλά και του χλωρίου, με παρακυτταρικό τρόπο μέσω μεταφορέων, προκαλεί εκπόλωση στα κύτταρα που βρίσκονται στο γευστικό κάλυκα. Για τη γλυκή γεύση, ο υποδοχέας προσδέεται σε Gs πρωτεΐνη και ενεργοποιείται από ζάχαρα (γλυκόζη). Για την ξινή γεύση, ο υποδοχέας ανταποκρίνεται στην πρόσδεση πρωτονίων (H^+), ενώ αυτό για την πικρή γεύση ανταποκρίνεται σε ουσίες όπως τα αλκαλοειδή, η κουνίνη, και τα δισθενή ιόντα (Chandrashekar et al., 2006).

4.2.5 Οσφρητικοί υποδοχείς

Οι οσφρητικοί υποδοχείς βρίσκονται στο ρινικό επιθήλιο, και είναι χημικοί υποδοχείς που ενεργοποιούνται από συγκεκριμένες ουσίες που υπάρχουν στην ατμόσφαιρα και εισπνέονται μέσω της μύτης (Fleischer, 2009).

4.3 Πρωτοταγής αισθητικός νευρώνας

Ο πρωτοταγής αισθητικός νευρώνας είναι νευρώνας του περιφερειακού νευρικού συστήματος, ο οποίος μεταφέρει την αισθητική πληροφορία στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Πίνακας 4.1 Θέση των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων στα διαφορετικά αισθητικά συστήματα

Αισθητικό σύστημα	Θέση του κυτταρικού σώματος του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα
Σωματοαισθητικό (αφή, πίεση, θερμοκρασία)	Αισθητικά γάγγλια του νωτιαίου μυελού
Οπτικό	Αμφιβληστροειδής χιτώνας (γαγγλιακοί νευρώνες, κρανιακό νεύρο II, οπτικό νεύρο)
Ακουστικό	Κοχλίας (κρανιακό νεύρο VIII)
Γευστικό	Γευστικός κάλυκας (κρανιακό νεύρο VII)
Οσφρητικό	Οσφρητικό επιθήλιο (κρανιακό νεύρο I, οσφρητικό νεύρο)

Ο άξονας του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα προβάλλει και συνάπτεται με νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε πολλά αισθητικά συστήματα, ο πρωτοταγής αισθητικός νευρώνας προβάλλει άμεσα στο θάλαμο (για παράδειγμα, στο οπτικό και ακουστικό σύστημα). Υπάρχουν όμως και άλλες περιοχές του κεντρικού συστήματος που συμμετέχουν στην επεξεργασία αισθητικών ερεθισμάτων. Τέτοιες περιοχές είναι:

- ο νωτιαίος μυελός, για όλα τα ερεθίσματα που κωδικοποιούνται από το σωματοαισθητικό σύστημα
- η γέφυρα
- ο μεσεγκέφαλος (άνω και κάτω διδύμια)

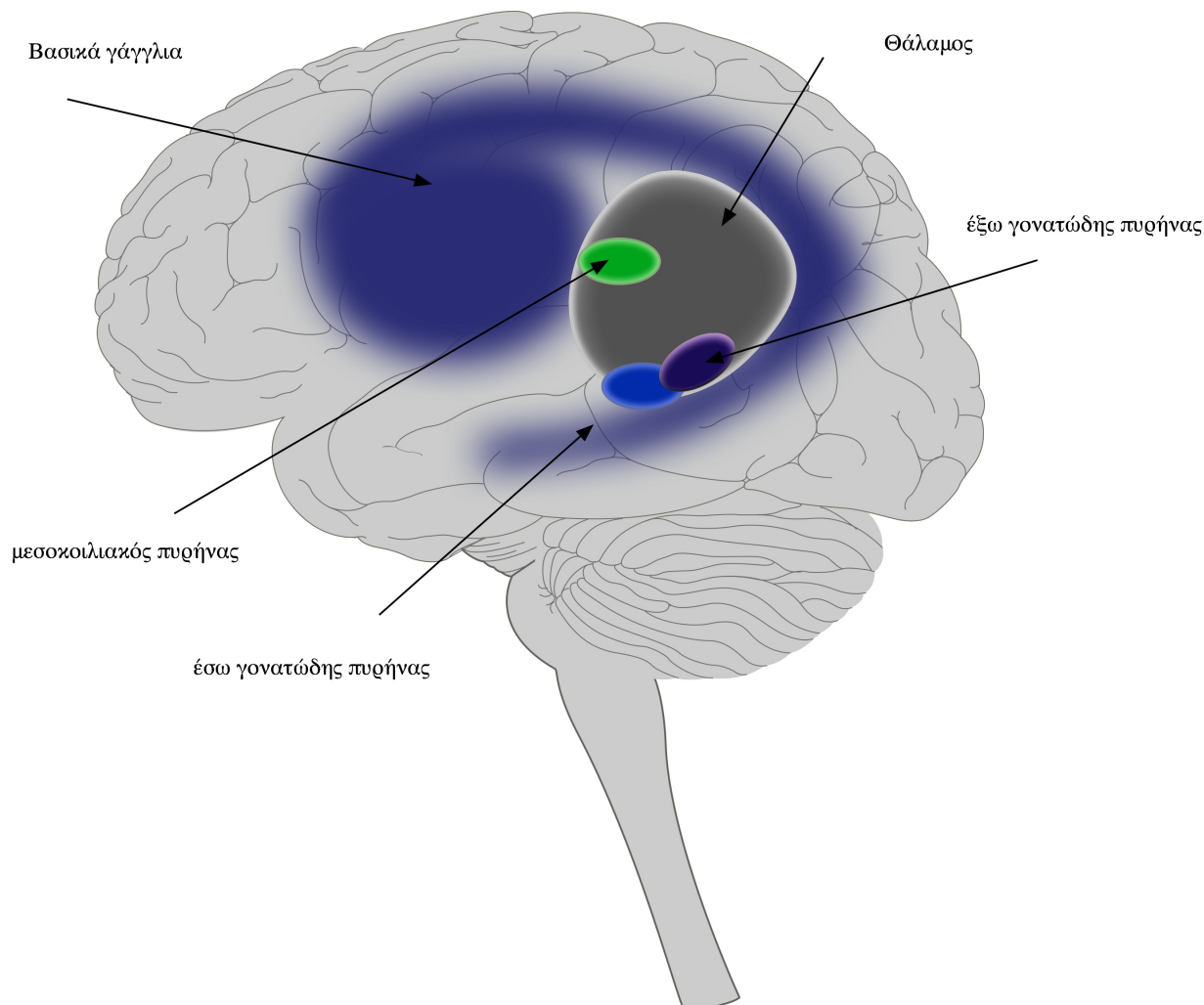
Ένα χαρακτηριστικό της δομής των αισθητήριων συστημάτων και κυρίως της μεταφοράς του αισθητικού ερεθίσματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η ετερόπλευρη προβολή. Οι άξονες των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων πολλές φορές χιάζονται και με αυτό τον τρόπο η αισθητική πληροφορία από το δεξί ημισφαίριο μεταφέρεται στο αριστερό ημισφαίριο. Κάποια αισθητικά συστήματα εμφανίζουν μεγαλύτερη και κάποια μικρότερη ετερόπλευρη προβολή. Για παράδειγμα, στο σωματοαισθητικό σύστημα το 100% σχεδόν των αξόνων των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων χιάζονται είτε στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού ή στο επίπεδο του προμήκη μυελού. Στο οπτικό σύστημα, περίπου το 50% των αξόνων των γαγγλιακών νευρικών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς χιάζονται. Στα υπόλοιπα συστήματα η προβολή των αξόνων των πρωτοταγών νευρικών κυττάρων είναι τόσο ομόπλευρη όσο και ετερόπλευρη.

4.4 Θάλαμος

Ο θάλαμος είναι μια σφαιρική δομή, μέρος του διεγκεφάλου, στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου και εντοπίζεται κοιλιακά του εγκεφαλικού φλοιού και του μεσολοβίου. Αποτελείται από διαφορετικές περιοχές, οι οποίες γίνονται διακριτές βάσει της συνδεσιμότητάς τους και της λειτουργίας τους (Εικόνα 4.4).

Πίνακας 4.2 – Πυρήνες του θαλάμου που επεξεργάζονται αισθητικά ερεθίσματα

Αισθητικό σύστημα	Πυρήνας του θαλάμου
Σωματοαισθητικό (αφή, πίεση, θερμοκρασία)	Μεσοκοιλιακός
Οπτικό	Έξω γονατώδης πυρήνας
Ακουστικό	Έσω γονατώδης πυρήνας
Γευστικό	Οπισθιο-κοιλιακός πυρήνας
Οσφρητικό	Δεν υπάρχει



Εικόνα 4.4 Οι πυρήνες του θαλάμου που επεξεργάζονται αισθητικά ερεθίσματα

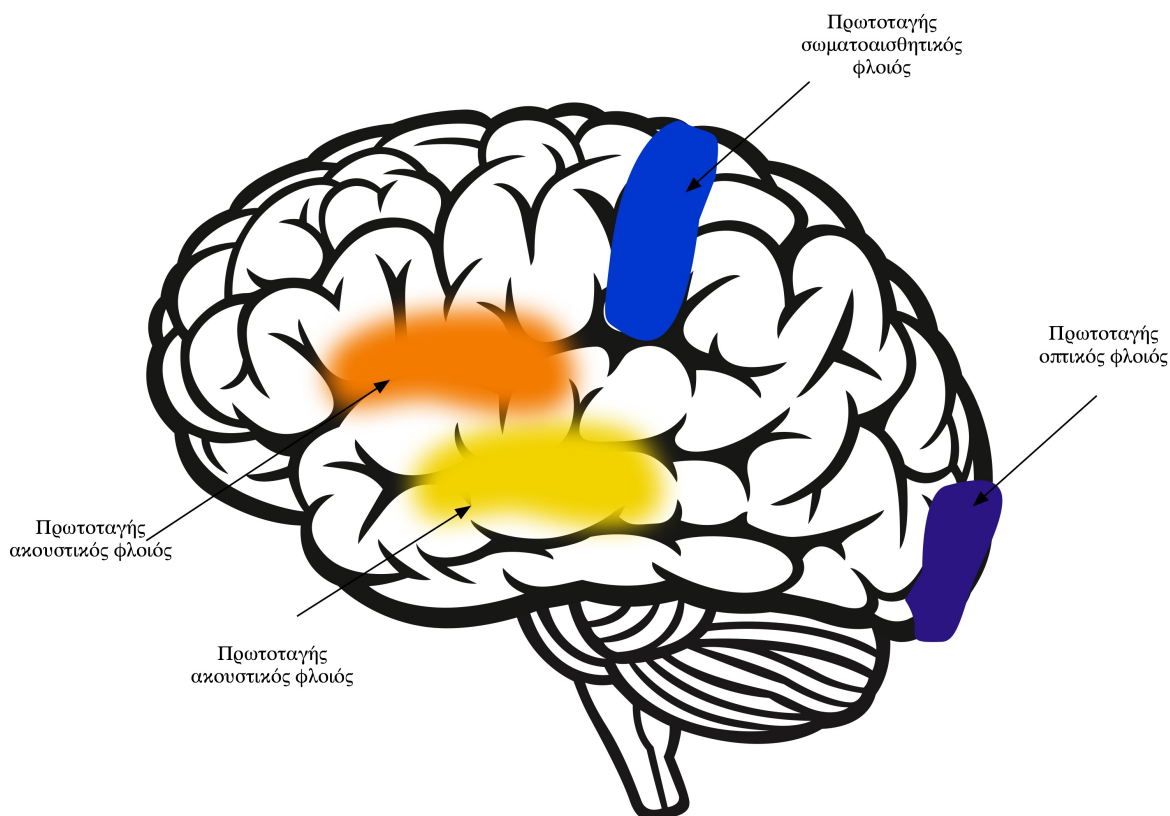
4.5 Πρωτοταγής αισθητικός φλοιός

Οι περιοχές του θαλάμου που δέχονται τα αισθητικά ερεθίσματα προβάλλουν σε συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού ανάλογα με το είδος της αίσθησης. Έτσι, τα κύτταρα του έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου προβάλλουν στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, ο οποίος βρίσκεται στον ινιακό λοβό. Τα κύτταρα του μεσοκοιλιακού πυρήνα του θαλάμου προβάλλουν στον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό, στο βρεγματικό λοβό. Τα κύτταρα, του έσω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου προβάλλουν στον πρωτοταγή ακουστικό φλοιό

στον κροταφικό λοβό. Τα κύτταρα του οπισθιο-κοιλιακού πυρήνα του θαλάμου προβάλλουν στο νησιδωτό φλοιό (Εικόνα 4.5).

Πίνακας 4.3 Θέση των πρωτοταγών αισθητικών εγκεφαλικών φλοιών

Αισθητικό σύστημα	Εγκεφαλικός λοβός
Σωματοαισθητικό (αφή, πίεση, θερμοκρασία)	Βρεγματικός
Οπτικό	Ινιακός
Ακουστικό	Κροταφικός
Γευστικό	Νησιδωτός (Νήσος)
Οσφρητικό	Έλικο προσαγωγίου



Εικόνα 4.5 Οι πρωτοταγείς αισθητικοί φλοιοί

Οι νευρώνες στον εγκεφαλικό φλοιό δεν κατανέμονται τυχαία, αλλά είναι οργανωμένοι σε στριβάδες (στοιβάδες I-VI) και συνδέονται με διαφορετικές φλοιικές και υποφλοιικές περιοχές (Εικόνα 4.6)

- Στοιβάδα I: περιλαμβάνει άξονες και δενδρίτες μόνο
- Στοιβάδα II: περιλαμβάνει κοκκώδη κύτταρα
- Στοιβάδα III: περιλαμβάνει πυραμιδικά κύτταρα, τα οποία στέλνουν τους άξονές τους σε άλλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού
- Στοιβάδα IV: περιλαμβάνει κοκκώδη κύτταρα τα οποία συνάπτονται με τους άξονες των κυττάρων του θαλάμου

- Στοιβάδα V: περιλαμβάνει πυραμιδικά κύτταρα, τα οποία στέλνουν τους άξονές τους εκτός του εγκεφαλικού φλοιού σε άλλες περιοχές, όπως τα βασικά γάγγλια και η γέφυρα
- Στοιβάδα VI: περιλαμβάνει ποικιλόμορφα κύτταρα, τα οποία στέλνουν τους άξονές τους στο θάλαμο.

Στα τρωκτικά, μία νεοφλοιική κολώνα διαμέτρου 0,3mm αποτελείται από, περίπου, 7500 νευρώνες (100 νευρώνες στην στειβάδα I, 2150 στην στειβάδα II/III, 1500 στην στειβάδα IV, 1250 στην στειβάδα V και 2500 στην στειβάδα VI) Οι περισσότεροι νεοφλοιικοί νευρώνες (70-80%) είναι διεγερτικοί πυραμιδικοί νευρώνες, οι οποίοι έχουν συγγενικά στερεοτυπικά ανατομικά, φυσιολογικά, και μοριακά χαρακτηριστικά, ενώ το υπόλοιπο 20-30% αποτελούν οι ενδονευρώνες, κυρίως ανασταλτικοί, που εμφανίζουν σε μεγάλη ποικιλομορφία όσον αφορά τα μορφολογικά, φυσιολογικά, μοριακά και συναπτικά χαρακτηριστικά τους.

Οι νευρώνες του θαλάμου προβάλλουν στη στειβάδα IV του πρωτοταγούς αισθητικού φλοιού. Οι νευρώνες της στειβάδας IV μπορούν να προβάλλουν και να ενεργοποιήσουν νευρώνες τόσο στις στειβάδες II/III όσο και στις κατώτερες στειβάδες V και VI. Η επικοινωνία αυτή γίνεται μεταξύ νευρώνων της ίδιας φλοιικής κολώνας. Με τη σειρά τους, τα κύτταρα των στειβάδων II/III δέχονται συνδέσεις από γειτονικά κύτταρα των ίδιων στειβάδων και τα κύτταρα της στειβάδας V δέχονται συνδέσεις τόσο από τις στειβάδες II/III όσο και από τη στειβάδα VI, ενώ επίσης διατηρούν διεγερτικές συνδέσεις μεταξύ τους. Τα κύτταρα εξόδου από τον πρωτοταγή φλοιό της στειβάδας V είναι επομένως σε θέση να ανιχνεύσουν τις πιθανές συσχετίσεις των ερεθισμάτων, ολοκληρώνοντας την πληροφορία που καταφθάνει κάθε στιγμή μέσω των στειβάδων II/III και VI, αλλά και της επεξεργασμένης πληροφορίας που ανατροφοδοτείται μέσα στο μικροκύκλωμα της κολώνας (Petersen, 2007).

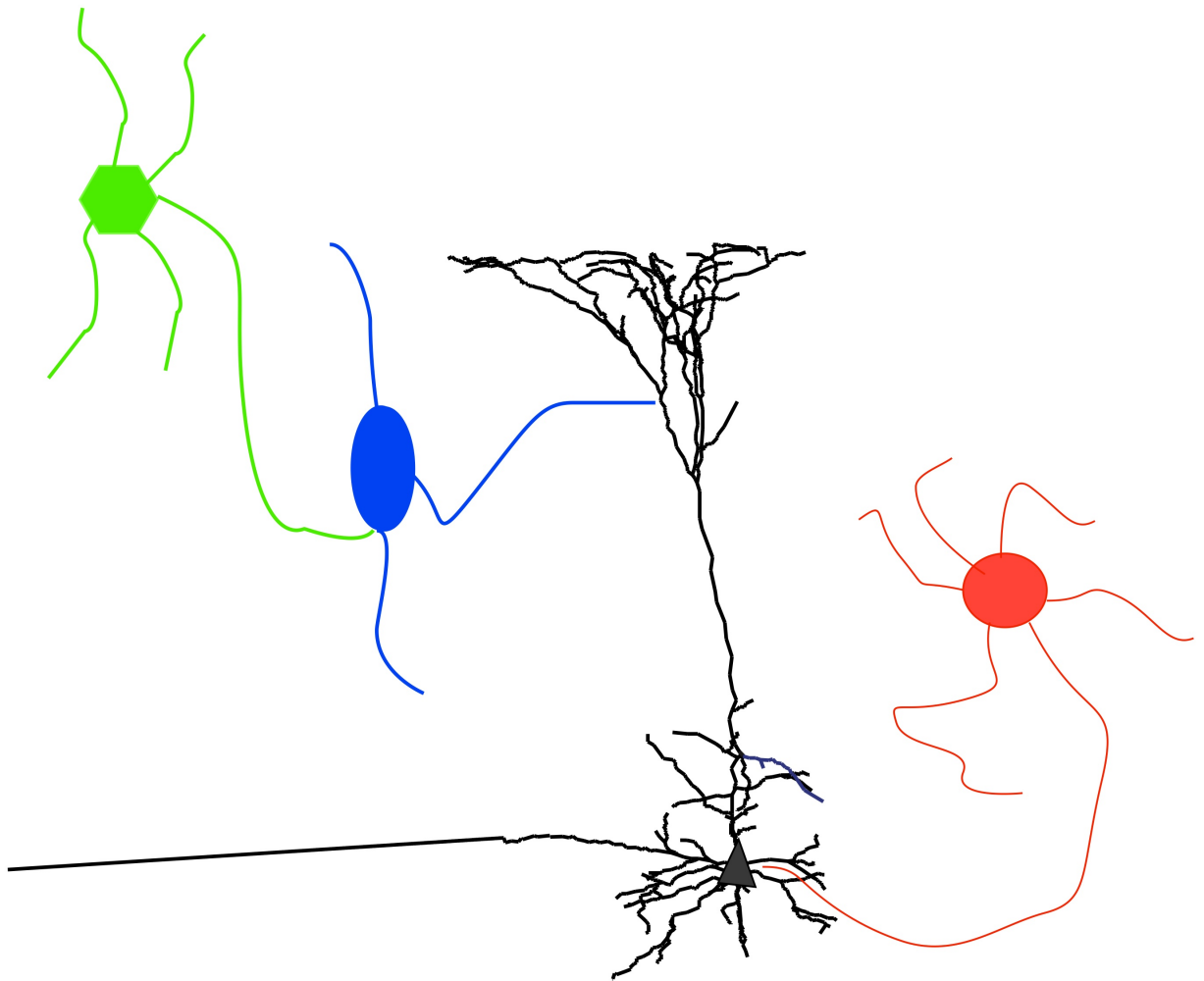


Εικόνα 4.6 Οι στειβάδες του εγκεφαλικού φλοιού

Κάθε τμήμα του εγκεφαλικού φλοιού περιλαμβάνει 2 βασικές κατηγορίες νευρικών κυττάρων: τους διεγερτικούς πυραμιδικούς νευρώνες και τους ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες (Εικόνα 4.7). Οι πυραμιδικοί νευρώνες είναι τα κύτταρα εξόδου του νεοφλοιού που ενσωματώνουν και μεταφέρουν πληροφορίες από εξω-φλοιικές εισόδους και τοπικά κυκλώματα σε άλλες περιοχές του φλοιού, αλλά και υποφλοιικές δομές. Πρόκειται για μεγάλα πολύπολα κύτταρα, με σώμα τριγωνικού σχήματος, μοναδιαίο νευράξονα, δενδρίτες που προεκβάλλουν από την βάση (βασικοί δενδρίτες) και από την κορυφή (κορυφαίοι δενδρίτες), ενώ διαθέτουν και έναν κορυφαίο θύσανο. Οι δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων δέχονται σήματα από δεκάδες χιλιάδες διεγερτικές συνάψεις, μέσω υποδοχέων του γλουταμινικού, τύπου AMPA και NMDA, και από μερικές χιλιάδες ανασταλτικές συνάψεις, οι οποίες ενεργοποιούνται από την πρόσδεση GABA σε GABA_A ή GABA_B υποδοχείς. Όλα αυτά τα σήματα εισόδου που δέχεται ο πυραμιδικός νευρώνας ενσωματώνονται με συνεχή τρόπο και μέσω της διαδικασίας της συναπτικής ολοκλήρωσης καθορίζουν το σήμα εξόδου του κυττάρου, δηλαδή την πυροδότηση δυναμικού ενεργείας. Αυτή βέβαια, μπορεί να

τροποποιηθεί και από έναν αριθμό άλλων προσαρμοστικών συναπτικών σημάτων εισόδου που χρησιμοποιούν διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η νορεπινεφρίνη (Spruston, 2008).

Η άλλη μεγάλη ομάδα νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού είναι οι διάμεσοι νευρώνες. Ο ρόλος αυτού του τύπου κυττάρων είναι θεμελιώδης στη διαμόρφωση των φλοιικών κυκλωμάτων και στον έλεγχο των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων, ο οποίος επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της αναστολής. Οι ανασταλτικοί διάμεσοι νευρώνες συνθέτουν και εκλύουν ως νευροδιαβιβαστή το GABA που δρα ανασταλτικά στα ώριμα μετασυναπτικά κύτταρα, υπερπολώνοντας τη μετασυναπτική μεμβράνη, αφού προκαλεί κυρίως τη διάνοιξη διαύλων χλωρίου. Δημιουργώντας συνάψεις τόσο με πυραμιδικούς νευρώνες, όσο και μεταξύ τους, οι διάμεσοι νευρώνες συνθέτουν πολύπλοκα λειτουργικά δίκτυα, τα οποία ρυθμίζουν το χρόνο πυροδότησης των πυραμιδικών, το συντονισμό/δημιουργία των φλοιικών ρυθμών ταλάντωσης, την διαμόρφωση των υποδεκτικών πεδίων του σωματοαισθητικού φλοιού και την νευρωνική πλαστικότητα. Το σύστημα GABAεργικής αναστολής αποτελεί βασικό μηχανισμό ρύθμισης της δραστηριότητας των πυραμιδικών κυττάρων και τροποποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της μεταγεννητικής ανάπτυξης ως και την ενηλικίωση. Οι ανασταλτικοί διάμεσοι νευρώνες περιλαμβάνουν έναν ετερογενή πληθυσμό νευρώνων με μεγάλη ποικιλομορφία στη μορφολογία, τις ιδιότητες πυροδότησης, αλλά και τη συνδεσιμότητα αυτών των νευρώνων. Τρεις βασικές κατηγορίες ανασταλτικών διάμεσων ταυτοποιηθεί: α) Αυτοί που παρέχουν ανασταλτικές συνάψεις στα κυτταρικά σώματα και στα αρχικά τμήματα του νευράξονα γειτονικών διεγερτικών πυραμιδικών νευρώνων και φαίνεται να ρυθμίζουν τον τρόπο πυροδότησής τους. Ο τύπος αυτός εκφράζει την ασβεστιο-προσδένουσα πρωτεΐνη παρβαλβουμίνη (PV), β) Αυτοί που δημιουργούν ανασταλτικές συνάψεις με τις περιφερικές μοίρες των δενδριτών πυραμιδικών νευρώνων, όπου τροποποιούν γειτονικά διεγερτικά σήματα εισόδου στα κύτταρα αυτά και εκφράζουν το πεπτίδιο σωματοστατίνη, γ) αυτοί που δημιουργούν συνάψεις με δενδρίτες άλλων διάμεσων νευρώνων, και εκφράζουν το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide ή VIP) (Markram et al., 2004).



Εικόνα 4.7 Πυραμιδικοί (με μαύρο χρώμα) και διάμεσοι νευρώνες στον εγκεφαλικό φλοιό. Με κόκκινο χρώμα απεικονίζονται οι διάμεσοι νευρώνες που εκφράζουν PV, με μπλε αυτοί που εκφράζουν σωματοστατίνη και με πράσινο αυτοί που εκφράζουν VIP. Οι άξονες των διάμεσων νευρώνων παραμένουν στην ίδια φλοιική κολώνα (δηλαδή, προβάλλουν τοπικά), ενώ οι άξονες των πυραμιδικών νευρώνων προβάλλουν σε μακρινές αποστάσεις από το σημείο που βρίσκονται.

Μετά τον πρωτοταγή αισθητικό φλοιό, η αισθητική πληροφορία μεταφέρεται σε ανώτερες εγκεφαλικές περιοχές, δηλαδή σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού οι οποίες δέχονται παραπάνω του ενός αισθητικού ή άλλου ερεθίσματος. Η επικοινωνία αυτή γίνεται μέσω συναπτικών συνδέσεων των νευρώνων στις στοιβάδες II/III του εγκεφαλικού φλοιού. Με αυτό τον τρόπο, διαφορετικά αισθητικά ερεθίσματα, αλλά και ερεθίσματα συναισθημάτων και προηγούμενων μνημών, αλληλεπιδρούν και ολοκληρώνονται ώστε να προκύψει η αντίληψη του ερεθίσματος, δηλαδή τι είναι αυτό το ερέθισμα, γιατί υπάρχει εκεί, τι μου προκαλεί, εμένα μου προκαλεί φόβο, μου προκαλεί αρέσκεια; Οι ανώτεροι εγκεφαλικοί φλοιοί που δέχονται τέτοιου είδους ποικιλόμορφα ερεθίσματα ονομάζονται συνειρμικοί, και στον άνθρωπο καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, ο οπίσθιος βρεγματικός φλοιός ολοκληρώνει οπτική και σωματοαισθητική πληροφορία. Ο κάτω κροταφικός φλοιός (inferio-temporal) ολοκληρώνει οπτική και ακουστική πληροφορία.

Ο 'κεντρικός διαχειριστής' των συνειρμικών φλοιών είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος θεωρείται ότι είναι ουσιαστικά το εκτελεστικό κέντρο του εγκεφάλου ή ο CEO του εγκεφάλου. Ο προμετωπιαίος φλοιός δέχεται όλες τις αισθητήριες πληροφορίες, δέχεται πληροφορίες από άλλους συνειρμικούς φλοιούς, καθώς επίσης και από τον ιπόκαμπο (σύστημα μνήμης και μάθησης), από την αμυγδαλή, από τα βασικά γάγγλια, και άλλες περιοχές. Επίσης, ο προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζεται πολύ

από τους νευροδιαβιβαστές του μεσεγκέφαλου όπως η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη, καθώς νευρώνες των πυρήνων που εκλύουν αυτούς τους νευροδιαβιβαστές προβάλλουν και συνάπτονται με νευρώνες του προμετωπιαίου φλοιού.

Βιβλιογραφία

- Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJP, Zuker CS (2006) The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 444:288–294.
- Fettiplace R, Hackney CM (2006) The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature Reviews Neuroscience* 7:19–29.
- Fleischer J (2009) Mammalian olfactory receptors. *Frontiers in Cellular neuroscience* 3.
- Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C (2004) Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience* 5:793–807.
- Petersen CCH (2007) The Functional Organization of the Barrel Cortex. *Neuron* 56:339–355.
- Spruston N (2008) Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Reviews Neuroscience* 9:206–221.

Κεφάλαιο 5 - Λειτουργία του οπτικού συστήματος

Σύνοψη

Σχετικά με το οπτικό σύστημα, θα παρουσιαστεί εν συντομία η δομή του οφθαλμού και με μεγαλύτερη λεπτομέρεια η δομή του αμφιβληστροειδούς χιτώνα (είδη φωτοϋποδοχέων, οριζόντια, αμακρινή και άλλα είδη κυττάρων, και οι γαγγλιακοί νευρώνες). Κατόπιν, θα παρουσιαστεί ο έξω γονατώδης πυρήνας του θαλάμου και ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός. Θα αναφερθεί η έννοια του υποδεκτικού πεδίου και τα είδη υποδεκτικών πεδίων που έχουν οι γαγγλιακοί νευρώνες και οι νευρώνες του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού. Σχετικά με τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, θα συζητηθούν οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης, οι στήλες προσανατολισμού και οι κηλίδες, καθώς και οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη δημιουργία τους. Θα μελετηθούν αναλυτικά οι διαφορετικές οδοί επεξεργασίας του οπτικού σήματος, και η συμμετοχή των ανώτερων φλοιικών περιοχών. Τέλος, θα συζητηθεί η λειτουργία των ανώτερων φλοιικών περιοχών σε σχέση με τις ιδιότητες/ικανότητες που έχουμε στην αντίληψη των εικόνων.

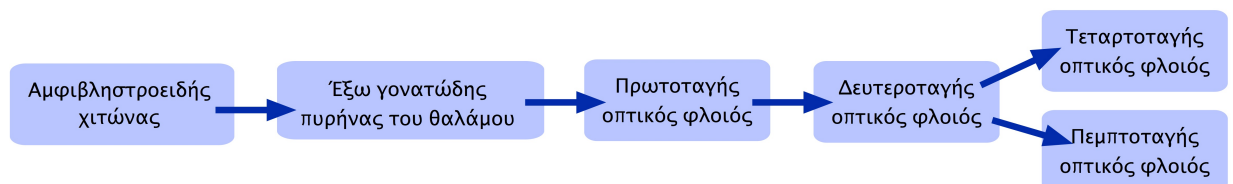
Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου χρειάζονται οι γνώσεις των προηγούμενων κεφαλαίων αυτού του βιβλίου

5.1 Εισαγωγή

Το οπτικό σύστημα είναι τμήμα του περιφερειακού και κεντρικού νευρικού συστήματος το οποίο αποκωδικοποιεί την οπτική εικόνα του περιβάλλοντος. Όταν βλέπουμε μπροστά μας μια εικόνα, εμείς αντιλαμβανόμαστε ότι βλέπουμε μια ενιαία εικόνα του οπτικού πεδίου στην οποία υπάρχει κίνηση, πολλαπλά αντικείμενα με πολλά σχήματα και χρώματα. Ο τρόπος όμως που ο εγκέφαλός μας κωδικοποιεί την οπτική εικόνα είναι τελείως διαφορετικός. Κάθε στοιχείο της εικόνας απομονώνεται και κωδικοποιείται από διαφορετικούς νευρώνες. Για παράδειγμα, διαφορετικοί νευρώνες κωδικοποιούν το χρώμα, διαφορετικοί νευρώνες κωδικοποιούν το σχήμα ή το μέγεθος, διαφορετικοί νευρώνες κωδικοποιούν την κίνηση η οποία αποτελείται από τις μεταβλητές του προσανατολισμού και της απόστασης, διαφορετικοί νευρώνες κωδικοποιούν την αίσθηση του βάθους που έχει μια εικόνα και όλα αυτά με κάποιο τρόπο ολοκληρώνονται σε μία ενιαία πληροφορία σχηματίζοντας την εικόνα που τελικά βλέπουμε. Δεν είναι γνωστό ακόμη σε ποιο σημείο του εγκεφάλου όλα αυτά τα διαφορετικά στοιχεία ενώνονται για να δημιουργήσουν την αντίληψη της ολοκληρωμένης εικόνας.

Η οπτική πληροφορία απεικονίζεται αρχικά στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, και συγκεκριμένα στους πρωτοταγείς αισθητικούς νευρώνες του οπτικού συστήματος που είναι οι γαγγλιακοί νευρώνες. Οι άξονες των γαγγλιακών νευρώνων σχηματίζουν το οπτικό νεύρο προβάλλουν στο θάλαμο, και συγκεκριμένα στον έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου. Οι νευρώνες του θαλάμου, κατόπιν, προβάλλουν στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό. Από τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, η οπτική πληροφορία μεταφέρεται σε σταδιακά εγκεφαλικές φλοιικές περιοχές ανώτερης τάξης, όπως ο δευτεροταγής οπτικός φλοιός, ο τεταρτοταγής οπτικός φλοιός και ο πεμπτοταγής οπτικός φλοιός (Εικόνα 5.1).

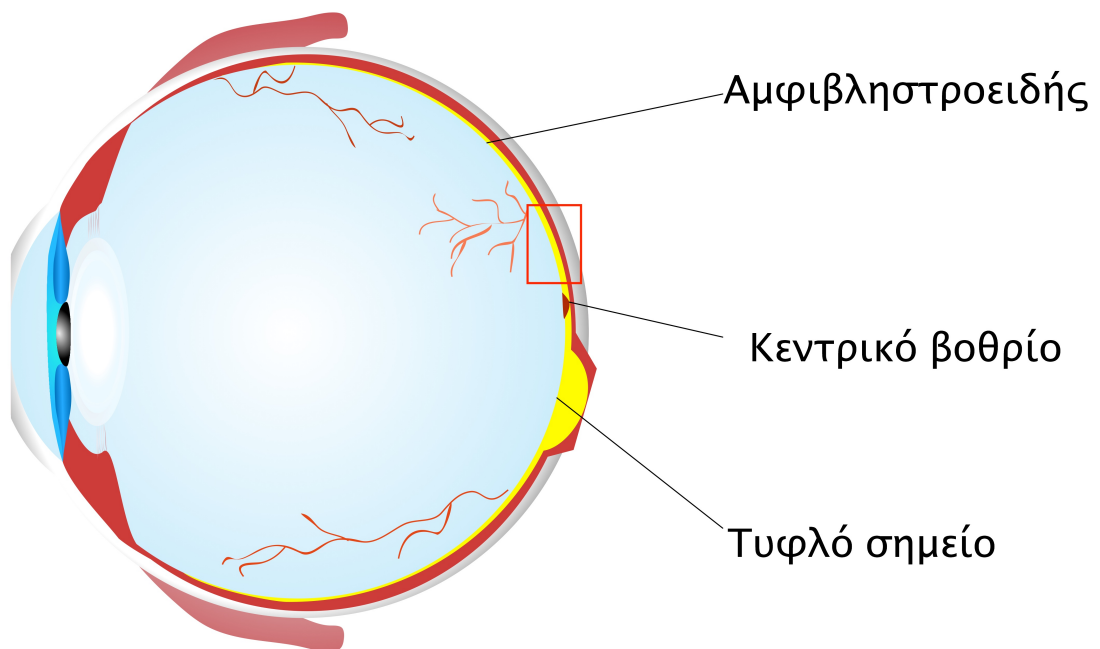


Εικόνα 5.1 Μεταφορά της οπτικής πληροφορίας στο νευρικό σύστημα

5.2 Δομή του οφθαλμού (Εικόνα 5.2)

Ο οφθαλμός λόγω της εξειδικευμένης δομής του έχει την ικανότητα μετατροπής του οπτικού σήματος σε ηλεκτρικό ώστε να μεταφερθεί προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Λειτουργώντας ως φωτογραφική μηχανή ο οφθαλμός μας αποτελείται από τις ακόλουθες δομές:

- το σκληρό, που είναι το λευκό μέρος που περιβάλλει τον οφθαλμό ώστε να προστατεύει τόσο τα αιμοφόρα αγγεία όσο και τα νευρικά κύτταρα που βρίσκονται στο εσωτερικό του,
- ο κερατοειδής χιτώνας, που προστατεύει την ίριδα και το φακό του οφθαλμού,
- ο κρυσταλλοειδής φακός, που βοηθάει στην εστίαση της εικόνας στο οπίσθια του οφθαλμού, έχοντας τον ίδιο ρόλο με το φακό μιας φωτογραφικής κάμερας,
- η κόρη (το μαύρο μέρος του οφθαλμού) και η ίριδα (το έγχρωμο τμήμα του οφθαλμού) που ελέγχουν την είσοδο του φωτός. Στο σκοτάδι, η κόρη διαστέλλεται ενώ σε έντονο φως συστέλλεται,
- το υαλώδες υγρό, ένα ζελατινώδες υγρό που διατηρεί το μάτι στο σωστό του σχήμα,
- ο αμφιβληστροειδής χιτώνας, στο οπίσθια του οφθαλμού που αποτελεί μέρος του περιφερειακού νευρικού συστήματος, αντιστοιχεί στο 'φίλμ' μιας παλιάς φωτογραφικής μηχανής και είναι το σημείο στο οποίο 'εμφανίζεται' η εικόνα στην οποία εστιάζει ο οφθαλμός. Η έξοδος του αμφιβληστροειδή προς το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι το οπτικό νεύρο.



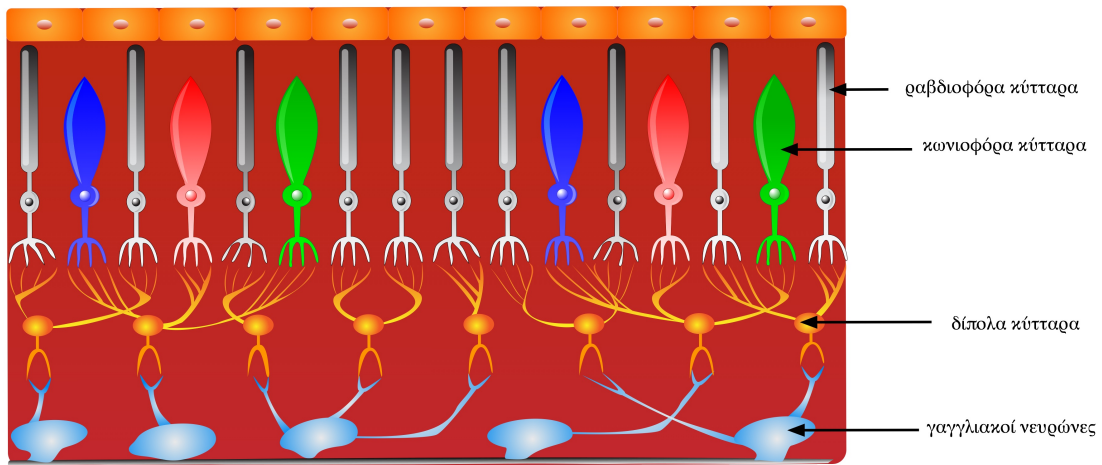
Εικόνα 5.2 Η δομή του οφθαλμού

5.3 Δομή του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα 5.3)

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας περιλαμβάνει νευρικά κύτταρα τα οποία μετατρέπουν το οπτικό σήμα σε ηλεκτρικό και το μεταφέρουν προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Στον αμφιβληστροειδή χιτώνα βρίσκουμε διάφορα είδη νευρικών κυττάρων:

- τους φωτούποδοχείς,
- τα δίπολα κύτταρα,
- τα βραχύινα κύτταρα,

- τα γαγγλιακά νευρικά κύτταρα



Εικόνα 5.3 Η δομή του αμφιβληστροειδούς

Οι φωτοϋποδοχείς βρίσκονται επιφανειακά στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και είναι τα κύτταρα που πρώτα λαμβάνουν το οπτικό σήμα και το μετατρέπουν σε ηλεκτρικό. Υπάρχουν δύο είδη φωτοϋποδοχέων: τα ραβδία και τα κωνία, τα οποία έχουν παρόμοια μορφολογία. Έχουν τη μορφή ενός δίπολου κυττάρου, όπου στο εξωτερικό τους τμήμα υπάρχουν πολλές αναδιπλώσεις της μεμβράνης, είτε εσωτερικές (ραβδία) ή εξωτερικές (κωνία). Στις αναδιπλώσεις του εξωτερικού τμήματος βρίσκονται οι πρωτεΐνες που αντιδρούν στο φως, όπως θα δούμε παρακάτω.

Οι πρωτοταγείς αισθητικοί νευρώνες στο οπτικό σύστημα είναι οι γαγγλιακοί νευρώνες που βρίσκονται στην τελευταία στοιβάδα του αμφιβληστροειδούς. Μεταξύ της στοιβάδας των φωτοϋποδοχέων και των γαγγλιακών νευρώνων, υπάρχουν 3 ακόμη διαφορετικά είδη νευρώνων: οι δίπολοι νευρώνες, τα οριζόντια και τα βραχύνια κύτταρα. Τα δίπολα κύτταρα έχουν κάθετη τοποθέτηση μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και των γαγγλιακών νευρώνων και τους συνδέουν μεταξύ τους, ενώ τα οριζόντια και τα βραχύνια κύτταρα έχουν οριζόντια τοποθέτηση (Hoon et al., 2014).

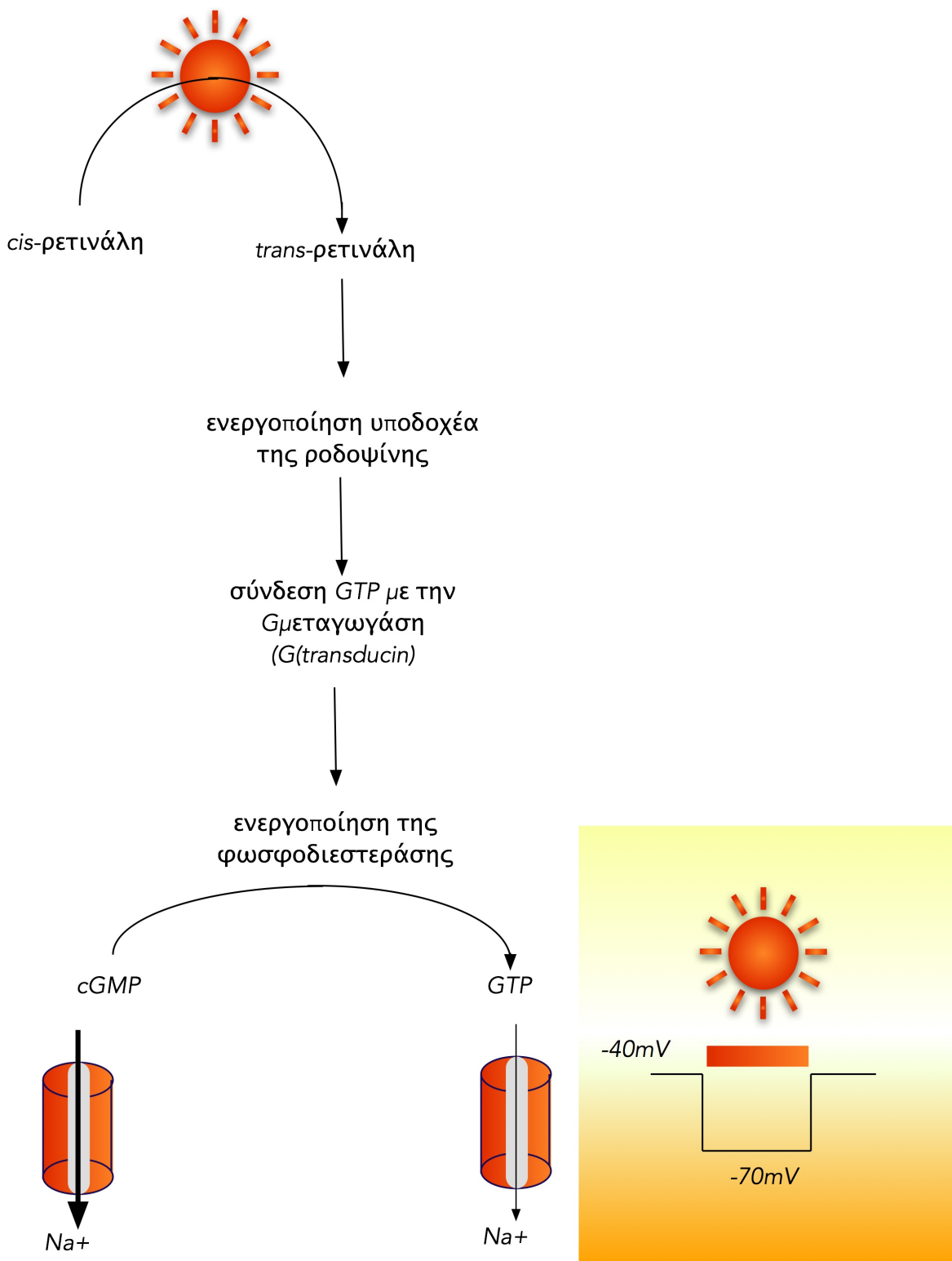
Στη μεμβράνη του εξωτερικού τμήματος των φωτοϋποδοχέων βρίσκονται οι πρωτεΐνες με φωτοχρωστικές, οι οποίες αποτελούν τους υποδοχείς των οπτικών ερεθισμάτων που είναι υπεύθυνοι για τη φωτομετατροπή. Αυτοί οι υποδοχείς είναι πρωτεΐνες που προσδένουν G πρωτεΐνες και ανήκουν στην οικογένεια των ροδοψινών. Η κάθε ροδοψίνη είναι συνδεδεμένη με ένα μόριο ρετινάλης, στο οποίο προσδένονται τα φωτόνια και μετατρέπουν την *cis*-ρετινάλη σε *trans*-ρετινάλη.

Αυτή η μετατροπή ενεργοποιεί τον υποδοχέα, προκαλώντας την αλληλεπίδρασή του με μια G πρωτεΐνη. Αυτή η αλληλεπίδραση προκαλεί την πρόσδεση του GTP στην G πρωτεΐνη και το διαχωρισμό της α από την $\beta\gamma$ υπομονάδα. Η α υπομονάδα ενεργοποιεί μια φωσφοδιεστεράση, ένζυμο που διασπά το κυκλικό GMP.

Όταν ο οργανισμός βρίσκεται στο σκοτάδι, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα κυκλικού GMP το οποίο ενεργοποιεί διαύλους ιόντων, μέσα από τους οποίους περνάνε ιόντα νατρίου. Η εισροή θετικών ιόντων στο κύτταρο του φωτοϋποδοχέα διατηρεί το κύτταρο σε μια εκπολωμένη κατάσταση (περίου -40mV). Η παρουσία φωτός μειώνει τη συγκέντρωση του κυκλικού GMP στο κύτταρο, άρα προκαλεί μείωση των ανοιχτών διαύλων κατιόντων, με αποτέλεσμα την υπερπόλωση του κυττάρου (για παράδειγμα στα -70mV) (Εικόνα 5.4).

Η υπερπόλωση των φωτοϋποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκλυσης του νευροδιαβιβαστή, ο οποίος στους φωτοϋποδοχείς είναι το γλουταμικό οξύ. Το γλουταμικό οξύ που εκλύεται από τους φωτοϋποδοχείς μπορεί να προκαλεί εκπόλωση ή υπερπόλωση των δίπολων κυττάρων ανάλογα με τους υποδοχείς του γλουταμικού οξέως που εκφράζονται σε κάθε σύναψη.

Αυτός ο τρόπος λειτουργίας των υποδοχέων είναι και αυτό που προκαλεί την αίσθηση τύφλωσης όταν βγαίνουμε από ένα σκοτεινό δωμάτιο σε ένα φωτεινό. Ουσιαστικά όταν μεταβαίνουμε απότομα από το σκοτάδι στο φως έχουμε πολύ μεγάλη υπερπόλωση των φωτοϋποδοχέων και παροδική απενεργοποίηση των δίπολων και γαγγλιακών νευρώνων.



Εικόνα 5.4 Μετατροπή του οπτικού σήματος σε ηλεκτρικό στους φωτοϋποδοχείς

5.3.1 Διαφορές ραβδιοφόρων και κωνιοφόρων κυττάρων

Δύο διαφορετικοί φωτοϋποδοχείς υπάρχουν στον αμφιβληστροειδή των θηλαστικών: α) τα ραβδία και β) τα κωνία, τα οποία έχουν σημαντικές μορφολογικές και λειτουργικές διαφορές.

Τα ραβδία είναι υπεύθυνα για την οπτική οξύτητα, καθώς περιέχουν μεγάλη ποσότητα φωτοχρωστικής και με αυτό τον τρόπο είναι ευαίσθητα ακόμη και σε ένα φωτόνιο. Τα ραβδία όμως δεν περιέχουν χρωστικές που είναι ευαίσθητες σε διαφορετικά χρώματα, επομένως δεν προσδίδουν την ικανότητα έγχρωμης όρασης. Τα ραβδία έχουν αργή απόκριση, χαμηλή δηλαδή χρονική διακριτική ικανότητα, όποτε δεν έχουν την ικανότητα ανταπόκρισης σε γρήγορες εναλλαγές της εικόνας. Ταυτόχρονα, έχουν χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα, με αποτέλεσμα να ανταποκρίνονται σε αδρά χαρακτηριστικά του σχήματος και όχι στις λεπτομέρειες μιας εικόνας.

Αντίθετα, τα κωνία περιέχουν φωτοευαίσθητες φωτοχρωστικές, επομένως είναι υπεύθυνα για την έγχρωμη όραση. Περιέχουν λιγότερη φωτοχρωστική, άρα δεν είναι τόσο ευαίσθητα στην ένταση του φωτός. Στο ποντίκι, υπάρχουν 2 διαφορετικές χρωστικές, ενώ στα πρωτεύοντα 3 διαφορετικές χρωστικές (για το μπλέ, το πράσινο και το κόκκινο χρώμα). Έχουν πιο γρήγορες ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις, με αποτέλεσμα να προσδίδουν καλύτερη χρονική διακριτική ικανότητα. Ταυτόχρονα, τα κωνία έχουν καλύτερη διακριτική ικανότητα, οπότε μπορούν να ανταποκριθούν σε λεπτομέρειες που υπάρχουν στο σχήμα μιας εικόνας, ή στην κίνηση στην γρήγορη εναλλαγή εικόνων. Ο αριθμός των ραβδίων στον αμφιβληστροειδή είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των κωνίων. Υπάρχει όμως ένα σημείο στον αμφιβληστροειδή χιτώνα όπου παρατηρείται η μέγιστη πυκνότητα κωνίων. Αυτό το σημείο ονομάζεται *κεντρικό βοθρίο* και είναι το σημείο όπου η εικόνα έχει την καλύτερη ανάλυση. Τέλος, υπάρχει και ένα τμήμα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που αποτελεί την έξοδο του συνόλου των γαγγλιακών αξόνων από τον οφθαλμό προς τον θάλαμο, ονομάζεται *τυφλό σημείο* και είναι το σημείο όπου ο οφθαλμός δεν μπορεί να δει, μιας και εκεί δεν μπορεί να υπάρξουν φωτοϋποδοχείς.

5.3.2 Μεταφορά του ηλεκτρικού σήματος από τους φωτοϋποδοχείς στους γαγγλιακούς νευρώνες

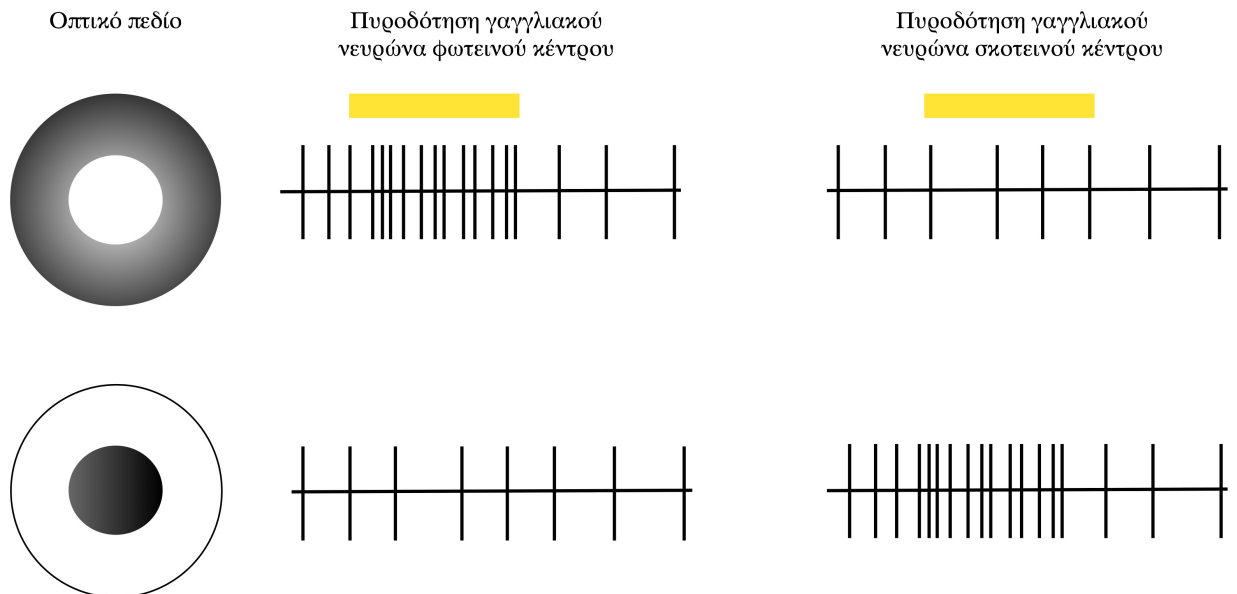
Στον αμφιβληστροειδή χιτώνα το ηλεκτρικό σήμα που δημιουργείται στους φωτοϋποδοχείς μεταφέρεται στους γαγγλιακούς νευρώνες, οι οποίοι αποτελούν όπως αναφέραμε τους πρωτοταγείς αισθητικούς νευρώνες στο οπτικό σύστημα, μέσω συναπτικών συνδέσεων με τα δίπολα, οριζόντια και βραχύινα κύτταρα (Εικόνα 5.3). Επομένως, το αρχικό οπτικό σήμα που ενεργοποιεί τους υποδοχείς υφίσταται μια αρχική επξεργασία από τους νευρώνες του αμφιβληστροειδούς χιτώνα προτού ενεργοποιηθούν οι πρωτοταγείς αισθητικοί νευρώνες.

Υπάρχουν πολλών ειδών δίπολα κύτταρα, και μπορούν να χωριστούν σε 2 βασικές κατηγορίες: α) τα δίπολα κύτταρα ραβδίων και β) τα δίπολα κύτταρα κωνίων. Ένα δίπολο κύτταρο ραβδίων συνάπτεται μόνο με ραβδία ενώ ένα δίπολο κύτταρο κωνίων συνάπτεται μόνο με κωνία. Υπάρχουν διαφορετικά είδη δίπολων κυττάρων σε κάθε μία από τις δύο αυτές κατηγορίες. Τα δίπολα κύτταρα εμφανίζουν διαφορετική απόκριση στην έκλυση του γλουταμικού οξέως από τους φωτοϋποδοχείς. Σε ένα είδος δίπολου κυττάρου εκφράζονται ο μεταβοτροπικός υποδοχέας 6 του γλουταμικού οξέως. Η δράση αυτού του υποδοχέα μειώνει τη δραστηριότητα του δίπολου κυττάρου στο σκοτάδι, όταν οι φωτοϋποδοχείς εκλύουν μεγάλες ποσότητες γλουταμικού οξέως. Αντίθετα, στο φως, η μείωση της δράσης του γλουταμικού οξέως στους μεταβοτροπικούς υποδοχείς 6 μειώνει την αναστολή του δίπολου κυττάρου, και το ενεργοποιεί. Άρα, αυτά τα δίπολα κύτταρα θα αυξήσουν την ενεργοποίησή τους όταν η έκλυση του γλουταμικού οξέως από τους φωτοϋποδοχείς μειωθεί, όπως συμβαίνει παρουσία φωτός. Επομένως, τα δίπολα κύτταρα που εκφράζουν mGluR6 υποδοχείς ενεργοποιούνται παρουσία φωτός (Hoon et al., 2014).

Πολλά ραβδία προβάλλουν σε ένα δίπολο κύτταρο και μ' αυτόν τον τρόπο γίνεται ενίσχυση του σήματος, αλλά μειώνεται η χωρική διακριτική ικανότητα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Αντίθετα, στα κωνία έχουν σχεδόν μια αντιπροσώπευση ένα προς ένα, δηλαδή ένα κωνίο που προβάλλει σε ένα δίπολο κύτταρο, και κατόπιν σε ένα γαγγλιακό νευρώνα, με αποτέλεσμα να δημιουργούν καλύτερη ανάλυση της οπτικής εικόνας. Επιπλέον, υπάρχουν τα οριζόντια κύτταρα, τα οποία τροποποιούν τις συνδέσεις μεταξύ φωτοϋποδοχέων και δίπολων κυττάρων.

5.3.3 Υποδεκτικά πεδία των γαγγλιακών νευρώνων του αμφιβληστροειδούς

Το υποδεκτικό πεδίο των δίπολων και γαγγλιακών νευρώνων του αμφιβληστροειδούς αναφέρεται στο είδος της οπτικής εικόνας η οποία θα οδηγήσει στην αύξηση πυροδότησης των νευρώνων. Τα υποδεκτικά πεδία των δίπολων γαγγλιακών νευρώνων είναι είτε φωτεινού κέντρου, είτε σκοτεινού κέντρου. Ένας γαγγλιακός νευρώνας με υποδεκτικό πεδίο φωτεινού κέντρου αυξάνει την πυροδότησή του παρουσία μίας μαύρης οθόνης με μια φωτεινή κηλίδα στο κέντρο, ενώ δεν αυξάνουν την πυροδότησή τους παρουσία μίας φωτεινής οθόνης με μία σκοτεινή κηλίδα στο κέντρο. Αντίθετα, ένας γαγγλιακός νευρώνας με υποδεκτικό πεδίο σκοτεινού κέντρου αυξάνει την πυροδότησή του παρουσία μίας φωτεινής οθόνης με μία σκοτεινή κηλίδα στο κέντρο, αλλά δεν αυξάνουν την πυροδότησή τους παρουσία μίας μαύρης οθόνης με μια φωτεινή κηλίδα στο κέντρο (Εικόνα 5.5).



Εικόνα 5.5 Τα υποδεκτικά πεδία των γαγγλιακών νευρώνων στον αμφιβληστροειδή χιτώνα

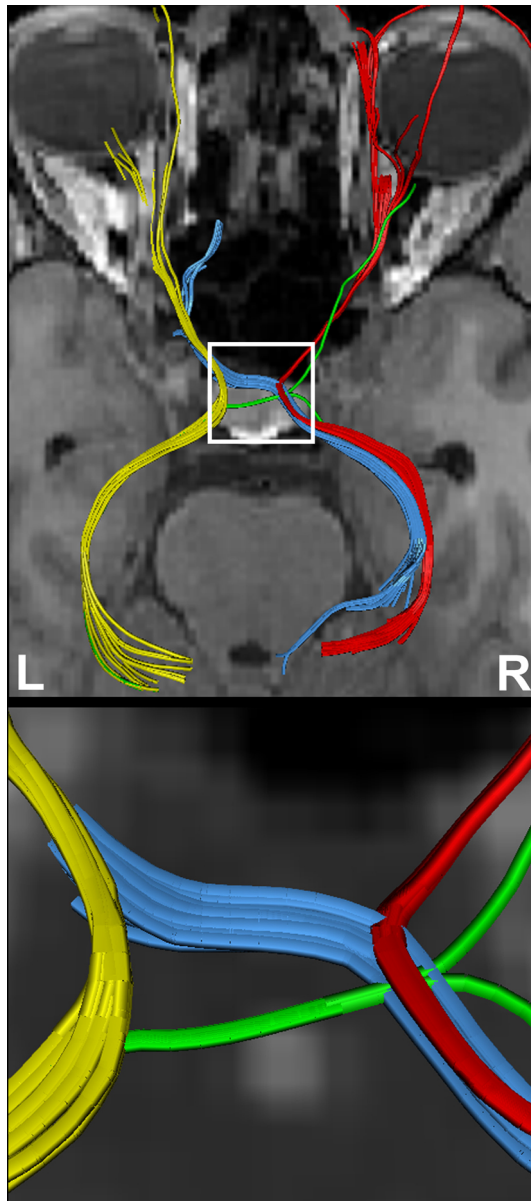
5.4 Θάλαμος

Οι άξονες των γαγγλιακών νευρώνων που βρίσκονται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα ενώνονται στο τυφλό σημείο, όπου σχηματίζουν το οπτικό νεύρο και καταλήγουν στο θάλαμο, και συγκεκριμένα στον έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου, όπου δημιουργούν συνάψεις με τους νευρώνες του θαλάμου. Το οπτικό νεύρο δημιουργεί ένα χίασμα, μέσω του οποίου κάποιοι άξονες των γαγγλιακών νευρώνων μεταφέρονται στον ετερόπλευρο θάλαμο, ανάλογα με τη θέση τους στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Άξονες των γαγγλιακών νευρώνων που βρίσκονται στα εξωτερικά τμήματα του αμφιβληστροειδή χιτώνα συνάπτονται με κύτταρα του ομόπλευρου θαλάμου ενώ άξονες γαγγλιακών νευρώνων που βρίσκονται στο εσωτερικό τμήμα του αμφιβληστροειδή χιτώνα συνάπτονται με τον ετερόπλευρο θάλαμο (Εικόνα 5.6) (http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3A1204_Optic_Nerve_vs_Optic_Tract.jpg, (Hofer et al., 2010))

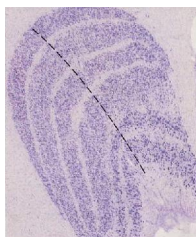
Ο πυρήνας του θαλάμου που αποτελεί δέκτη των αξόνων οπτικό νεύρο είναι ο έξω γονατώδης πυρήνας του θαλάμου. Εντοπίζεται στο πλάγιο και οπίσθιο τμήμα του θαλάμου, και αποτελείται από 6 στοιβάδες (Εικόνα 5.7).

Ένας άξονας γαγγλιακών νευρώνων από το περιφερειακό κομμάτι του οπτικού πεδίου, δηλαδή τον περιφερειακό αμφιβληστροειδή χιτώνα, μεταφέρεται στο ίδιο ημισφαίριο, ενώ ένα κομμάτι από το εσωτερικό, μεταφέρεται στο θάλαμο του ετερόπλευρου ημισφαιρίου. Οι στοιβάδες που παίρνουν πληροφορία από τον ομόπλευρο και από τον ετερόπλευρο οφθαλμό εναλλάσσονται. Σε αυτές τις στοιβάδες βρίσκονται τα σώματα των νευρώνων που βρίσκονται στον έξω γονατώδη

πυρήνα του θαλάμου και οι άξονές τους μεταφέρουν την πληροφορία στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό.



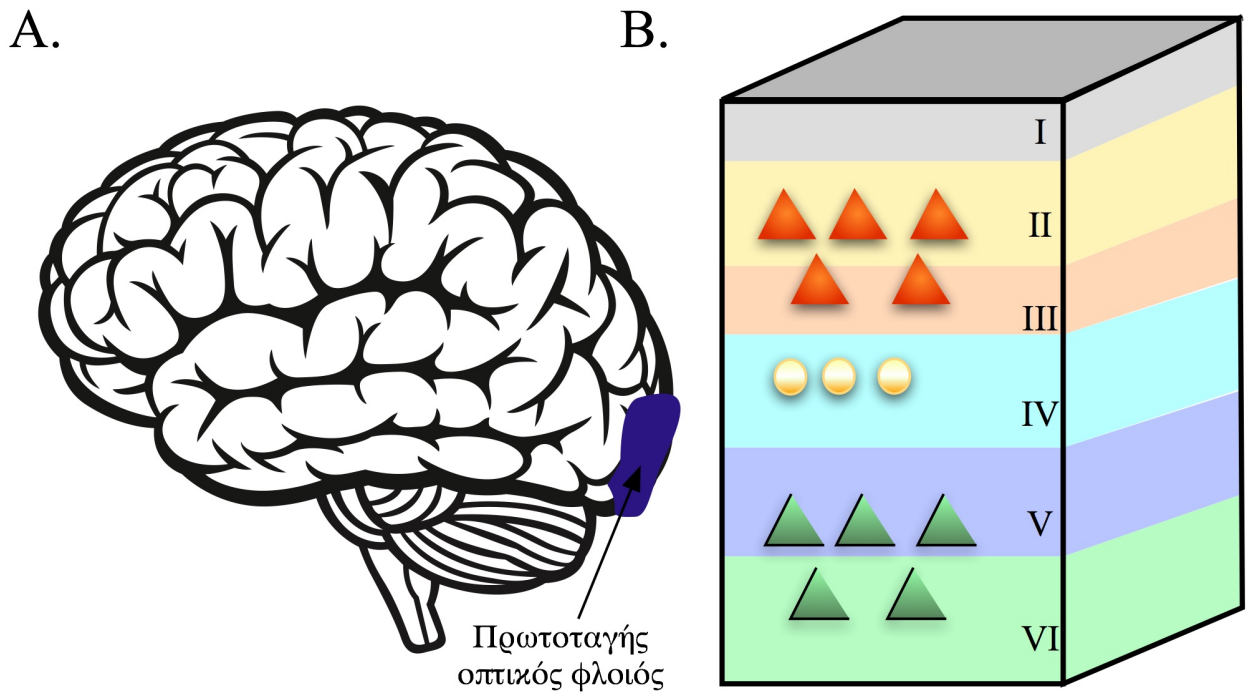
Εικόνα 5.6 Αναπαράσταση των συνδέσεων των γαγγλιακών νευρώνων του αμφιβληστροειδούς με τους νευρώνες του θαλάμου. Στην κάτω εικόνα, φαίνεται σε μεγένθυση το οπτικό χίασμα. Προσαρμόστηκε από (Hofer et al., 2010), *Frontiers in Neuroanatomy* (με creative commons άδεια).



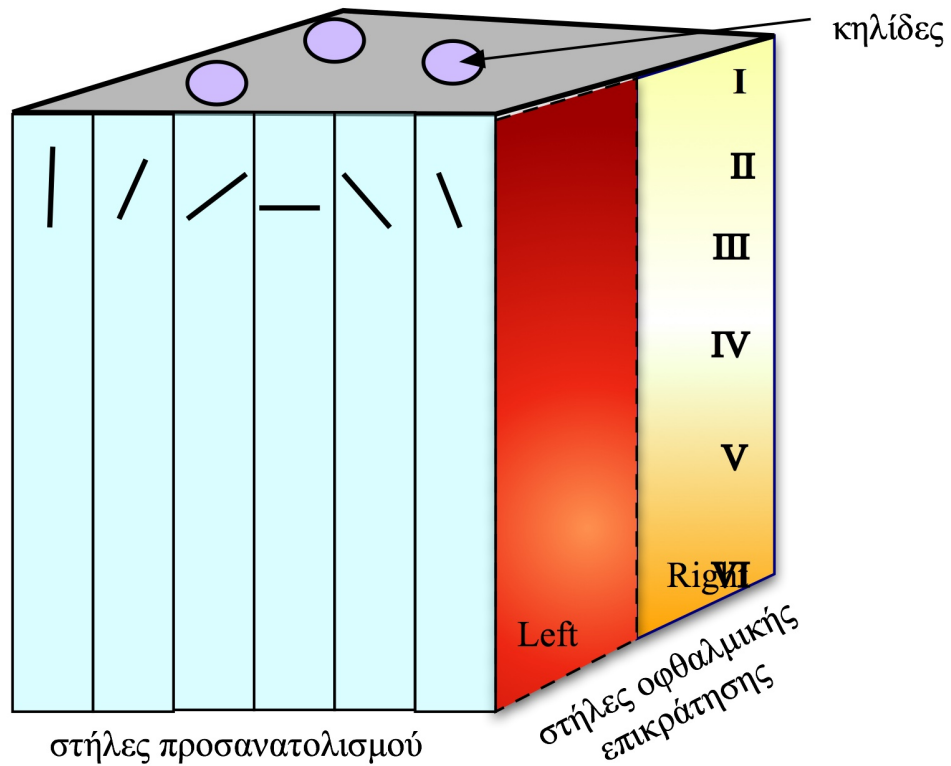
Εικόνα 5.7 Η δομή του έξω γονατώδους πυρήνα του θαλάμου. Εμφανείς είναι οι 6 στοιβάδες (<http://hubel.med.harvard.edu/book/b15.htm>)

5.5 Πρωτοταγής οπτικός φλοιός

Ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός ή ταινιακός φλοιός, βρίσκεται στον ινιακό λοβό, και καταλαμβάνει την περιοχή Brodman 17. Όπως όλες οι φλοιικές περιοχές, ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός αποτελείται από 6 στοιβάδες, στις οποίες βρίσκονται πυραμδικοί νευρώνες και διάμεσοι νευρώνες (Εικόνα 5.8). Ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός είναι οργανωμένος σε υπερ-κολώνες. Κάθε υπερ-κολώνα περιλαμβάνει 2 στήλες οφθαλμικής επικράτησης, 12 στήλες προσανατολισμού και κηλίδες (Εικόνα 5.9).



Εικόνα 5.8 Η δομή του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού



Εικόνα 5.9 Η δομή μιας υπερκολώνας του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού

Τα υποδεκτικά πεδία των γαγγλιακών νευρώνων στον αμφιβληστροειδή είναι είτε φωτεινού κέντρου ή σκοτεινού κέντρου. Στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, υπάρχουν νευρώνες με διαφορετικά υποδεκτικά πεδία. Ανάλογα με το είδος του υποδεκτικού πεδίου, τα κύτταρα μπορούν να χωριστούν σε απλά και σύνθετα κύτταρα. Το υποδεκτικό πεδίο των απλών κυττάρων είναι ανάλογο με το προσανατολισμό του φωτεινού σήματος, ανεξάρτητο από την κίνηση του φωτεινού σήματος ή του μεγέθους του φωτεινού σήματος. Για παράδειγμα, ένας νευρώνας του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού μπορεί να ανταποκρίνεται σε μια φωτεινή ράβδο με κάθετο προσανατολισμό, κάποιος άλλος νευρώνας ανταποκρίνεται σε μια φωτεινή ράβδο με προσανατολισμό 45° και ούτω καθεξής.

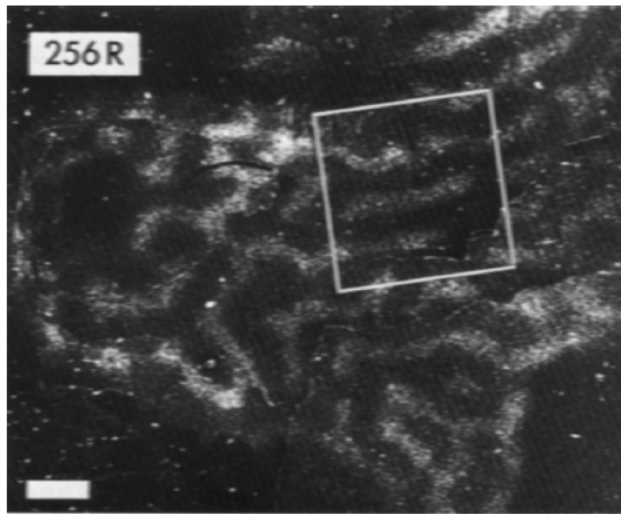
Τα σύνθετα κύτταρα του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού έχουν υποδεκτικά πεδία τα οποία δεν εξαρτώνται μόνο από τον προσανατολισμό του φωτεινού σήματος, αλλά και από την κατεύθυνση της κίνησης της φωτεινής ράβδου, του τμήματος του οπτικού πεδίου που είναι φωτεινό, αλλά και από το μέγεθος της φωτεινής ράβδου. Για παράδειγμα, τα ακροαναστελλόμενα κύτταρα σταματούν την πυροδότησή τους στον επιλεγμένο προσανατολισμό αν το μήκος της φωτεινής ράβδου αυξηθεί περισσότερο από ένα συγκεκριμένο μήκος. Νευρώνες που ανταποκρίνονται στον ίδιο προσανατολισμό μιας φωτεινής ράβδου σχηματίζουν τις στήλες προσανατολισμού της υπερκολώνας του οπτικού φλοιού (Εικόνα 5.10Γ, Βίντεο 5.2).

Οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης είναι τμήματα του οπτικού φλοιού, της στοιβάδας 4, στα οποία συνάπτονται άξονες νευρώνων που μεταφέρουν οπτική πληροφορία από τον αριστερό ή δεξιό οφθαλμό, σχηματίζοντας εναλλάξ στήλες οφθαλμικής επικράτησης του αριστερού οφθαλμού ή του δεξιού οφθαλμού (Εικόνα 5.10Α και Β). Για να μελετηθούν οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης, γίνεται ένεση με ένα ραδιενεργό αμινοξύ, στον έναν οφθαλμό. Το ραδιενεργό αμινοξύ μπορεί να μεταφερθεί μεταξύ συνάψεων, και επομένως να περάσει από το γαγγλιακό νευρώνα στο νευρώνα του θαλάμου και μετά στους νευρώνες του οπτικού φλοιού της στοιβάδας 4. Αν απομονωθεί και μελετηθεί ο εγκέφαλος, σε οβελιαίες τομές του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού για την παρουσία ραδιενέργειας, θα παρατηρήσουμε μια χαρακτηριστική δομή του φλοιού με ραβδώσεις. Οι μαύρες ραβδώσεις θα δείχνουν κύτταρα του οπτικού φλοιού τα οποία δέχονται πληροφορία από τον οφθαλμό στον οποίο είχε γίνει η ένεση, ενώ οι άσπρες ραβδώσεις θα είναι κύτταρα του φλοιού τα οποία θα δέχονται πληροφορία από τον οφθαλμό που δεν είχε γίνει η ένεση. Επειδή σε αυτά τα

πειράματα ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός εμφανίζει αυτή την ταινιωτή δομή, ονομάστηκε ταινιωτός φλοιός (Hubel & Wiesel, 1962; 1968).

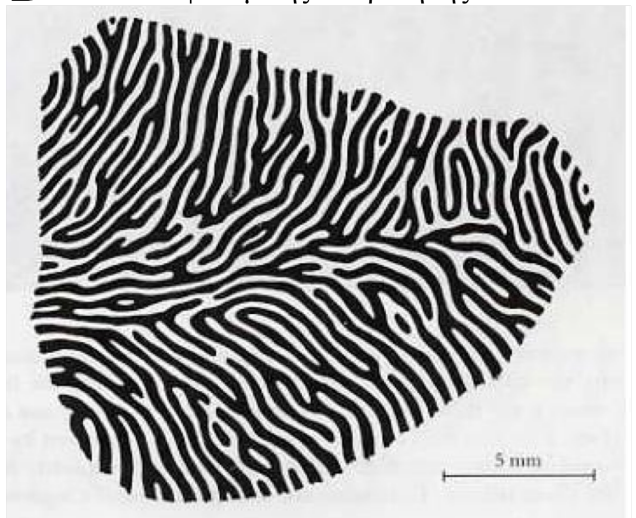
Οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης δεν υπάρχουν στην γέννηση. Στους πιθήκους, οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης αρχίζουν να εμφανίζονται στις 5 ½ εβδομάδες μετά τη γέννηση ενώ είναι πλήρως σχηματισμένες στις 13 εβδομάδες. Επομένως, πρέπει να υπάρχει το οπτικό ερέθισμα για να δημιουργηθούν οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης. Σε περίπτωση που καλυφθεί ο ένας οφθαλμός για τις αρχικές μεταγεννητικές δυο βδομάδες, και μελετηθούν οι στήλες οφθαλμικής επικράτησης στο ενήλικο ζώο, παρατηρείται ότι πλέον υπάρχει μόνο μια στήλη οφθαλμικής επικράτησης, αυτή του ανοιχτού οφθαλμού. Αν καλυφθεί ο οφθαλμός κατά την ενήλικη ζωή, δεν παρατηρείται αλλαγή στο σχηματισμό των στηλών οφθαλμικής επικράτησης. Η ικανότητα της ανάπτυξης των στηλών οφθαλμικής επικράτησης να επηρεάζεται από το περιβάλλον (δηλαδή την παρουσία ή όχι φωτός) ονομάζεται πλαστικότητα. Αυτή η πλαστικότητα των στηλών οφθαλμικής επικράτησης δείχνει ότι η λειτουργία του οπτικού φλοιού δεν είναι προδιαγεγραμμένη στην γέννηση ή στο DNA, αλλά επηρεάζεται από το περιβάλλον (Hooks and Chen, 2006).

A Στήλες οφθαλμικής επικράτησης με την τεχνική της αυτοραδιογραφίας



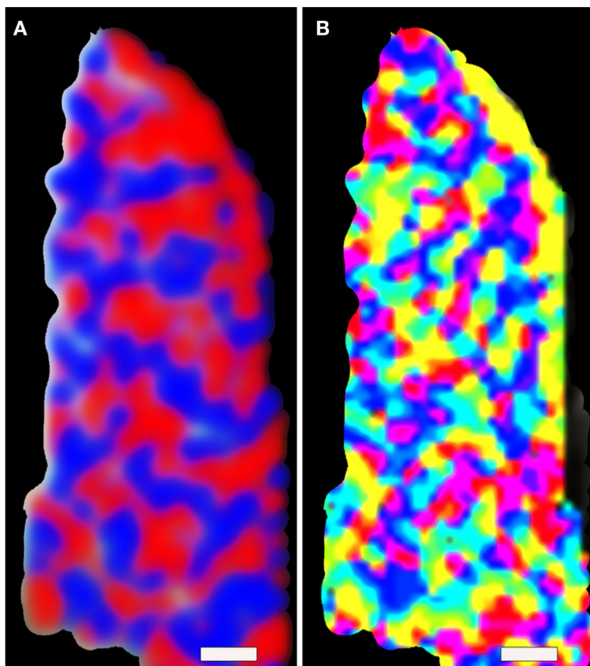
LeVay et al, 1980, Journal of comparative neurology, adapted from Figure 3, έχει ληφθεί άδεια αναπαραγωγής

B Σχηματική αναπαράσταση των στηλών οφθαλμικής επικράτησης



<http://scienceblogs.com/purepedantry/2007/10/08/ocular-dominance-columns-and-t/>

C



Στήλες οφθαλμικής επικράτησης

Στήλες προσανατολισμού

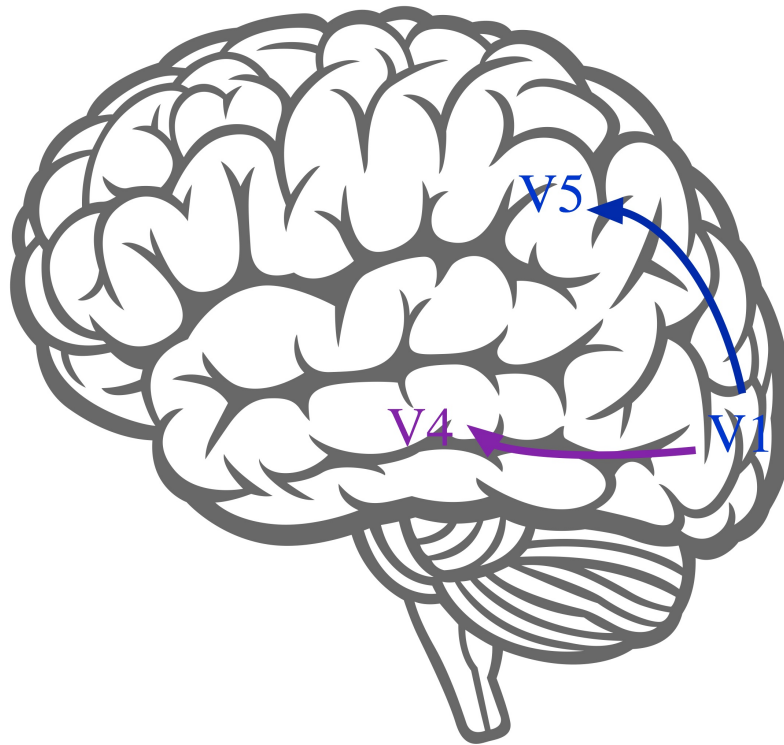
Η εικόνα έχει προσαρμοστεί από την εικόνα 4 της δημοσίευσης, Harel et al, 2010, Frontiers in Neuroanatomy, δημοσιευμένη υπό άδεια creative commons

Εικόνα 5.10 Στήλες οφθαλμικής επικράτησης και στήλες προσανατολισμού στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό

5.6 Μεταφορά του σήματος σε ανώτερες φλοιϊκές περιοχές

Όπως αναφέραμε, οι άξονες των νευρώνων του θαλάμου συνάπτονται στη στοιβάδα IV του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού. Η στοιβάδα IV του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού υποδιαιρείται στην 4Ca και την 4Cb. Άξονες από διαφορετικές στοιβάδες του έξω γονατώδους πυρήνα του θαλάμου συνάπτονται σε διαφορετικές υποπεριοχές της στοιβάδας IV. Συγκεκριμένα, οι άξονες των 2 πρώτων στοιβάδων του έξω γονατώδους πυρήνα του θαλάμου, οι οποίες ονομάζονται μεγαλοκυτταρικές στοιβάδες, συνάπτονται στην περιοχή 4Ca, ενώ οι άξονες των 4 τελευταίων στοιβάδων του έξω γονατώδους πυρήνα του θαλάμου, οι οποίες ονομάζονται μικροκυτταρικές στοιβάδες, συνάπτονται στην περιοχή 4Cb. Οι νευρώνες της στοιβάδας 4 προβάλλουν και συνάπτονται με νευρώνες της στοιβάδας 2, οι οποίοι κατόπιν συνάπτονται με νευρώνες ανώτερων εγκεφαλικών περιοχών. Συγκεκριμένα, οι νευρώνες του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού συνάπτονται με νευρώνες του δευτεροταγούς οπτικού φλοιού. Οι νευρώνες της μεγαλοκυτταρικής οδού, που προέρχονται από τις συνάψεις στην 4Ca, βρίσκονται στις παχιές λωρίδες του δευτεροταγούς οπτικού φλοιού (V2), οι οποίοι συνάπτονται με νευρώνες του τριτοταγούς οπτικού φλοιού (V3) και κατόπιν του πεμπτοταγούς οπτικού φλοιού (V5). Οι νευρώνες της μικροκυτταρικής οδού, που προέρχονται από τις συνάψεις στην 4Cb περιοχή, βρίσκονται στις μεσοκηλιδικές και κηλιδικές περιοχές του V2. Κατόπιν, αυτοί οι νευρώνες της V2 περιοχής προβάλλουν στους νευρώνες της V4 περιοχής, και μετά στην κάτω κροταφική περιοχή. Ο διαχωρισμός της μεγαλοκυτταρικής και μικροκυτταρικής οδού συμβαίνει από τους γαγγλιακούς νευρώνες του αφμβληστροειδούς χιτώνα. Οι γαγγλιακοί νευρώνες που θα σχηματίσουν τη μεγαλοκυτταρική οδό έχουν μεγάλο υποδεκτικό πεδίο (*magni*), ενώ οι νευρώνες που θα σχηματίσουν τη μικροκυτταρική οδό έχουν μικρό υποδεκτικό πεδίο (*parvi*). Στη συνέχεια, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, οι γαγγλιακοί νευρώνες της μεγαλοκυτταρικής οδού συνάπτονται με νευρώνες στις μεγαλοκυτταρικές στοιβάδες του έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου, ενώ γαγγλιακοί νευρώνες της μικροκυτταρικής οδού συνάπτονται με νευρώνες στις μικροκυτταρικές στοιβάδες του έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου (Livingstone and Hubel, 1984a) (Livingstone and Hubel, 1984b).

Η λειτουργία αυτών των δύο διαφορετικών οδών είναι διακριτή. Οι γαγγλιακοί νευρώνες της μεγαλοκυτταρικής οδού έχουν μεγάλο οπτικό πεδίο, παροδική απόκριση στο συνεχή φωτισμό. Μεταφέρουν πληροφορία σχετικά με το σχήμα και μέγεθος των αντικειμένων που είναι στην εικόνα, καθώς επίσης και για την κίνηση των αντικειμένων. Αντίθετα οι γαγγλιακοί νευρώνες που εντέλει σχηματίζουν την μικροκυτταρική οδό, έχουν μικρό οπτικό πεδίο και ενεργοποιούνται καλύτερα με λεπτομέρειες που βρίσκονται στην εικόνα και έτσι μεταφέρουν πληροφορία κυρίως για την μορφή και το χρώμα των αντικειμένων της εικόνας. Η μεγαλοκυτταρική οδός σχηματίζει τη ραχιαία οδό καταλήγοντας στον πεμπτοταγή οπτικό φλοιό, και μεταφέρει πληροφορία για τα αδρά χαρακτηριστικά της εικόνας και για την κίνηση. Αντίστοιχα, η μικροκυτταρική οδός σχηματίζει την κοιλιακή οδό, η οποία μεταφέρει την πληροφορία από το V1 στο V4 και κατόπιν σε συνειρμικούς φλοιούς του κροταφικού λοβού, και μεταφέρει πληροφορίες σχετικά με τις λεπτομέρειες των σχημάτων και το χρώμα. Οπότε, όπως γίνεται αντιληπτό, η κάθε οπτική εικόνα χωρίζεται σε επιμέρους στοιχεία τα οποία κωδικοποιούνται και επεξεργάζονται από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Παρόλα αυτά, εμείς μπορούμε και βλέπουμε μια ενιαία εικόνα. Υπάρχει πολύ μεγάλη αλληλεπίδραση μεταξύ των οδών σε όλα της τα σημεία από τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και μετά. Δηλαδή κύτταρα της μιας οδού επικοινωνούν με κύτταρα της άλλης. Δεν είναι πλήρως κατανοητό πως γίνεται η επανασύνδεση όλων αυτών των χαρακτηριστικών για την αναπαράσταση ολόκληρης της εικόνας (Ungerleider and Haxby, 1994).



ΡΑΧΙΑΙΑ ΟΔΟΣ

- > Ανάλυση κίνησης
- > Χωρική όραση
- > Μικρή διακριτική ικανότητα
- > Δεν περιέχει πληροφορία χρώματος
- > Γρήγορη μετάδοση

ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΟΔΟΣ

- > Αναγνώριση αντικειμένων
- > Υψηλή διακριτική ικανότητα
- > Ευαίσθητο στο χρώμα
- > Αργή μετάδοση

Εικόνα 5.11 Παράλληλες οδοί επεξεργασίας του οπτικού σήματος

Βιβλιογραφία

- Hofer S, Karaus A, Frahm J (2010) Reconstruction and dissection of the entire human visual pathway using diffusion tensor MRI. *Front Neuroanat* 4:15.
- Hooks BM, Chen C (2006) Distinct roles for spontaneous and visual activity in remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron* 52:281–291.
- Hoon M, Okawa H, Santina Della L, Wong ROL (2014) Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res* 42:44–84.
- Livingstone MS, Hubel DH (1984a) Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience* 4:309–356.
- Livingstone MS, Hubel DH (1984b) Specificity of intrinsic connections in primate primary visual cortex. *Journal of Neuroscience* 4:2830–2835.
- Ungerleider LG, Haxby JV (1994) 'What' and "where" in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology* 4:157–165.

Κεφάλαιο 6 - Το σωματοαισθητικό σύστημα

Σύνοψη

Σχετικά με το σωματοαισθητικό σύστημα, θα παρουσιαστούν οι διαφορετικοί υποδοχείς που υπάρχουν στην περιφέρεια και θα συζητηθεί το μοριακό υπόβαθρό τους καθώς και τα διαφορετικά είδη αισθήσεων που κωδικοποιούν (ιδιοδεκτικότητα, αφή, πίεση, θερμοκρασία, πόνος). Κατόπιν, θα αναλυθούν οι διαφορετικές οδοί που ακολουθούν τα διαφορετικά είδη αισθήσεων (π.χ. οδός ραχιαίας δέσμης-έσω λημνίσκου ή οδός προσθιοπλάγιας δέσμης-έσω λημνίσκου). Θα παρουσιαστεί η δομή του μεσοκοιλιακού πυρήνα του θαλάμου και με μεγάλη λεπτομέρεια η δομή του πρωτοταγούς σωματοαισθητικού φλοιού. Θα παρουσιαστεί η έννοια του δερματομίου και της σωματοτοπικής οργάνωσης. Τέλος, θα αναφερθούν οι ανώτερες περιοχές του εγκεφάλου με τις οποίες επικοινωνεί ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός, όπως ο δευτεροταγής σωματοαισθητικός φλοιός και ο οπίσθιος βρεγματικός φλοιός. Θα συζητηθεί επίσης και η ιδέα των νευρώνων που κωδικοποιούν πολλαπλά αισθητικά ερεθίσματα.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση του κεφαλαίου, χρειάζονται βασικές γνώσεις νευροανατομίας και κυτταρικής/μοριακής βιολογίας. Επιπλέον, θα πρέπει να έχουν γίνει κατανοητές οι έννοιες που παρουσιάστηκαν στα κεφάλαια 1, 2, 3 και 4.

6.1 Εισαγωγή

Το σωματοαισθητικό σύστημα είναι το σύστημα που μεταφέρει και κωδικοποιεί ερεθίσματα αφής, πίεσης, δόνησης, ιδιοδεκτικότητας, θερμοκρασίας και πόνου. Το αισθητικό όργανο για αυτό το σύστημα είναι κυρίως το δέρμα, πάνω στο οποίο υπάρχουν οι αισθητικοί υποδοχείς. Ένα ερέθισμα που ενεργοποιεί τους υποδοχείς θα μεταφερθεί μέσω του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα στο νωτιαίο μυελό, στον προμήκη μυελό στο θάλαμο και, εν συνεχεία, στον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό.

6.2 Αισθητικοί Υποδοχείς

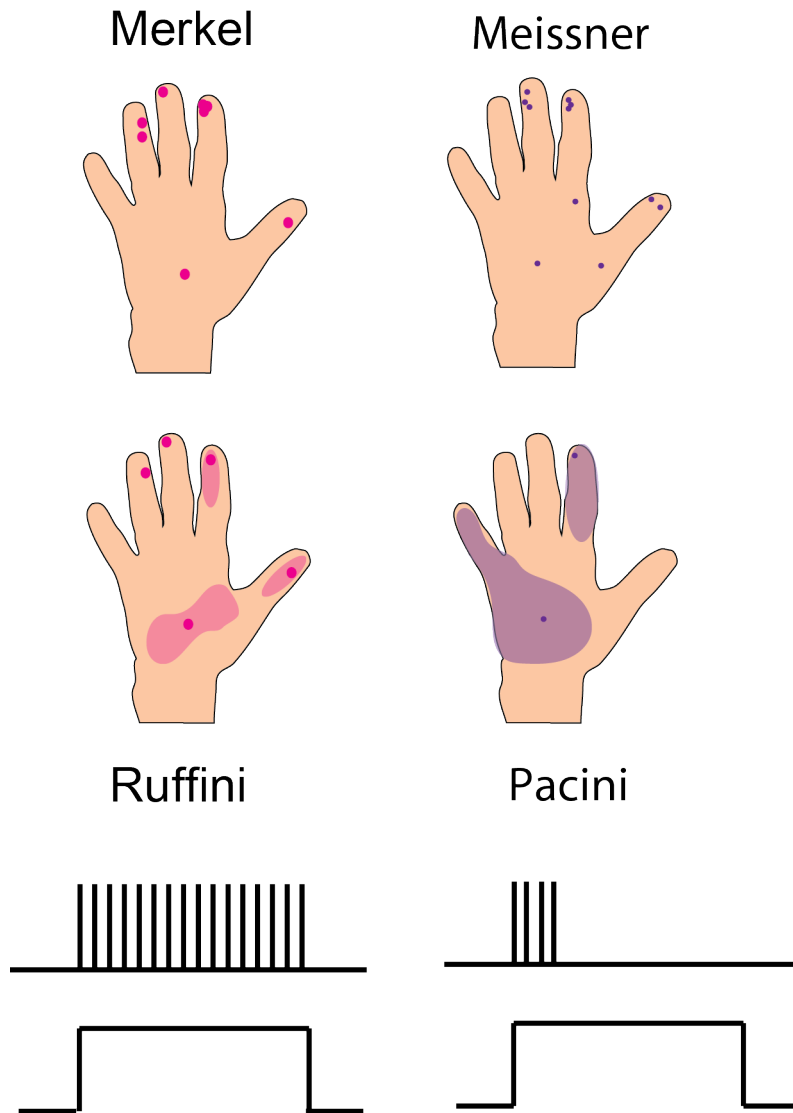
Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 4, οι υποδοχείς του σωματοαισθητικού συστήματος κατατάσσονται σε κατηγορίες σε μηχανοϋποδοχείς που κωδικοποιούν ερεθίσματα πίεσης ή αφής, θερμοϋποδοχείς που κωδικοποιούν αλλαγές θερμοκρασίας, αλγοϋποδοχείς που ενεργοποιούνται από κακώσεις στην επιφάνεια του δέρματος και προκαλούν την αίσθηση του πόνου.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των υποδοχέων του σωματοαισθητικού συστήματος

Αίσθηση	Υποδοχέας	Προσαρμογή	Υποδεκτικό πεδίο
Αφή	Meissner	Αργή	Μικρότερο
Αφή	Merkel	Γρήγορη	Λίγο μεγαλύτερο
Πίεση	Pacini	Αργή	Μεγάλο
Πίεση	Rufini	Γρήγορη	Μεγάλο
Ιδιοδεκτικότητα	Τεντόνιο όργανο Golgi	Αργή	
Ιδιοδεκτικότητα	Μυϊκή άτρακτος	Αργή	

Οι υποδοχείς μπορούν να διακριθούν σε υποδοχείς ταχείας προσαρμογής, ή βραδείας προσαρμογής. Ένας υποδοχέας ταχείας προσαρμογής ανταποκρίνεται μόνο στην αρχή ενός παρατεταμένου ερεθίσματος (Εικόνα 6.1). Αντίθετα ένας υποδοχέας που προσαρμόζεται αργά, ανταποκρίνεται καθ' όλη τη διάρκεια ενός

παρατεταμένου ερεθίσματος. Με αυτό το χαρακτηριστικό, ένας υποδοχέας βραδείας προσαρμογής μπορεί να μεταδίδει πληροφορία για τη διάρκεια ενός ερεθίσματος. Η ένταση του ερεθίσματος κωδικοποιείται από τη συχνότητα εκπόλωσης του υποδοχέα. Όσο πιο έντονο είναι ένα ερέθισμα, τόσο πιο πολλά δυναμικά ενεργείας ή δυναμικά ενεργοποίησης του υποδοχέα παράγει, σε συγκεκριμένο χρόνο, δηλαδή αυξάνει η συχνότητα πυροδότησης.



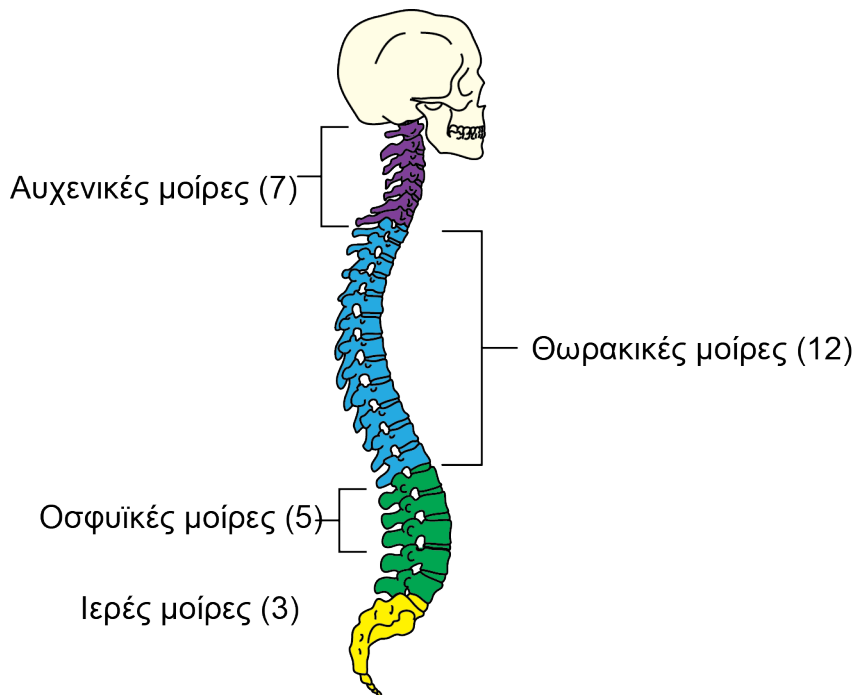
Εικόνα 6.1 Τα υποδεκτικά πεδία και το πρότυπο πυροδότησης των μηχανοϋποδοχέων

Υποδεκτικό πεδίο στο σωματοαισθητικό σύστημα ονομάζεται η περιοχή του δέρματος η οποία ενεργοποιεί ένα συγκεκριμένο νευρώνα, είτε αυτός είναι πρωτοταγής νευρώνας, είτε είναι νευρώνας του πρωτοταγούς αισθητικού φλοιού. Οπότε το υποδεκτικό πεδίο αναφέρεται στο πεδίο ή στο σημείο του δέρματος που ενεργοποιεί ένα συγκεκριμένο νευρώνα. Οι διαφορετικοί τύποι υποδοχέων του συστήματος της αφής που αναφέρθηκαν πριν έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά υποδεκτικών πεδίων. Οι υποδοχείς Meissner έχουν τα μικρότερα υποδεκτικά πεδία. Οι υποδοχείς Merkel έχουν και αυτοί μικρά υποδεκτικά πεδία, αλλά λίγο μεγαλύτερα από αυτά των Meissner. Οι δυο παραπάνω υποδοχείς βρίσκονται επιφανειακά στο δέρμα. Οι υποδοχείς Ruffini και Pacini που βρίσκονται στον υποδόριο ιστό έχουν μεγαλύτερα υποδεκτικά πεδία (Εικόνα 6.1). Η ικανότητα διαχωρισμού δύο σημείων εξαρτάται από το μέγεθος του υποδεκτικού πεδίου των πρωτοταγών νευρώνων της αντίστοιχης περιοχής του δέρματος. Αν πάρουμε δύο καρφίτσες και τις ακουμπήσουμε ταυτόχρονα πάνω στο δέρμα και ξεκινήσουμε από μια μεγάλη απόσταση και σιγά-σιγά μειώνουμε την απόσταση, τη στιγμή που οι δύο καρφίτσες αντιλαμβάνονται από τον παρατηρητή ως μία,

έχουνε μπει οι δυο καρφίτσες στο ίδιο υποδεκτικό πεδίο. Το μέγεθος των υποδεκτικών πεδίων δεν είναι το ίδιο σε όλη των επιφάνεια του δέρματος. Για παράδειγμα, τα υποδεκτικά πεδία στα δάχτυλα των χεριών είναι πολύ μικρά και επιτρέπει το διαχωρισμό δύο σημείων σε πολύ μικρή απόσταση. Αντίθετα, το υποδεκτικό πεδίο στον κορμό είναι πολύ μεγάλο. Αν τοποθετήσουμε 2 καρφίτσες σε αρκετά μεγάλη απόσταση στον κορμό θα τις αισθανόμαστε ως μία.

6.3 Νωτιαίος μυελός

Ο νωτιαίος μυελός είναι το τμήμα του νευρικού συστήματος που βρίσκεται εσωτερικά της σπονδυλικής στήλης. Χωρίζεται σε μοίρες, που αντιστοιχούν στους σπονδύλους (Εικόνα 6.2). Υπάρχουν 8 αυχενικές μοίρες, 12 θωρακικές μοίρες, 5 οσφυϊκές μοίρες και 5 ιερές μοίρες του νωτιαίου μυελού.



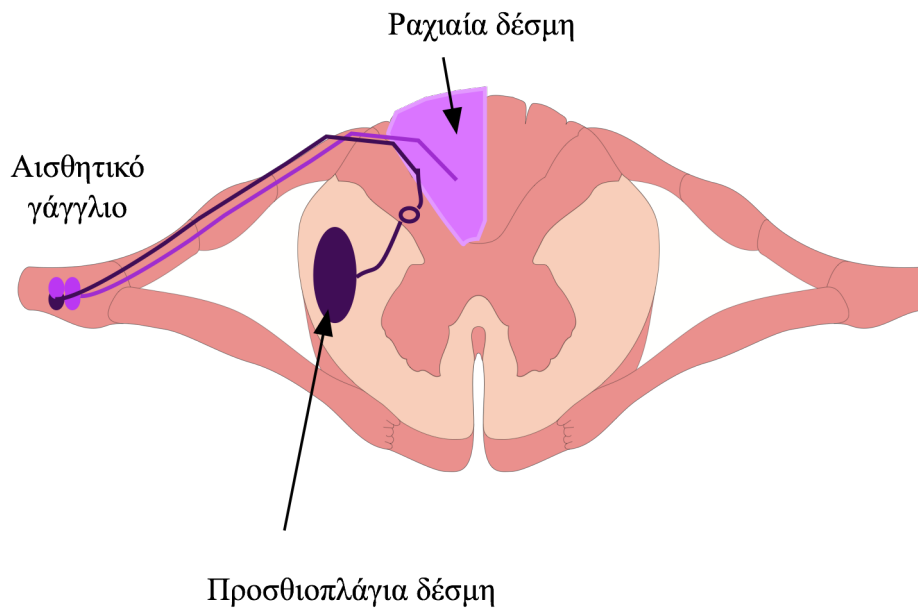
Εικόνα 6.2 Οι μοίρες του νωτιαίου μυελού

Τα κυτταρικά σώματα των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων βρίσκονται στα αισθητικά γάγγλια τα οποία είναι παράπλευρα του νωτιαίου μυελού (Εικόνα 6.3). Αισθητικές ίνες από κάθε περιοχή του δέρματος έχουν το κυτταρικό τους σώμα σε συγκεκριμένη μοίρα του νωτιαίου μυελού. Αυτή η συγκεκριμένη σωματοτοπική διάταξη ονομάζεται δερματοτόμιο. Για παράδειγμα, βάσει του δερματομίου φαίνεται ότι το κυτταρικό σώμα ενός πρωτοταγή αισθητικού νευρώνα που μεταφέρει πληροφορία από αυτό τη φτέρνα του ποδιού θα βρίσκεται στην οσφυϊκή μοίρα 4. Ένας νευρώνας που μεταφέρει πληροφορία από αυτό το μέρος του χεριού, θα βρίσκεται στην αυχενική μοίρα 4.

Ανάλογα με το είδος της πληροφορίας που μεταφέρει κάθε αισθητικός νευρώνας ακολουθεί διακριτή διαδρομή κατά μήκος του νωτιαίου μυελού. Θα παρουσιαστούν 2 βασικές οδοί μεταφοράς αισθητικών πληροφοριών: α) Η ραχιαία οδός, μέσω της οποίας μεταφέρονται πληροφορίες της αφής, της πίεσης και της ιδιοδεκτικότητας, και β) Η προσθιοπλάγια οδός, μέσω της οποίας μεταφέρονται πληροφορίες της θερμοκρασίας και του πόνου.

Οι άξονες των πρωτοταγών νευρώνων που ανήκουν στη ραχιαία οδό εκφύονται από το αισθητικό γάγγλιο και εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό ραχιαία, και συγκεκριμένα στο τμήμα του νωτιαίου μυελού που ονομάζεται ραχιαία δέσμη (Εικόνα 6.3). Η ραχιαία δέσμη περιλαμβάνει όλους τους νευράξονες των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων που μεταφέρουν πληροφορία αφής και πίεσης. Οι νευράξονες που βρίσκονται στη ραχιαία δέσμη θα διανύσουν όλο το μήκος όλου του νωτιαίου μυελού και θα δημιουργήσουν σύναψη στον προμήκη με έναν δευτεροταγή νευρώνα. Το σώμα του δευτεροταγούς νευρώνα βρίσκεται στον προμήκη μυελό και ο άξονας του μεταφέρει την πληροφορία μέσω του έσω λημνίσκου στο θάλαμο, και συγκεκριμένα στον μεσοκοιλιακό πυρήνα του θαλάμου. Ο άξονας του δευτεροταγούς νευρώνα θα 'χιαστεί', δηλαδή θα περάσει τη μέση γραμμή του εγκεφάλου και θα δημιουργήσει σύναψη με τον ετερόπλευρο

θάλαμο. Στο θάλαμο βρίσκεται το κυτταρικό σώμα του τριτοταγούς νευρώνα, του οποίου ο άξονας θα μεταφέρει την πληροφορία στον πρωτοταγή αισθητικό φλοιό.



Εικόνα 6.3 Η θέση των αισθητικών γαγγλίων, της ραχιαίας δέσμης και της προσθιοπλάγιας δέσμης στο νωτιαίο μυελό

Οι πληροφορίες των ερεθισμάτων θερμοκρασίας και πόνου μεταφέρονται μέσω της προσθιοπλάγιας δέσμης. Σε αυτό το σύστημα, ο άξονας του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα εισέρχεται στο νωτιαίο μυελό ραχιαία, πρώτα στη λευκή ουσία και κατόπιν στη φαιά ουσία, όπου και δημιουργεί σύναψη με το δευτεροταγή νευρώνα, του οποίου το κυτταρικό σώμα βρίσκεται στο νωτιαίο μυελό. Ο άξονας του δευτεροταγούς νευρώνα θα 'χιαστεί, δηλαδή θα περάσει στον ετερόπλευρο νωτιαίο μυελό, θα εισέλθει στη λευκή ουσία και συγκεκριμένα στην προσθιοπλάγια δέσμη και θα διασχίσει όλο το μήκος του νωτιαίου μυελού και θα συνεχίσει ως μέρος της έσω κάψας, ώσπου να φτάσει στο θάλαμο και δημιουργήσει σύναψη με τον τριτοταγή νευρώνα. Οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ της ραχιαίας και προσθιοπλάγιας οδού φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 6.2: Ανατομική σύγκριση της οδού ραχιαίας δέσμης και της οδού προσθιοπλάγιας δέσμης

Χαρακτηριστικό	Οδός ραχιαίας δέσμης	Οδός προσθιοπλάγιας δέσμης
Είδος ερεθίσματος/αίσθησης	Αφή, πίεση	Πόνος, θερμοκρασία
Σώμα πρωτοταγούς νευρώνα	Αισθητικό γάγγλιο	Αισθητικό γάγγλιο
Θέση του άξονα του πρωτοταγούς νευρώνα	Ραχιαία δέσμη	Εσωτερικά του νωτιαίου μυελού στο ίδιο επίπεδο με το γάγγλιο του πρωτοταγούς αισθητικού νευρώνα
Σώμα δευτεροταγούς νευρώνα	Προμήκης μυελός	Νωτιαίος μυελός
Θέση του άξονα του δευτεροταγούς νευρώνα	Έσω λημνίσκος	Προσθιοπλάγια δέσμη και έσω λημνίσκος
Θέση χιάσματος	Προμήκης μυελός	Νωτιαίος μυελός

6.4 Πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 4, ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός βρίσκεται στο βρεγματικό λοβό, και συγκεκριμένα στη μετακεντρική έλικα. Η μετακεντρική έλικα χωρίζεται σε 4 περιοχές,

την περιοχή 3α, την περιοχή 3β, την περιοχή 1 και την περιοχή 2. Επίσης, ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός έχει σωματοτοπική οργάνωση, δηλαδή κάθε τμήμα του κωδικοποιεί πληροφορία από συγκεκριμένη περιοχή του σώματος. Διαφορετικές περιοχές του σώματος καταλαμβάνουν διαφορετική έκταση στον σωματοαισθητικό φλοιό. Για παράδειγμα, η περιοχή των δαχτύλων του χεριού, η οποία έχει την ικανότητα μεγάλης διακριτικής ικανότητας στην αφή, αντικατοπτρίζεται σε μεγάλη έκταση του σωματοαισθητικού φλοιού, ενώ αντίστοιχα η περιοχή της πλάτης σε πολύ μικρότερη. Το πρόσωπο και η γλώσσα είναι επίσης περιοχές του σώματος με μεγάλη έκταση αναπαράστασης στο σωματοαισθητικό φλοιό. Στα τρωτικά, η περιοχή των μυστακίων αναπαριστάται σε μεγάλη έκταση καθώς αυτά χρησιμοποιεί για την εξερεύνηση χώρου, αντικειμένων, κλπ. Στα τρωτικά, τα μουστάκια παίζουν το ρόλο των δαχτύλων του χεριού για τον άνθρωπο. Τέλος, κάθε μια από τις 4 παραπάνω περιοχές περιλαμβάνει μια επανάληψη της σωματοτοπικής οργάνωσης. Όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 4, ο εγκεφαλικό φλοιός αποτελείται από έξι στιβάδες. Στην πρώτη στιβάδα δεν υπάρχουν κύτταρα, υπάρχουν μόνο δενδρίτες και άξονες, στην δεύτερη στιβάδα υπάρχουν κοκκώδη κύτταρα, στην τρίτη στιβάδα υπάρχουν πυραμιδικοί νευρώνες, στην τέταρτη πάλι κοκκώδη κύτταρα, τα οποία δημιουργούν συνάψεις με νευρώνες που προέρχονται από το θάλαμο. Η στιβάδα 5 περιλαμβάνει πυραμιδικούς νευρώνες οι οποίοι προβάλλουν σε περιοχές εκτός του φλοιού, όπως για παράδειγμα τον προμήκη μυελό, το ραβδωτό ή τη γέφυρα. Τέλος, η 6^η στιβάδα περιλαμβάνει ποικιλόμορφα κύτταρα τα οποία προβάλλουν στο θάλαμο. Ο σωματοαισθητικός φλοιός, ως πρωτοταγής αισθητικός φλοιός δέχεται μεγάλη πληροφορία από το θάλαμο, δηλαδή μεγάλο αριθμό αξόνων, κι έτσι έχει μια αναπτυγμένη στιβάδα 4. Στους νευρώνες της στιβάδας 4 του πρωτοταγούς σωματοαισθητικού φλοιού δημιουργείται ένας σωματοτοπικός χάρτης, ανάλογα με την περιοχή του σώματος η οποία προβάλλει από το θάλαμο, ο οποίος αναφέρθηκε πιο πάνω.

Σε κάθε μια από τις τέσσερις διαφορετικές περιοχές του πρωτοταγούς σωματοαισθητικού φλοιού που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Ερεθίσματα αφής και πίεσης από την ενεργοποίηση μηχανοϋποδοχέων καταλήγουν στο πεδίο 3β. Ερεθίσματα από τους μυς και τις αρθρώσεις από την ενεργοποίηση των υποδοχέων ιδιοδεκτικότητας, τεντόνιο όργανο Golgi και μυϊκή άτρακτος, καταλήγουν στη στοιβάδα 4 του πεδίου 3α. Το πεδίο 3α και β είναι ο αμιγώς πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός. Τα πεδία 1 και 2 επεξεργάζονται και ολοκληρώνουν συνδυασμό πληροφοριών που λαμβάνουν από τα υπόλοιπα πεδία. Στο πεδίο 1, οι νευρώνες δέχονται πληροφορία από τους νευρώνες των πεδίων 3α και 3β. Το πεδίο 2 δέχεται πληροφορία τόσο από το πεδίο 3 όσο και από το πεδίο 1. Η μεταφορά της πληροφορίας από το πεδίο 3α, 3β προς τα πεδία 1 και 2 γίνεται μέσω της στοιβάδας 2, καθώς τα κύτταρα αυτής της στοιβάδας μεταφέρουν πληροφορίες μεταξύ των διαφορετικών περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού. Τα υποδεκτικά πεδία σε αυτές τις 4 υπο-περιοχές διαφοροποιούνται. Συγκεκριμένα, τα υποδεκτικά πεδία στις περιοχές 3α και 3β είναι πολύ μικρότερα σε σχέση με τα υποδεκτικά πεδία των περιοχών 1 και 2.

Το πεδίο 2 δέχεται αρκετά σύνθετη πληροφορία τόσο από το δέρμα, τα άκρα αλλά και από την πρώτη ολοκλήρωσή τους στο πεδίο 1. Επομένως, είναι αναμενόμενο να συμμετέχει και σε μια αρκετά πολύπλοκη διαδικασία. Έχει βρεθεί ότι ο ρόλος του πεδίου 2 είναι στον συντονισμό των κινήσεων, με στόχο την αντίληψη του σχήματος του εσωτερικού ενός ποτηριού για παράδειγμα. Όταν ένας πίθηκος θέλει να βάλει χέρι του μέσα σε ένα χωνί, τα δάχτυλα στέλνουν απτική και ιδιοδεκτική πληροφορία για τις πλευρές του χωνιού ώστε να συντονιστούν οι κινήσεις των δαχτύλων που θα βοηθήσουν στην αντίληψη του σχήματος του χωνιού. Ένας πίθηκος με κάκωση στο πεδίο 2 δεν μπορεί να συντονίσει σωστά τις κινήσεις ώστε να αντιληφθεί τις ιδιότητες του χωνιού.

6.5 Σχηματισμός υποδεκτικών πεδίων στο πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό

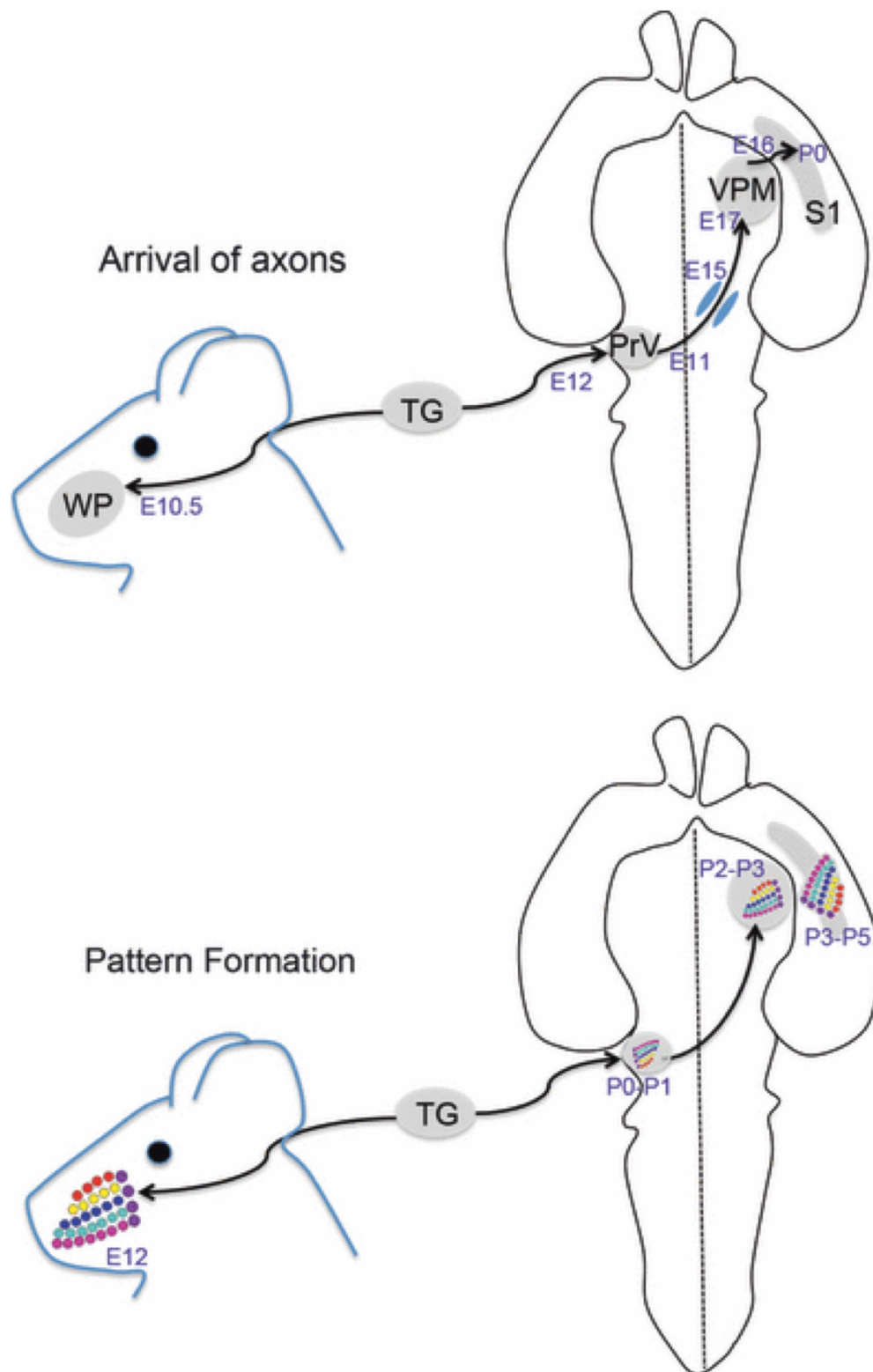
Πώς μπορεί ένας νευρώνας στον φλοιό, ο οποίος αποτελεί ουσιαστικά τον τέταρτο σταθμό μετά το ερέθισμα στο δέρμα (πρωτοταγής αισθητικός νευρώνας/προμήκης ή νωτιαίος μυελός, και θάλαμος) να διακρίνει τη θέση εισόδου του ερεθίσματος στο δέρμα; Ο μηχανισμός ο οποίος επιτρέπει τη δημιουργία των υποδεκτικών πεδίων και σε ανώτερες περιοχές είναι αυτός της έξω αναστολής. Με αυτό το μηχανισμό ενισχύεται η μεταφορά του σήματος ενός συγκεκριμένου σωματοαισθητικού νευρώνα προς την αντίστοιχη περιοχή ενώ αναστάλεται το σήμα από τα παραπλήσια υποδεκτικά πεδία. Όπως έχει αναφερθεί, ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός νευρώνας μεταφέρει το σήμα στο δευτεροταγή και αυτός στον τριτοταγή. Ο δευτεροταγής σωματοαισθητικός νευρώνας στο νωτιαίο ή στον προμήκη μυελό δεν δέχεται σήματα από μόνο έναν σωματοαισθητικό νευρώνα αλλά πολλούς με διαφορετικά πεδία ο καθένας. Το ίδιο ισχύει και για τον τριτοταγή νευρώνα, ο οποίος δέχεται σήματα από πολλούς δευτεροταγείς νευρώνες. Με το μηχανισμό της

έξω αναστολής επιλέγεται η ενίσχυση του σήματος ενός από τα υποδεκτικά πεδία και η αναστολή από τα υπόλοιπα. Με αυτό τον τρόπο, ο τριτοταγής νευρώνας στο θάλαμο αλλά και οι νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού διατηρούν τη διακριτή απόκρισή τους σε ένα συγκεκριμένο υποδεκτικό πεδίο.

6.6 Βαρελοειδής φλοιός στα τρωκτικά

Στα τρωκτικά, αλλά και σε κάποια θηλαστικά όπως οι γάτες, η έννοια της αντίληψης των αντικειμένων δεν γίνεται από τα δάχτυλα των χεριών, αλλά με τα μουστάκια που βρίσκονται στο πρόσωπό τους. Όπως ένας άνθρωπος μπορεί να αντιληφθεί το σχήμα και το μέγεθος ενός αντικειμένου ψηλαφώντας το με τα δάχτυλα, έτσι και τα τρωκτικά, όπως ένας αρουραίος, αντιλαμβάνονται τις ιδιότητες ενός αντικειμένου με τα μουστάκια. Ο αριθμός και η θέση των μουστακίων είναι συγκεκριμένος και προδιαγεγραμμένος σε κάθε είδος. Όπως υπάρχουν συγκεκριμένα υποδεκτικά πεδία στο σωματοαισθητικό φλοιό για τα διαφορετικά δάχτυλα, έτσι υπάρχουν και υποδεκτικά πεδία για το κάθε μουστάκι (Εικόνα 6.4).

Οι σειρές των μουστακίων των τρωκτικών αντιπροσωπεύονται στον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό του εγκεφάλου από νευρώνες της στιβάδας IV και θαλαμο-φλοιϊκές νευρικές απολήξεις. Οι νευρώνες



Εικόνα 6.4 Απεικόνιση της αναπαράστασης των μουστακίων στο θάλαμο και στο φλοιό των αρουραίων (προσαρμόστηκε από (Erzurumlu and Gaspar, 2012) Erzurumlu and Gaspar, 2012) (χρήση άδειας <https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=cd6ae80d-89fa-4ccf-b5f3-b0b200fa0930>)[TG:

trigeminal ganglion – τρίδυμο νεύρο, E: εμβρυϊκή μέρα, P: μεταγεννητική ηλικία, WP: whisker pairing – ζεύγη μουστακίων, VPM: ventral posteromedial nucleus – κοιλιακός μεσο-οπίσθιος πυρήνας του θαλάμου, SI: πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός]

στιβάδας IV εντοπίζονται οργανωμένοι σε ομάδες, οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως «βαρέλια» ('barrels') και είναι διατεταγμένοι σε πλήρη αντιστοιχία με τη θέση των μουστακίων γύρω από τη μύτη του ζώου. Τα βαρέλια αυτά πλαισιώνονται από πλήθος νευραξονικών απολήξεων νεύρων του θαλάμου, και μάλιστα ότι κάθε βαρέλι αντιστοιχεί και λαμβάνει σήματα από ένα μόνο μουστάκι, οι οποίες αναπτύσσονται σε πέντε καμπυλόγραμμες συστοιχίες (σειρά A-E), ενώ η χωροτακτική διάταξη τους αντικατοπτρίζεται με ακρίβεια στη διάταξη των παραγναθίδων και των ρινικών τριχιδίων. Αντίστοιχη σωματοτοπική οργάνωση υπάρχει και στο θάλαμο. Εκεί, η κάθε περιοχή του θαλάμου που δέχεται πληροφορία από κάθε μουστάκι ονομάζεται «βαρελοειδής» ('barreloids').

6.7 Επίδραση της νευρωνικής δραστηριότητας στα υποδεκτικά πεδία

Η οργάνωση και διαμόρφωση του νευρικού δικτύου των μουστακίων διαμορφώνεται μέσω διαδοχικών σταδίων ανταλλαγής μηνυμάτων από την περιφέρεια προς το εγκεφαλικό στέλεχος και μετά τον θάλαμο κατά την διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την γέννηση στους μύες και στις μέρες 19-20 στα έμβρυα των επίμυων. Για την επιτυχημένη διάταξη των υποδεκτικών πεδίων γίνεται χρήση τόσο του γενετικού προγράμματος που υπάρχει στους νευρώνες όσο και στα ερεθίσματα που έρχονται από το περιβάλλον και επηρεάζουν τη δραστηριότητα των νευρώνων (Erzurumlu and Gaspar, 2012).

Η απουσία ενός μουστακιού, όταν αυτό έχει κοπεί μετά τη γέννηση, προκαλεί μείωση του βαρελιού που αντιστοιχεί στο κομμένο μουστάκι και επέκταση των υπόλοιπων βαρελιών. Η απουσία του μουστακιού έχει ως αποτέλεσμα τη μη ενεργοποίηση των αντίστοιχων πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων και, εν συνεχεία, των υπολοίπων νευρώνων (εγκεφαλικό στέλεχος και θάλαμος). Αυτό, εν τέλει, οδηγεί στη μειωμένη αναπαράσταση της δραστηριότητας του μουστακιού στο σωματοαισθητικό φλοιό και την 'κατάληψη' αυτού του χώρου από την αναπαράσταση των παραπλήσιων μουστακίων (Εικόνα 6.4).

Η δραστηριότητα σε ολόκληρο το νευρωνικό κύκλωμα (πρωτοταγής σωματοαισθητικός νευρώνας, δευτεροταγής στον προμήκη μυελό και τριτοταγής στο θάλαμο) είναι απαραίτητη για τη δημιουργία των 'βαρελιών' στον εγκεφαλικό φλοιό. Για παράδειγμα, η φαρμακευτική παρεμπόδιση των δυναμικών ενεργείας ή η αναστολή της συναπτικής διαβίβασης επηρεάζει σημαντικά την ευαισθησία των μουστακίων, την οργάνωση και λειτουργικότητα των δομικών στοιχείων του φλοιού και την μορφολογική ακεραιότητα των βαρελιών (Aronoff and Petersen, 2008).

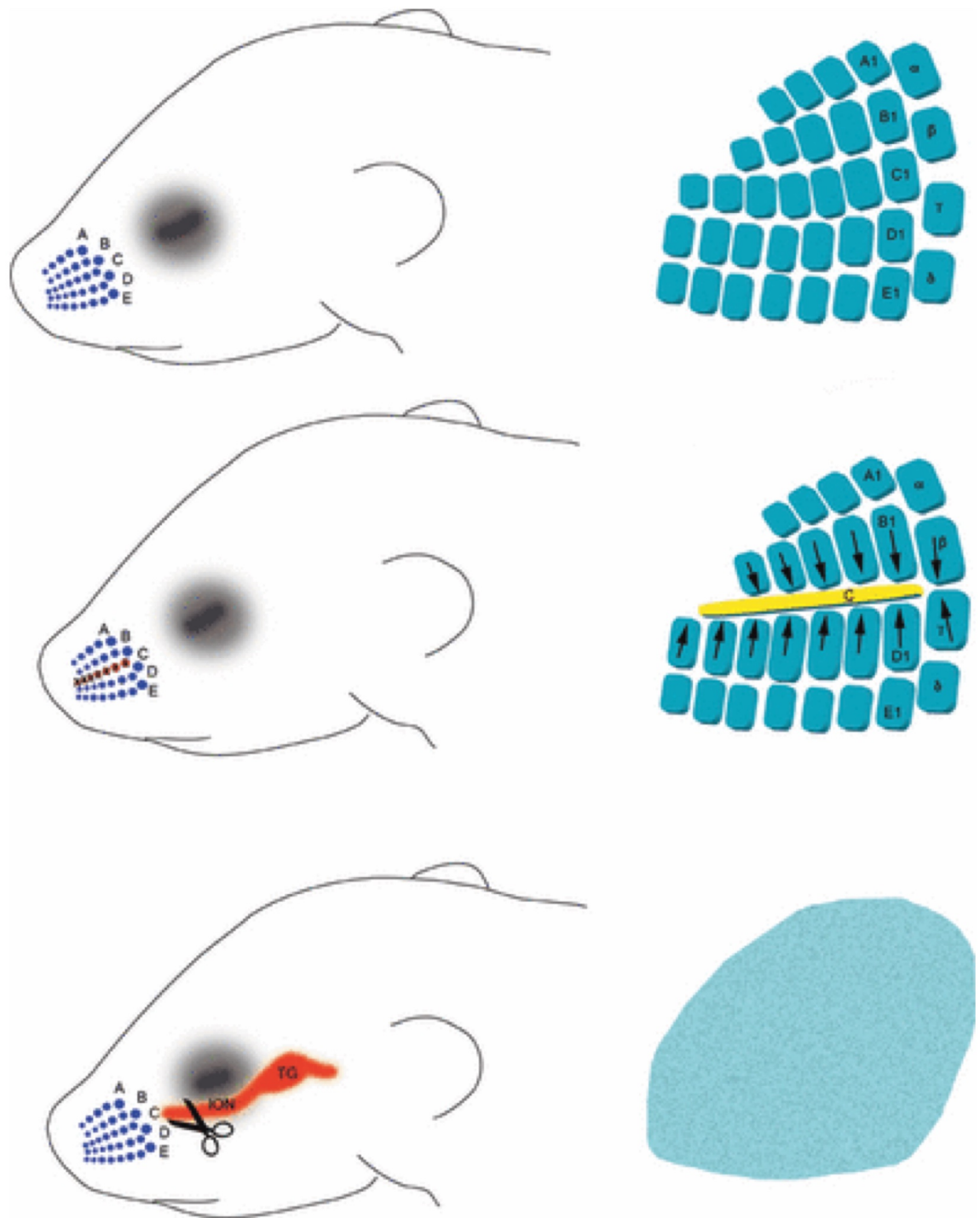
Οι βαρελοειδείς αυτές δομές θεωρούνται κυτταροαρχιτεκτονικά ισοδύναμα της δομής του φλοιού γενικότερα, δηλαδή κάθε 'βαρέλι' αποτελεί μια κολώνα του εγκεφαλικού φλοιού, και αντιπροσωπεύει την αισθητική δραστηριότητα σε κάθε ένα μουστάκι ξεχωριστά. Η πυκνότητα των νευρώνων που βρίσκονται εντός ενός 'βαρελιού' είναι σημαντικά ψηλότερη από την πυκνότητα των κυττάρων στα μεσοδιαστήματα των βαρελοειδών δομών. Επίσης, η κυτταρική πυκνότητα φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των βαρελοειδών δομών και συγκεκριμένα να αυξάνεται περίπου κατά 2,5 φορές στα βαρέλια που αντιστοιχούν στις μουστάκια που βρίσκονται προς την κοιλιακή χώρα (σειρά E) σε σχέση με αυτές που βρίσκονται προς τη ράχη (σειρά A) (Meyer et al., 2013). Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν την αποκλειστική σχέση της κάθε μίας παραγναθίδας με κάθε βαρέλι και έρχονται σε αντίθεση με προηγούμενες θεωρίες περί ομοιογένειας των σωματοαισθητικών βαρελιών του φλοιού.

Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν βρεθεί και στον άνθρωπο, όσον αφορά τη χρήση των δαχτύλων του χεριού και την αντίστοιχη περιοχή του σωματοαισθητικού φλοιού. Αυξημένη αισθητική δραστηριότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μεγέθυνση της αντιπροσωπευσης του συγκεκριμένου μέρους στον πρωτοταγή αισθητικό φλοιό. Συνεχής ερεθισμός στην άκρη του δείκτη, για παράδειγμα, έχει ως αποτέλεσμα την μεγέθυνση του υποδεκτικού πεδίου που αντιπροσωπεύει το δείκτη. Σε περιπτώσεις συνδακτυλίας, στην οποία υπάρχει φυσική ένωση δύο δαχτύλων και άρα περιορίζεται η αισθητική πληροφορία που δέχονται αυτά τα δάχτυλα στην περιοχή της ένωσης, υπάρχει το αντίθετο αποτέλεσμα στο σωματοτοπικό χάρτη. Συγκεκριμένα, δημιουργείται μια περιοχή στο σωματοαισθητικό φλοιό που φαίνεται να αντιπροσωπεύει και τα δύο δάχτυλα στο σημείο της ένωσης. Επίσης, συνολικά τα υποδεκτικά πεδία των δύο δαχτύλων ενώνονται στο σωματοαισθητικό φλοιό και απεικονίζονται σαν να αντιπροσωπεύουν ένα δάχτυλο. Σε περίπτωση έγκαιρης χειρουργικής επέμβασης για το διαχωρισμό των δύο δαχτύλων, ο σωματοτοπικός χάρτης μετατρέπεται και ο διαχωρισμός των υποδεκτικών πεδίων στο χάρτη αλλάζει ώστε να αντιπροσωπεύει ξεχωριστά τα 2 δάχτυλα.

Αυτές οι δομικές αλλαγές τόσο στα τρωκτικά όσο και στον άνθρωπο δείχνουν την ικανότητα του νευρικού συστήματος να αλλάζει τη λειτουργία του ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχεται από το περιβάλλον. Αυτή η πλαστικότητα δίνει ελπίδες ανάπτυξης μεθόδων θεραπευτικής παρέμβασης σε παθολογικές καταστάσεις του νευρικού συστήματος, κάτι που για χρόνια θεωρούνταν αδύνατο.

Όπως αναφέρεται στην αρχή, το σωματοαισθητικό σύστημα εκτός από την αίσθηση της αφής και πίεσης μεταφέρει πληροφορίες σχετικά με την αίσθηση του πόνου και της θερμοκρασίας. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι γνωστό μέχρι στιγμής σε ποιο τμήμα του εγκεφαλικού φλοιού και με πιο μηχανισμό αντιπροσωπεύεται η αίσθηση του πόνου. Παρόλ' αυτά, φαίνεται ότι υπάρχει κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ του συστήματος της αφής και του συστήματος του πόνου. Αυτό φαίνεται στις περιπτώσεις ακρωτηριασμού ενός άκρου. Σε αυτή την περίπτωση, πολλές φορές αναπτύσσεται μια κατάσταση πόνου-φαντάσματος. Σε αυτή την κατάσταση, αναπτύσσεται η αίσθηση του πόνου σε μέρος του άκρου που δεν υπάρχει πλέον με την αφή σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος.

Όταν ακρωτηριάζεται ένα μέλος του σώματος, χάνονται και οι τελικές απολήξεις των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων που κωδικοποιούν τον πόνο. Παρόλ' αυτά, τα κυτταρικά σώματα των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων και οι άξονές τους στο νωτιαίο μυελό παραμένουν. Μετά τον ακρωτηριασμό και την απώλεια της αισθητικής εισόδου, ο πρωταταγής αισθητικός νευρώνας πυροδοτεί αυθόρμητα και άτακτα, και αυτή η πυροδότηση προκαλεί αναδιοργάνωση των συνδέσεων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση της νευρικής οδού που μετέφερε την αίσθηση του πόνου από το ακρωτηριασμένο μέλος από ένα απτικό ερέθισμα σε κάποιο άλλο μέρος του σώματος.



Εικόνα 6.5 Επίδραση της απώλειας μουστακίων στη δομή του βαρρελοειδούς φλοιού (Erzurumlu and Gaspar, 2012) (χρήση άδειας <https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=cd6ae80d-89fa-4ccf-b5f3-b0b200fa0930>)

6.8 Επεξεργασία της σωματοαισθητικής πληροφορίας σε ανώτερες φλοιϊκές περιοχές

Η πληροφορία των ερεθισμάτων αφής και πίεσης επεξεργάζονται αρχικά στον πρωτοταγή αισθητικό φλοιό, όπου ήδη γίνεται μια ολοκλήρωση διαφορετικών απτικών/ιδιοδεκτικών πληροφοριών στο πεδίο 1 και 2, για παράδειγμα. Στη συνέχεια, η επεξεργασία των σημάτων συνεχίζεται στο δευτεροταγή σωματοαισθητικό φλοιό, και κατόπιν στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό. Στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό γίνεται ολοκλήρωση και επεξεργασία τόσο σωματοαισθητικών ερεθισμάτων όσο και οπτικών ερεθισμάτων. Οι νευρώνες σε αυτή την περιοχή που επεξεργάζονται ερεθίσματα πολλών αισθήσεων συμμετέχουν στην αντίληψη του περιβάλλοντος. Κακώσεις στον δεξί οπίσθιο βρεγματικό φλοιό προκαλούν προβλήματα στην αντίληψη του ετερόπλευρου ήμισυ του περιβάλλοντος, δημιουργώντας το σύνδρομο αμέλειας.

Βιβλιογραφία

- Aronoff R, Petersen CCH (2008) Layer, column and cell-type specific genetic manipulation in mouse barrel cortex. *Front Neurosci* 2:1–8 Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.01.001.2008/abstract>.
- Erzurumlu R, Gaspar P (2012) Development and critical period plasticity of the barrel cortex. *European Journal of Neuroscience* 35:1540–1553 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1460-9568.2012.08075.x>.
- Meyer HS, Egger R, Guest JM, Foerster R, Reissi S, Oberlaender M (2013) Cellular organization of cortical barrel columns is whisker-specific. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110:19113–19118 Available at: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1312691110>.

Κεφάλαιο 7 - Το κινητικό σύστημα

Σύνοψη

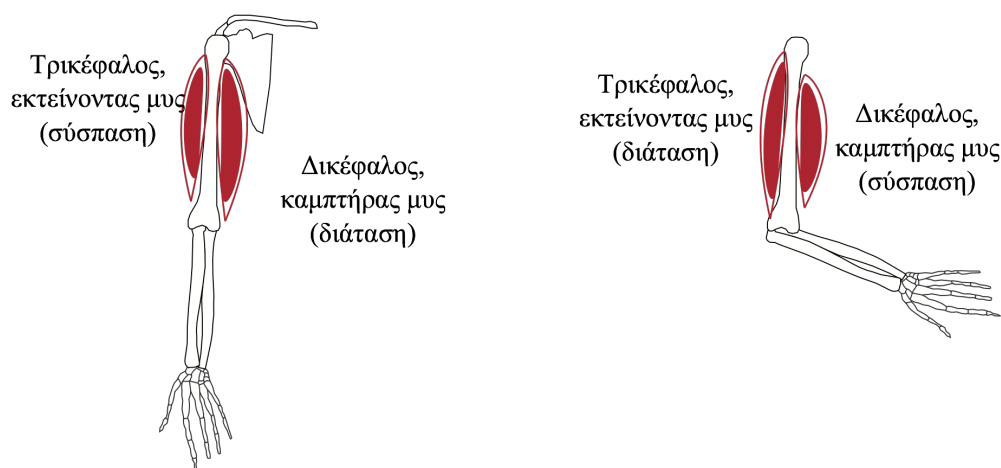
Σε αυτό το κεφάλαιο, θα παρουσιαστεί η λειτουργία των κινητικών νευρώνων, η αντίστοιχη δομή του νωτιαίου μυελού από την οποία εκφύονται καθώς και θέματα που αφορούν τα τοπικά κυκλώματα του νωτιαίου μυελού και σχετίζονται με τα νωτιαία αντανακλαστικά. Κατόπιν, θα περιγραφούν οι περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην κίνηση, όπως ο προμήκης μυελός, η γέφυρα, ο θάλαμος, ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός, καθώς και οι ανώτερες κινητικές περιοχές. Επιλέον, θα αναφερθούν οι διαφορετικές κατιούσες κινητικές οδοί και τα χαρακτηριστικά τους. Τέλος, θα παρουσιαστούν οι δύο άλλες περιοχές, τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα. Για κάθε περιοχή, θα αναλυθούν η ανατομία της, τα είδη των νευρώνων που την απαρτίζουν και το εσωτερικό νευρικό κύκλωμα. Όπου κρίνεται κατάλληλο, θα παρουσιάζονται και ασθένειες που σχετίζονται με διαφορετικές περιοχές που εμπλέκονται στην κίνηση (π.χ., σκλήρυνση κατά πλάκας, αταξία, ασθένεια Πάρκινσον και Χάντινγκτον, κ.α.), καθώς και σύγχρονοι τρόποι αντιμετώπισης.

Προσπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου είναι απαραίτητη η κατανόηση της φυσιολογίας του μυϊκού συστήματος, καθώς και η γνώση που έχει παρουσιαστεί στα προηγούμενα κεφάλαια αυτού του βιβλίου.

7.1 Εισαγωγή

Οι περισσότεροι ζωικοί οργανισμοί κινούνται για να μπορέσουν να βρουν τροφή, να προστατευτούν ή να αναπαραχθούν. Η κίνηση του οργανισμού γίνεται με τη βοήθεια των σκελετικών μυών οι οποίοι βρίσκονται συνδεδεμένοι στα οστά και με την εναλλαγή σύσπασης και διάτασής τους επιτρέπουν την κίνηση του σκελετού. Η διάταξη των σκελετικών μυών στα οστά γίνεται σε ζεύγη αγωνιστών-ανταγωνιστών. Σε κάθε ζεύγος, ένας μύς είναι καμπτήρας, δηλαδή προκαλεί κάμψη του άκρου ή του σώματος και ο άλλος μύς είναι ο εκτείνοντας, δηλαδή προκαλεί έκταση του άκρου ή του σώματος. Κατά τη διάρκεια μιας κίνησης, ένας από τους μύες του ζεύγους βρίσκεται σε κατάσταση σύσπασης και ο άλλος μύς βρίσκεται σε κατάσταση έκτασης (Εικόνα 7.1).



Εικόνα 7.1 Οι σκελετικοί μύες

Για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί η σύσπαση ενός σκελετικού μυ, θα πρέπει να πάρει 'σήμα' από το νευρικό σύστημα. Αυτό το 'σήμα' δίνεται μέσω της νευρομυϊκής σύναψης. Η νευρομυϊκή σύναψη αποτελείται από έναν κινητικό νευρώνα και από τη σκελετική μυϊκή ίνα. Ο

κινητικός νευρώνας είναι ένας νευρώνας του οποίου το σώμα βρίσκεται στο νωτιαίο μυελό (συγκεκριμένα στο πρόσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού) και ο άξονάς του εκτείνεται στο περιφερειακό νευρικό σύστημα μέχρι τη νευρομυϊκή σύναψη στο σκελετικό μυ. Ο κινητικός νευρώνας εκκλύει το νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη, η οποία συνδέεται σε νικοτινικούς υποδοχείς στη μεμβράνη του σκελετικού μυϊκού κυττάρου, και προκαλεί εκπόλωση στο μυϊκό κύτταρο. Αν εκλυθεί δυναμική ενεργείας στο μυϊκό κύτταρο, τότε θα προκληθεί μυϊκή σύσπαση, και άρα, κίνηση.

Για τη σωστή λειτουργία των κινήσεων ενός οργανισμού συμμετέχουν οι παρακάτω εγκεφαλικές περιοχές:

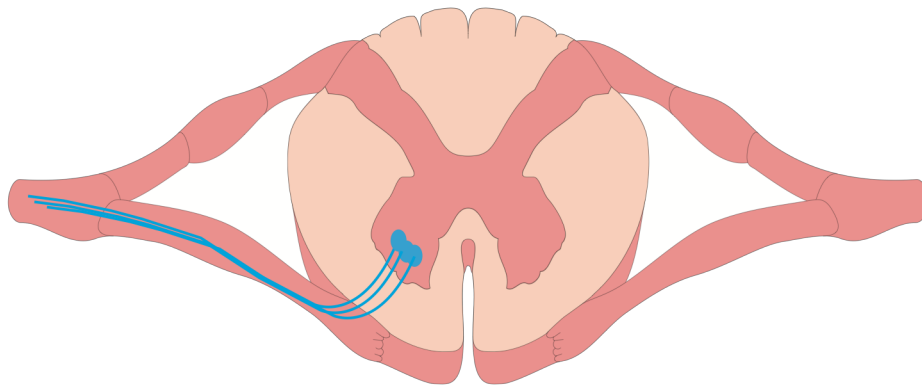
- Ο νωτιαίος μυελός
- Το εγκεφαλικό στέλεχος
- Η γέφυρα
- Ο θάλαμος, και συγκεκριμένα ο κόκκινος πυρήνας του θαλάμου
- Διαφορετικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, όπως ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός και είναι εξειδικευμένος και μόνο στην κίνηση, αλλά και άλλες ανώτερες περιοχές όπως είναι ο προκινητικός φλοιός, η συμπληρωματική κινητική περιοχή
- Βασικά γάγγλια
- Παρεγκεφαλίδα

Τα είδη των κινήσεων μπορούν να χωριστούν σε 3 είδη:

- τις αντανακλαστικές κινήσεις, οι οποίες είναι ακούσιες κινήσεις που ενεργοποιούνται από ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, κυρίως σωματοαισθητικό (π.χ. απτικό), το οποίο προκαλεί μια συγκεκριμένη στερεότυπη κίνηση. Το νευρωνικό κύκλωμα που απαιτείται για την ολοκλήρωση του αντανακλαστικού βρίσκεται εξ' ολοκλήρου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Κάποια παραδείγματα αντανακλαστικών κινήσεων είναι τα παρακάτω:
 - μυοτατικό αντανακλαστικό
 - αντανακλαστικό κάμψης
 - αντανακλαστικό κλεισίματος βλεφάρου
 - αντακλαστικό απόσυρσης βραγχίου (Aplysia)
- τα ρυθμικά κινητικά σχέδια, τα οποία αποτελούνται από αυτοματοποιημένες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις, όπως το μάσημα φαγητού, το βάδισμα, το κούμπι (για τους θαλάσσιους οργανισμούς). Τα νευρωνικά δίκτυα που υποστηρίζουν τα ρυθμικά κινητικά σχέδια βρίσκονται στο νωτιαίο μυελό και στο εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ ελέγχονται και ρυθμίζονται από ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, όπως τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα, αλλά και από τον εγκεφαλικό φλοιό.
- τις εκούσιες κινήσεις, οι οποίες είναι συνειδητές κινήσεις με συγκεκριμένο στόχο. Στις εκούσιες κινήσεις εμπλέκεται άμεσα ο εγκεφαλικός φλοιός. Για παράδειγμα, αν κάποιος διψάει και έχει μπροστά του ένα ποτήρι νερό, θα απλώσει το χέρι του να πιάσει το ποτήρι. Όλες οι κινήσεις που περιλαμβάνονται αρχικοποιούνται από τον εγκεφαλικό φλοιό.

7.2 Η λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης

Τα σώματα των κινητικών νευρώνων βρίσκονται στο κοιλιακό τμήμα της φαιάς ουσίας (Εικόνα 7.2). Οι άξονες εκφύονται από το νωτιαίο μυελό και συνάπτονται με τον αντίστοιχο μυ, όπου δημιουργείται η νευρομυϊκή σύναψη. Ο κινητικός νευρώνας και όλες τις μυϊκές ίνες που νευρώνει αυτός ο κινητικός νευρώνας αποτελούν μια κινητική μονάδα. Ανάλογα με το είδος των μυών και κινητικών νευρικών κυττάρων ποικίλει και ο αριθμός των μυϊκών κυττάρων με τα οποία δημιουργεί συνάψεις ένας κινητικός νευρώνας. Ο αριθμός των μυϊκών κυττάρων που ενεργοποιούνται από έναν κινητικό νευρώνα ονομάζεται λόγος εννεύρωσης. Υπάρχουν μύες, όπως αυτός του οφθαλμού, με μικρό λόγο εννεύρωσης και μύες, όπως ο τετρακέφαλος, με μεγάλο λόγο εννεύρωσης.



Θέση κινητικών νευρώνων

Εικόνα 7.2 Η θέση των κινητικών νευρώνων στο νωτιαίο μυελό

Ο νευροδιαβιβαστής στην νευρομυϊκή σύναψη είναι η ακετυλοχολίνη, ο υποδοχέας που βρίσκεται στο μυϊκό κύτταρο είναι ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης. Όταν ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης είναι ένας διάυλος ιόντων, στον οποίο όταν προσδεθεί η ακετυλοχολίνη, ο διάυλος ανοίγει και επιτρέπει τη διέλευση ιόντων (νατρίου και καλίου) ανάλογα με την ηλεκτροχημική τους διαβάθμιση. Αν ένα μυϊκό κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία, η ενεργοποίηση των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης θα προκαλέσει εκπόλωση στο μυϊκό κύτταρο. Όσο μεγαλύτερη ποσότητα ακετυλοχολίνης εκλύεται τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η απόκριση του νευρικού κυττάρου. Η ποσότητα της ακετυλοχολίνης που εκλύεται από τον κινητικό νευρώνα εξαρτάται από το ρυθμό πυροδότησης του κινητικού νευρώνα. Το μέγεθος της εκπόλωσης στο μυϊκό κύτταρο εξαρτάται άμεσα από τον αριθμό των υποδοχέων που ενεργοποιούνται άρα και από την ποσότητα της ακετυλοχολίνης που εκλύεται από τον κινητικό νευρώνα. Αν ο κινητικός νευρώνας πυροδοτεί με 5Hz συχνότητα, 20Hz, 50Hz, 100Hz (τετανικό). Ένας άλλος τρόπος για να αυξηθεί η δύναμη της μυϊκής σύσπασης γίνεται με την επισράτευση επιπλέον κινητικών μονάδων.

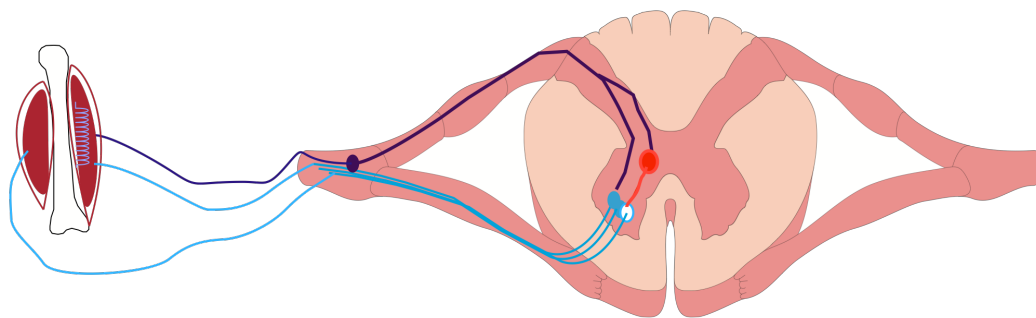
7.3 Τα νωτιαία αντανακλαστικά

Τα νωτιαία αντανακλαστικά είναι από τα πιο απλά ολοκληρωμένα κυκλώματα αντίληψης και κίνησης και για την πλήρη ολοκλήρωση του αντανακλαστικού χρειάζεται μόνο ο νωτιαίος μυελός. Ενεργοποιούνται από σωματοαιθητικούς υποδοχείς και με απλά νευρωνικά κυκλώματα στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού προκαλούν στερεότυπες κινήσεις. Τα αντανακλαστικά αυτά μπορούν να επηρεαστούν από τον εγκέφαλο (κυρίως με ανασταλτικό τρόπο) αλλά δεν χρειάζεται η λειτουργία του εγκεφάλου για την εκτέλεση του αντανακλαστικού.

7.3.1 Το μυοτατικό αντανακλαστικό

Το μυοτατικό αντανακλαστικό είναι το αντανακλαστικό το οποίο χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας του νωτιαίου μυελού (Εικόνα 7.3). Αυτό το αντανακλαστικό ενεργοποιείται από τον αισθητικό υποδοχέα της μυϊκής ατράκτου. Η διάταση ενός μυ ενεργοποιεί τη μυϊκή ατράκτο, προκαλεί δυναμικά ενεργείας στον πρωτοταγή αισθητικό νευρώνα και έκλυση νευροδιαβιβαστή (γλουταμικού οξέως) στις συνάψεις που δημιουργεί αυτός ο αισθητικός νευρώνας. Το γλουταμικό οξύ που εκλύεται ενεργοποιεί τον κινητικό νευρώνα του ομώνυμου μυ αλλά και ένα διάμεσο νευρώνα ο οποίος θα απενεργοποιήσει τον κινητικό νευρώνα του ανταγωνιστή μυ. Συνοπτικά, όταν διατείνεται ο τετρακέφαλος, μέσω του αντανακλαστικού προκαλείται σύσπαση στον τετρακέφαλο και διάταση στο δικέφαλο. Το αντανακλαστικό αυτό μπορεί να ενεργοποιηθεί φασικά, όπως στη νευρολογική εξέταση, αλλά είναι ενεργοποιημένο και τονικά στο σώμα μας. Η τονική ενεργοποίηση του μυοτατικού αντανακλαστικού βοηθάει στη διατήρηση του μυϊκού τόνου

που με τη σειρά του βοηθάει στη διατήρηση της στάσης του σώματος και στην ενδυνάμωση του οργανισμού.



Εικόνα 7.3 Το μυοτατικό αντανακλαστικό.

7.3.2 Το αντίστροφο μυοτατικό αντανακλαστικό

Αυτό το αντανακλαστικό ενεργοποιείται μετά από αυξανόμενη σύσπαση. Η σύσπαση ενεργοποιεί το τενόντιο όργανο Golgi, και κατόπιν προκαλεί δυναμικά ενεργείας στον άξονα του σωματοαισθητικού νευρώνα, και έκλυση γλουταμικού οξέως στις συνάψεις του άξονα. Ο σωματοαισθητικός νευρώνας συνάπτεται με έναν ανασταλτικό διάμεσο νευρώνα, ο οποίος θα ενεργοποιηθεί από τη δράση του γλουταμικού οξέως και θα εκλύσει GABA στη σύναψή του με τον κινητικό νευρώνα του ομώνυμου μυ, με αποτέλεσμα την απενεργοποίησή του και την πρόκληση διάτασης σε αυτόν το μυ. Η λειτουργία αυτού του αντανακλαστικού βοηθάει στον έλεγχο της αυξανόμενης σύσπασης, για παράδειγμα, όταν κρατάει κάποιος ένα ποτήρι στο χέρι, να ελεγχθεί η σύσπαση ώστε να μη σπάσει το ποτήρι.

7.3.3 Το αντανακλαστικό κάμψης

Το αντανακλαστικό κάμψης, και συγκεκριμένα το νευρωνικό κύκλωμα που το υποστηρίζει, είναι πιο πολύπλοκο από τα προηγούμενα δύο που αναφέραμε, και εμπλέκει πολλά επίπεδα του νωτιαίου μυελού. Στα δύο προηγούμενα αντανακλαστικά, οι συνάψεις μεταξύ του σωματοαισθητικού νευρώνα που ενεργοποιείται και των κινητικών νευρώνων συμβαίνουν στο ίδιο επίπεδο του νωτιαίου μυελού.

Το αντανακλαστικό κάμψης ενεργοποιείται από ένα αλλογόνο ερέθισμα, για παράδειγμα αν ακουμπήσουμε το χέρι μας σε μια καυτή εστία ή αν πατήσουμε ένα καρφί. Αυτά τα ερεθίσματα έχουν ως αποτέλεσμα την μετακίνηση ολόκληρου του σώματος. Το αλλογόνο ερέθισμα στο πόδι ή στο χέρι προκαλεί την ενεργοποίηση του σωματοαισθητικού νευρώνα ο οποίος συνάπτεται με πολλούς κινητικούς νευρώνες σε πολλά επίπεδα του νωτιαίου μυελού και από τις δύο πλευρές. Τα αντανακλαστικά ελέγχονται από τον εγκεφαλικό φλοιό, κυρίως με ανασταλτικό τρόπο. Αυτό γίνεται εμφανές όταν υπάρξει διατομή του νωτιαίου μυελού και σταματήσει η επικοινωνία των νευρώνων του νωτιαίου μυελού με τους νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού. Σε αυτή την περίπτωση, τα αντανακλαστικά απελευθερώνονται και γι' αυτό το λόγο, παρόλο που ένα άτομο με διατομή του νωτιαίου μυελού είναι παράλυτο, εμφανίζονται απότομες σπασμωδικές κινήσεις.

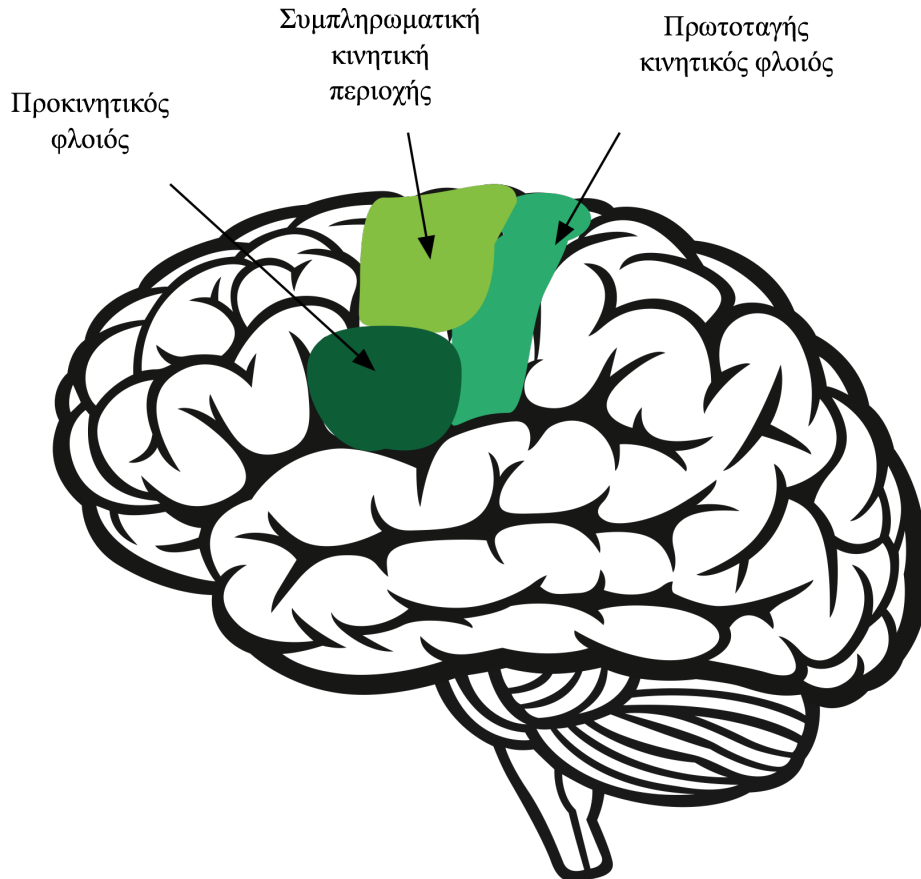
7.4 Τα ρυθμικά κινητικά σχέδια

Τα ρυθμικά κινητικά προγράμματα είναι επαναλαμβανόμενες κινήσεις, όπως το βάδισμα, το ξύσιμο, το μάσημα και η κολύμβηση, για τους θαλάσσιους οργανισμούς. Τα ρυθμικά κινητικά σχέδια υποστηρίζονται από ειδικά νευρωνικά κυκλώματα τα οποία προκαλούν εναλλαγή σύσπασης σε ανταγωνιστικές μυϊκές ομάδες. Όταν γίνεται σύσπαση ενός μυ (π.χ. καμπτήρα), ο ανταγωνιστής, εκτείνοντας μυς βρίσκεται σε διάταση, ενώ όταν υπάρχει σύσπαση του εκτείνοντα μυ ο καμπτήρας μυς συσπάται, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στο βάδισμα. Μια εγκεφαλική περιοχή η οποία θεωρείται ότι είναι ο 'αρχικοποιητής' των ρυθμικών κινητικών σχεδίων είναι ο δικτυωτός πυρήνας που βρίσκεται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Ο εγκεφαλικός φλοιός δεν συμμετέχει στη ενεργοποίηση

των ρυθμικών κινητικών σχεδίων, ενεργοποιείται όμως αν υπάρξει κάποια παρεμβολή σε αυτό, όπως για παράδειγμα όταν κατά τη διάρκεια του βαδίσματος πρέπει υπερπηδήσουμε ένα εμπόδιο.

7.5 Οι εκούσιες κινήσεις

Οι εκούσιες κινήσεις, για παράδειγμα το πάσιμο ενός αντικειμένου, περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού, αλλά και ανωτέρων κινητικών κέντρων στον εγκεφαλικό φλοιό όπως ο προκινητικός φλοιός και η συμπληρωματική κινητική περιοχή (Εικόνα 7.4).



Εικόνα 7.4 Κινητικές περιοχές στον εγκεφαλικό φλοιό

Όπως και ο σωματοαισθητικός, ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός έχει σωματοτοπική οργάνωση. Συγκεκριμένες περιοχές του κινητικού φλοιού είναι υπεύθυνες για την κίνηση συγκεκριμένων μελών του σώματος. Όπως και οι άλλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός περιλαμβάνει έξι στοιβάδες, με την στοιβάδα 5 να είναι ιδιαίτερα εκτενής. Οι νευρώνες της στοιβάδας 5 προβάλλουν σε περιοχές εκτός του εγκεφαλικού φλοιού. Καθώς η βασική λειτουργία των νευρώνων του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού είναι η ενεργοποίηση κινητικών νευρώνων στο νωτιαίο μυελό για τη σύσπαση των μυών, είναι λογικό η στοιβάδα 5 να είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένη. Η στοιβάδα 5 περιλαμβάνει κάποια πολύ μεγάλα κύτταρα, τα οποία είναι πυραμιδικοί νευρώνες που προβάλλουν απ' ευθείας στο νωτιαίο μυελό. Εξαιτίας του μεγάλου άξονα που πρέπει να υποστηρίξουν, το μέγεθος του σώματος είναι ιδιαίτερα μεγάλο. Οι άξονες αυτών των κυττάρων που προβάλλουν στο νωτιαίο μυελό σχηματίζουν το φλοιο-νωτιαίο δεμάτιο. Στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο συμμετέχουν και άξονες από νευρώνες της προκινητικής και συμπληρωματικής κινητικής περιοχής. Σχεδόν όλοι οι άξονες του φλοιο-νωτιαίου δεματίου

χιάζονται στο επίπεδο του προμήκη μυελού. (Rothwell, 2012). Το φλοιονωτιαίο δεμάτιο υποστηρίζει κυρίως κινήσεις ακριβείας.

Εκτός από το φλοιο-νωτιαίο δεμάτιο, τα πυραμιδικά κύτταρα από την στοιβάδα 5 προβάλλουν και στο θάλαμο, και συγκεκριμένα στον ερυθρό πυρήνα του θαλάμου (ερυθρονωτιαίο δεμάτιο), το δικτυωτό πυρήνα στη γέφυρα καθώς και από τους αιθουσαίους πυρήνες που βρίσκονται στη γέφυρα και στον προμήκη μυελό. Από αυτές τις περιοχές, άξονες νευρώνων προβάλλουν προς το νωτιαίο μυελό, και σχηματίζουν το δικτυονωτιαίο δεμάτιο και το αιθουσαιονωτιαίο δεμάτιο. Αυτά τα δύο δεμάτια συμμετέχουν ενεργά στην ισοροπία του σώματος καθώς και στο βάδισμα του οργανισμού. Όλες οι κατιούσες κινητικές οδοί διαπερνούν από τον προμήκη μυελό σχηματίζοντας την πυραμιδική προεξοχή, και σχεδόν όλοι οι άξονες χιάζονται σε αυτό το σημείο.

Η ενεργοποίηση συγκεκριμένων νευρώνων στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό προκαλεί την κίνηση περιορισμένων μυϊκών ομάδων. Για παράδειγμα, αν δώσουμε ηλεκτρικό ερέθισμα σε ένα κύτταρο στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό θα προκαλέσουμε σύσπαση μιας μυϊκής ομάδας, για παράδειγμα στο χέρι, εξαιτίας της σωματοτοπικής οργάνωσης που αναφέραμε πιο πάνω.

Περαιτέρω μελέτες των ανωτέρων εγκεφαλικών περιοχών με λειτουργικές τεχνικές όπως το fMRI (functional magnetic resonance imaging), η οποία αντιλαμβάνεται την αύξηση της ροής αίματος προς μια περιοχή που είναι ιδιαίτερα ενεργοποιημένη και χρειάζεται οξυγόνο, έδειξε ότι μια απλή κίνηση των δαχτύλων, ενεργοποιεί ιδιαίτερα τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, ενώ μια πιο σύνθετη κίνηση, όπως για παράδειγμα μια αλληλουχία στην κίνηση δαχτύλων, ενεργοποιεί όχι μόνο τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, αλλά και ανώτερες περιοχές, όπως η συμπληρωματική κινητική περιοχή. Ο προκινητικός φλοιός συμμετέχει στη νοερή επανάληψη μιας κίνησης, αλλά και σε πιο πολύπλοκες κινήσεις, όπως για παράδειγμα το πιάσιμο ενός αντικειμένου. Επίσης, η ενεργοποίηση των νευρώνων του προκινητικού φλοιού φαίνεται ότι κωδικοποιεί το στόχο ή το αποτέλεσμα της κίνησης, για παράδειγμα το πιάσιμο του αντικειμένου, ανεξάρτητα από τον τρόπο με τον οποίο έχει πιαστεί το αντικείμενο (με το ένα ή το άλλο χέρι ή με το στόμα).

Κατά τη διάρκεια πειραμάτων στον προκινητικό φλοιό, βρεθήκαν νευρώνες, οι οποίοι πυροδοτούσαν έντονα τόσο κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης μιας κίνησης όσο και κατά την παρατήρηση της κίνησης από ένα τρίτο πρόσωπο (Βίντεο 7.1). Οι νευρώνες αυτοί ονομάστηκαν νευρώνες-καθρέπτες (mirror neurons), γιατί δεν ενεργοποιούνται ουσιαστικά από την κίνηση του ίδιου μας του σώματος, αλλά απλά παρατηρώντας την κίνηση. Δηλαδή, οι συγκεκριμένοι νευρώνες 'καθρεπτίζουν' άμεσα τις κινήσεις που εκτελούνται από κάποιον άλλον μέσα στον εγκέφαλο του παρατηρητή. Επίσης, η δραστηριότητα των συγκεκριμένων νευρώνων αντικατοπτρίζει το νόημα της ενέργειας και όχι τα χαρακτηριστικά της εικόνας (Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996)

Μέσω τεχνικών που χρησιμοποιούν άμεση απεικόνιση των εγκεφαλικών περιοχών, και συγκεκριμένα μέσω της *τομογραφίας με εκπομπή ποζιτρονίων* (PET), βρέθηκε ότι υπάρχουν κατοπτρικοί νευρώνες και στον εγκέφαλο του ανθρώπου. Ειδικότερα, μελέτες σε εθελοντές που παρατηρούσαν έναν πειραματιστή να πιάνει αντικείμενα ή να εκτελεί κινήσεις του χεριού, έδειξαν ότι ενεργοποιούνται 3 κύριες περιοχές του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού: η άνω κροταφική αύλακα, το κάτω βρεγματικό λοβίο και η κάτω μετωπική έλικα. Η περιοχή της άνω κροταφικής αύλακας περιλαμβάνει νευρώνες που ανταποκρίνονται σε παρατηρήσεις των κινούμενων μελών του σώματος, ενώ οι άλλες δύο περιοχές ανταποκρίνονται αντίστοιχα όπως και οι συγκεκριμένες περιοχές του πιθήκου (Iacoboni et al., 2005).

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες για τη λειτουργία των νευρώνων-καθρεπτών. Μια θεωρία υποστηρίζει ότι αυτοί οι νευρώνες επιτρέπουν την άμεση κατανόηση της συμπεριφοράς των άλλων, κάτι που ενισχύει την κοινωνικότητα των ατόμων. Για παράδειγμα, η πρόκληση μορφασμών του προσώπου ενός ατόμου ενεργοποιεί συγκεκριμένους νευρώνες στον εγκέφαλο του παρατηρητή. Με αυτό τον τρόπο, ο παρατηρητής προσπαθεί να καταλάβει την έννοια των μορφασμών του προσώπου. Μια άλλη παραπλήσια θεωρία υποστηρίζει ότι οι νευρώνες-καθρέπτες αντικατοπτρίζουν και το σκοπό της κίνησης του άλλου ατόμου, επομένως δίνεται η δυνατότητα στον παρατηρητή να κατανοήσει άμεσα το 'γιατί' γίνεται η συγκεκριμένη κίνηση. Αυτή η λειτουργία θα μπορούσε να

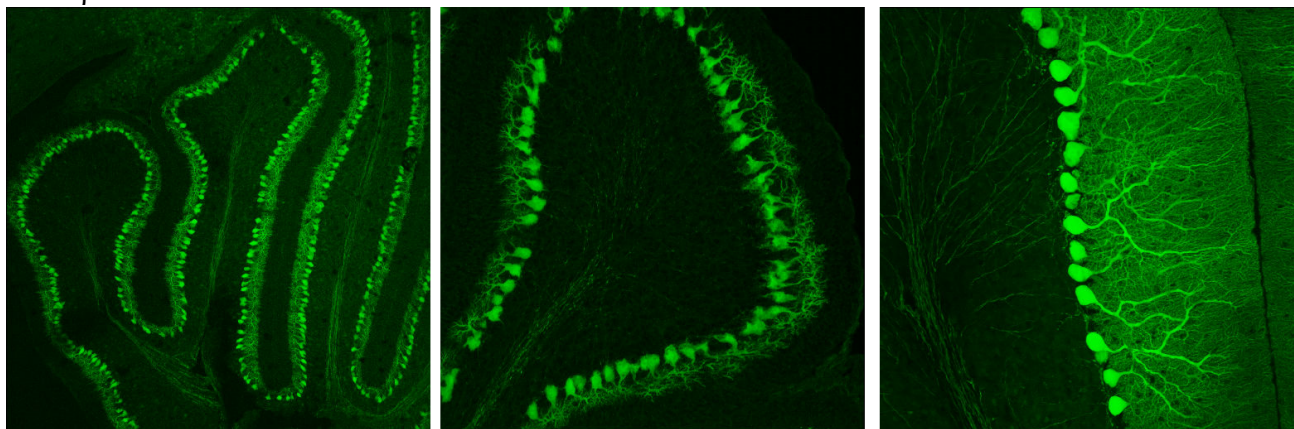
εξηγήσει την ενσυναίσθηση ή την κατανόηση των συναισθημάτων ενός ατόμου από έναν παρατηρητή. Τέλος, οι νευρώνες-καθρέπτες ενεργοποιούνται ανεξάρτητα από το πώς έγινε το πιάσιμο ενός αντικειμένου, π.χ. με το χέρι ή με το στόμα. Εξαιτίας, λοιπόν, της ταυτόχρονης ενεργοποίησης των νευρώνων αυτών από κινήσεις του χεριού αλλά και του στόματος έχει αναπτυχθεί μια θεωρία ότι η γλώσσα έχει εξελιχθεί από πολύπλοκες κινήσεις των χεριών. Θα μπορούσε, λοιπόν, η μελέτη των νευρώνων-καθρέπτων να βοηθήσει στην κατανόηση της εξέλιξης της γλώσσας. Τέλος, δυσλειτουργία σε αυτό το κατοπτρικό σύστημα πιθανόν να οδηγεί σε ανικανότητα να συμπάσχουμε με τους άλλους ή να αναπτύσσουμε την απαραίτητη κοινωνικότητα, όπως συμβαίνει και στα παιδιά με αυτισμό (Ramachandran and Oberman, 2006).

7.6 Η παρεγκεφαλίδα

Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου, και στα λατινικά σημαίνει 'μικρός εγκέφαλος'. Η λειτουργία της παρεγκεφαλίδας συμβάλλει στις κινήσεις ακριβείας, σε ρυθμικά κινητικά σχέδια, στην εκμάθηση κινήσεων και στο συντονισμό κινήσεων. Η παρεγκεφαλίδα αποτελείται από 2 ημισφαίρια, ενώ ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια υπάρχει ο σκώληκας. Εξωτερικά, υπάρχει ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας, ενώ εσωτερικά βρίσκονται οι εν τω βάθει πυρήνες. Τα σήματα από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου εισέρχονται στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας, από κει μεταφέρονται στους νευρώνες των εν τω βάθει πυρήνων, οι οποίοι προβάλλουν πίσω σε περιοχές του εγκεφάλου.

Λειτουργικά, τμήματα της παρεγκεφαλίδας μπορούν να χωριστούν ανάλογα με τα τμήματα του ΚΝΣ που επικοινωνούν. Η εγκεφαλοπαρεγκεφαλίδα επικοινωνεί αμφίδρομα με τον εγκεφαλικό φλοιό, η νωτιοπαρεγκεφαλίδα επικοινωνεί αμφίδρομα με τον νωτιαίο μυελό, και η αιθουσοπαρεγκεφαλίδα επικοινωνεί αμφίδρομα με τον αιθουσαίο πυρήνα που βρίσκεται στην γέφυρα του εγκεφαλικού στελέχους.

Ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας αποτελείται από τρεις στοιβάδες: α) τη μοριακή στοιβάδα, β) τη στοιβάδα των κυττάρων Purkinje, και γ) την κοκκώδη στοιβάδα (Εικόνα 7.7). Τα κύτταρα Purkinjee σχηματίζουν μια μονοκύτταρη στοιβάδα και έχουν ένα ιδιαίτερα εκταταμένο δενδριτικό (Εικόνα 7.5). Στη μοριακή στοιβάδα βρίσκονται οι δενδρίτες των κυττάρων purkinje, κάποια διάμεσοι νευρώνες καθώς και άξονες, ενώ στη κοκκώδη στοιβάδα ρίσκονται κοκκώδη κύτταρα καθώς και οι άξονες των κυττάρων Purkinjee. Η πληροφορία από τον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό, ή τον αιθουσαίο πυρήνα συνάπτεται αρχικά με τα κοκκώδη και/ή τους νευρώνες Purkinje, και κατόπον, οι νευρώνες Purkinje επικοινωνούν με τους νευρώνες στους εν τω βάθει πυρήνες. Οι νευρώνες εκεί στέλνουν την πληροφορία στον εγκέφαλο, στον νωτιαίο μυελό ή στη γέφυρα. Ο νευροδιαβιβαστής των νευρώνων Purkinje είναι το GABA, οπότε είναι ουσιαστικά ανασταλτικά κύτταρα.



Εικόνα 7.5 Οι νευρώνες Purkinjee της παρεγκεφαλίδας σημασμένοι με πράσινο χρώμα. Αυξανόμενη μεγένθυση από τα αριστερά στα δεξιά. (Η εικόνα βρίσκεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Purkinje_neurons_in_the_cerebellum.png, με άδεια creative commons).

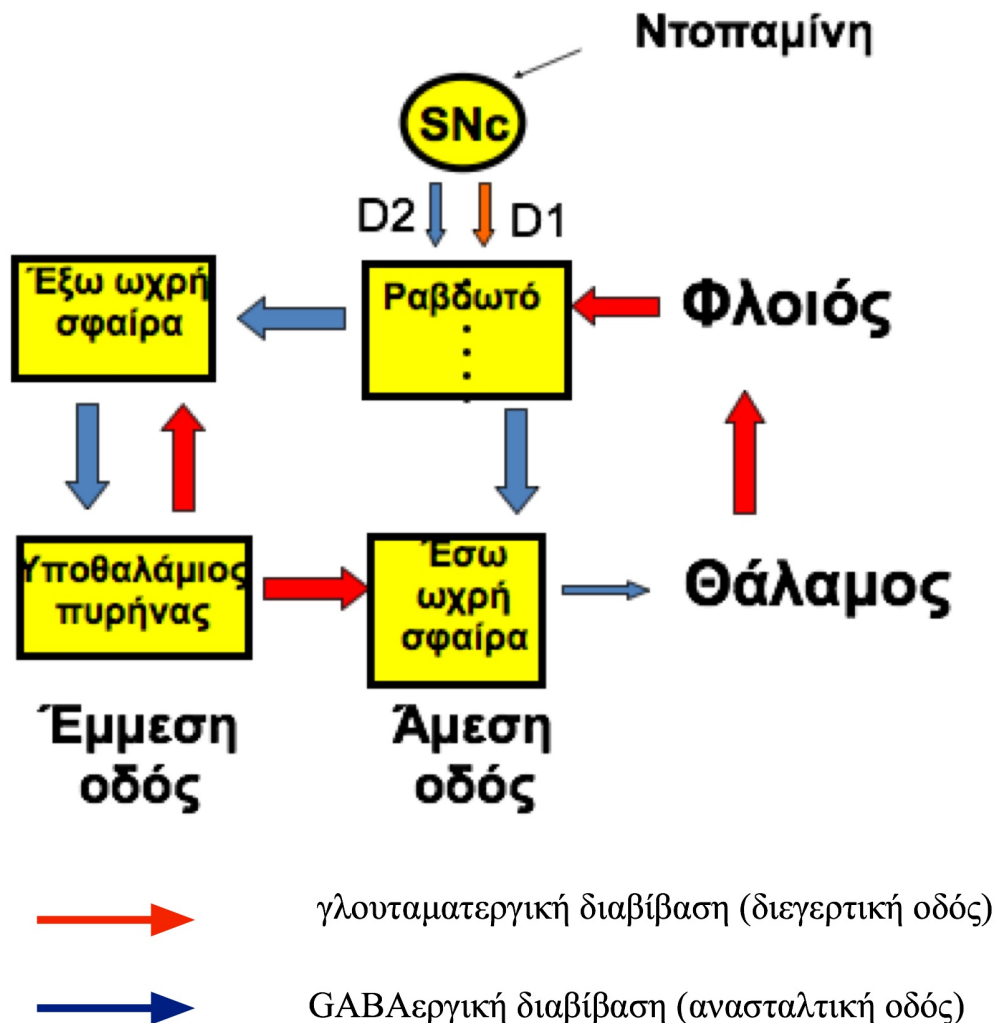
7.7 Τα βασικά γάγγλια

Τα βασικά γάγγλια είναι μια μεγάλη δομή που βρίσκεται στο εσωτερικό του εγκεφάλου και απαρτίζεται από διαφορετικές περιοχές. Τα βασικά γάγγλια αποτελούνται από διαφορετικούς πυρήνες, δηλαδή ομάδες νευρώνων με παρόμοια λειτουργία. Αυτοί οι πυρήνες είναι: α) ο κερκοφόρος πυρήνας ή το ραβδωτό, β) το κέλυφος, γ) η ωχρά σφαίρα, η οποία αποτελείται από δύο τμήματα, την έξω και την έσω μοίρα της ωχρής σφαίρας, δ) τον υποθαλάμιο πυρήνα και ε) την μέλαινα ουσία (Εικόνα 7.8). Αυτοί οι διαφορετικοί πυρήνες συνδέονται με πολύ συγκεκριμένο τρόπο. Η περιοχή της έσω ωχράς σφαίρας αποτελεί την έξοδο των βασικών γαγγλίων προς το θάλαμο ενώ ο κερκοφόρος πυρήνας αποτελεί την περιοχή η οποία πρώτη δέχεται πληροφορία από τον εγκεφαλικό φλοιό.

Στο εσωτερικό κύκλωμα των βασικών γαγγλίων δημιουργούνται δύο οδοί επεξεργασίας της πληροφορίας που έρχεται από τον εγκεφαλικό φλοιό. Οι οδοί αυτές είναι γνωστές ως έμμεση και άμεση οδός (Εικόνα 7.8). Στην άμεση οδό, οι άξονες από τους νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού ή του θαλάμου συνάπτονται με τους GABAεργικούς νευρώνες του ραβδωτού, οι οποίοι επικοινωνούν με τους ανασταλτικούς GABAεργικούς νευρώνες της έσω ωχράς σφαίρας, η οποία, κατόπιν, στέλνει την πληροφορία στο θάλαμο και στο φλοιό. Στην έμμεση οδό, οι νευρώνες του ραβδωτού συνάπτονται με νευρώνες της έξω ωχράς σφαίρας, οι οποίοι επικοινωνούν με τους γλουταματεργικούς νευρώνες του υποθαλάμιου πυρήνα. Οι νευρώνες του υποθαλάμιου πυρήνα συνάπτονται με τους νευρώνες στην έσω ωχρά σφαίρα, και εκείνοι με τη σειρά τους μεταφέρουν την πληροφορία στο θάλαμο ή στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι νευρώνες του ραβδωτού δέχονται πολλούς άξονες από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στη μέλαινα ουσία.

Η λειτουργία των βασικών γαγγλίων επηρεάζει σημαντικά την κίνηση, και κυρίως το κίνητρο που έχει κάθε οργανισμός για κίνηση. Για παράδειγμα, όταν κάποιος διψάει, το κίνητρο για να μετακινηθεί ώστε να βρει νερό μεσολαβείται από τα βασικά γάγγλια. Αν κάποιος θέλει να διακοσμήσει το δωμάτιό του, το κίνητρο για την όλη διαδικασία λαμβάνεται από τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων.

Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων



Εικόνα 7.6 Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων. Η άμεση και η έμμεση οδός

7.8 Κινητικές ασθένειες (ασθένειες στις οποίες επηρεάζεται η κίνηση)

- Διατομή του νωτιαίου μυελού
- Σκλήρυνση κατά πλάκας
- Πολιομυελίτιδα
- ALS (Αμυελοτροφική πλάγια σκλήρυνση) ή νόσος του Lou Gherig
- Νόσος του Πάρκινσον
- Νόσος του Χάντινγκτον
- Αταξία

7.8.1 Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια η οποία προσβάλλει τους άξονες των νευρώνων επάγοντας την εμφάνιση απομυελίνωσης [για το ρόλο της μυελίνης, δείτε το κεφάλαιο 2]. Καθώς η νόσος προοδεύει, οι ασθενείς οδηγούνται σταδιακά σε αυξανόμενα επίπεδα νευρολογικής δυσλειτουργίας. Η σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάζεται σε πάνω από 2 εκατομμύρια ανθρώπους

παγκοσμίως, ενώ στατιστικά, ο γυναικείος πληθυσμός φαίνεται να είναι πιο επιρρεπής. Παρόλο που η ακριβής αιτιολογία της σκλήρυνης κατά πλάκας είναι άγνωστη, κατατάσσεται στην κατηγορία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Γενικότερα, θεωρείται ότι η εμφάνισή της οφείλεται σε έναν συνδυασμό τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η ασθένεια παρουσιάζει περίπλοκο γενετικό υπόβαθρο, ωστόσο μελέτες ευρείας γενομικής συσχέτισης (Genome-Wide Association Studies, GWASs) αναφέρουν άνω των 50 πιθανών γενετικών τόπων που ίσως να σχετίζονται με την εμφάνισή της, η πλειοψηφία των οποίων αφορά αλληλόμορφα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας I και II, υποδεικνύοντας έτσι την συμμετοχή των CD8⁺ και CD4⁺ κυττάρων αντίστοιχα.

Η ασθένεια αυτή εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, με προβλήματα απομυελίνωσης στο νωτιαίο μυελό, την παρεγκεφαλίδα, το εγκεφαλικό στέλεχος, τα οπτικά νεύρα και φυσικά το νωτιαίο μυελό. Επομένως, κάθε ασθενής με ΣΚΠ παρουσιάζει μόνο μερικά από τα συμπτώματα της ασθένειας. Οι ασθενείς με ΣΚΠ κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την πρόοδο της νόσου. Το 85% αυτών αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, η οποία χαρακτηρίζεται από μεμονωμένα επεισόδια νευρολογικής δυσλειτουργίας με υφέσεις και εξάρσεις της νόσου (Simmons et al., 2013). Από αυτούς τους ασθενείς, περίπου το 50 % θα αναπτύξει δευτερογενή προοδευτική ΣΚΠ σε διάστημα περίπου δέκα χρόνων από την διάγνωση. Αυτός ο τύπος χαρακτηρίζεται από εξάρσεις με ταυτόχρονη προοδευτική επιδείνωση της συνολικής νευρολογικής δυσλειτουργίας (Simmons et al., 2013). Τέλος, περίπου το 10-20% των ασθενών εμφανίζουν πρωτογενή προοδευτική ΣΚΠ, η οποία συνοδεύεται από σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων χωρίς επεισόδια εξάρσεων (Simmons et al., 2013).

7.8.2 Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

Η ALS είναι μία θανατηφόρα ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από το νευροεκφυλισμό των κινητικών νευρώνων του νωτιαίου μυελού και του κινητικού φλοιού του εγκεφάλου, οδηγώντας σε μυική ατροφία, παράλυση, σε διαταραχές στην ομιλία και την κατάπωση και εν τέλει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο του ασθενούς μέσα σε περίπου 3-4 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ALS διακρίνεται στη σποραδική και την οικογενή της μορφή. Η τελευταία αποτελεί το 10% των ALS ασθενών και σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει ένα οικογενειακό ιστορικό που στηρίζεται σε αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα. Οι εμπλεκόμενες μεταλλάξεις στην οικογενή μορφή της ασθένειας που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής αφορούν τα εξής γονίδια: SOD1 (superoxide dismutase), VAPB (vesicle-associated protein B), TDP-43, FUS/TLS. Μέχρι στιγμής έχουν γίνει έρευνες κυρίως σε μοντέλα διαγονιδιακών ποντικών που υπερεκφράζουν το μεταλλαγμένο SOD1 γονίδιο, το οποίο εμφανίζεται στο 20% των οικογενών περιπτώσεων ALS.

Ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά της ALS όμως είναι η επιλεκτικότητα της ασθένειας για τους κινητικούς νευρώνες. Ο μηχανισμός που υποστηρίζεται συνήθως για να εξηγήσει αυτή την επιλεκτικότητα, είναι αυτός της διεγερτοτοξικότητας ('excitotoxicity'), στην οποία οι κινητικοί νευρώνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι. Διεγερτοτοξικότητα είναι η υπέρμετρη διέγερση ενός κυττάρου από διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές, όπως είναι το γλουταμινικό, και οι κινητικοί νευρώνες είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε αυτό το φαινόμενο λόγω ορισμένων εσωτερικών ιδιοτήτων τους. Αυτές οι ιδιότητες αφορούν την υψηλή πυκνότητα σε AMPA υποδοχείς, που είναι διαπερατοί σε Ca²⁺ και ενεργοποιούνται από το γλουταμινικό, και τη μειωμένη ποσότητα πρωτεϊνών μέσα στο κύτταρο που ρυθμίζουν το Ca²⁺. Έτσι λοιπόν αυτά τα χαρακτηριστικά, που φυσιολογικά είναι σημαντικά ώστε να λειτουργεί σωστά ο κινητικός νευρώνας, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, όπως είναι μία μετάλλαξη στα προαναφερθέντα γονίδια, μπορεί να προκαλέσει ή να επιταχύνει το θάνατο των νευρώνων αυτών, καθώς είναι αυτός ο συνδυασμός που θα προκαλέσει διεγερτοτοξικότητα από μια φυσιολογική, μέσα στα όρια δηλαδή, διέγερση του κινητικού νευρώνα. Έχει δειχθεί πως η Ca²⁺-διαπερατότητα των AMPA υποδοχέων και άρα και η ευαισθησία των κινητικών νευρώνων στη διεγερτοτοξικότητα, αυξάνονται όταν λείπει η υπομονάδα GluR2 των AMPA. Μάλιστα, την έκφραση αυτής της υπομονάδας μπορούν να επηρεάσουν τα γειτονικά αστροκύτταρα των κινητικών νευρώνων (J.Grosskreutz et al., 2010). Συνεπώς, οι εσωτερικές ιδιότητες των κινητικών νευρώνων που τους καθιστούν ευαίσθητους στη διεγερτοτοξικότητα μέσω των AMPA υποδοχέων, σχετίζονται και με τη διαχείριση του Ca²⁺ μέσα στα κύτταρα. Άμεσες συνέπειες της χαμηλής ποσότητας ρυθμιστικών πρωτεϊνών του Ca²⁺ στους

κινητικούς νευρώνες είναι ότι τα μιτοχόνδρια φαίνεται να αναλαμβάνουν τη διαχείρισή του και ότι το μεγάλο και ενεργό τους ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), το οποίο δρα ως κύρια πηγή Ca^{2+} , δυσλειτουργεί.

Επιπλέον, η πιο επιτυχημένη φαρμακευτική θεραπεία μέχρι σήμερα αποτελεί ηριλουζόλη (riluzole), καθώς επιβραδύνει την ασθένεια στους ανθρώπους και αυξάνει το προσδόκιμο ζωής κατά μόλις λίγους μήνες. Έχει αντι-διεργετοξικές ιδιότητες καθώς εμποδίζει την απελευθέρωση γλουταμινικού στις γλουταμινεργικές νευρικές απολήξεις και παρεμποδίζει τη λειτουργία των AMPA υποδοχέων (Grosskreutz et al., 2010).

7.8.3 Συσκευές διεπαφής εγκεφάλου-μηχανής (brain-machine interface, BMI) (Βίντεο 7.3)

Σε μια προσπάθεια να βρεθεί θεραπεία για άτομα με παράλυση, έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες τόσο στο επίπεδο θεραπείας του νωτιαίου μυελού και πιο πρόσφατα στο επίπεδο του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού. Ξεκίνησαν, λοιπόν, προσπάθειες ανάγνωσης των σημάτων του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού τα οποία προκαλούν κάποια κίνηση και έλεγχο, μέσω αυτών των σημάτων, ενός ρομποτικού μέλους.

Οι συσκευές BMI ή εξάγοντα συστήματα νευρικής διεπαφής (Output Neural Interface Systems – NISs) είναι συσκευές οι οποίες αντλούν πληροφορία από τον εγκέφαλο μετρώντας τη δραστηριότητα νευρώνων και χρησιμοποιούν την πληροφορία αυτή για τον απευθείας έλεγχο τεχνητών συσκευών, π.χ. του κέρσορα στην οθόνη ενός υπολογιστή ή ρομποτικών άκρων (νευροπροσθετική).

Στη βασική του δομή, ένα σύστημα BMI νευροπροσθετικής αποτελείται από ένα σύστημα που μετρά τη δραστηριότητα νευρώνων σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού σχετικές με την κίνηση και το σωματοαισθητικό σύστημα (μέσω εμφυτευμάτων με πολλαπλά ηλεκτρόδια) και ένα σύστημα - αλγόριθμο που αποκωδικοποιεί τη δραστηριότητα αυτή, για να προβλέψει τις κινητικές παραμέτρους που θα μεταβιβάσει ως εντολές στο πρόσθετο ρομποτικό άκρο. Ανάλογα με το αν ο χειριστής λαμβάνει ή όχι αισθητική πληροφορία για το αποτέλεσμα των εντολών που δίνει μέσω του BMI (π.χ. βλέποντας την κίνηση του ρομποτικού άκρου), το σύστημα ελέγχου χαρακτηρίζεται ως κλειστού κύκλου ή ανοιχτού κύκλου.

Πέρα από την αξία τους για πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές, τα BMIs έχουν προσφέρει σημαντική γνώση στη βασική νευροεπιστημονική έρευνα, αποκαλύπτοντας σημαντικές αρχές που διέπουν τη διαδικασία της επεξεργασίας και κωδικοποίησης πληροφοριών στο νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) για την εκτέλεση κινήσεων. Αυτές οι αρχές μπορεί να επιτελέσουν καθοριστικό ρόλο στη μελλοντική ανάπτυξη καλύτερων τεχνικών νευροπροσθετικής προς όφελος ασθενών με σοβαρά κινητικά προβλήματα (Lebedev and Nicolelis, 2006; Hatsopoulos and Donoghue, n.d.).

7.8.4 Νόσος του Πάρκινσον

Στην νόσο του Πάρκινσον, υπάρχει εκφυλισμός των κυττάρων της ντοπαμίνης, στη μέλαινα ουσία. Η καταστροφή αυτών των κυττάρων περιορίζει σημαντικά τη ντοπαμινεργική διαβίβαση τόσο στα βασικά γάγγλια όσο και στον προμετωπιαίο φλοιό. Η μειωμένη ντοπαμινεργική διαβίβαση αλλάζει σημαντικά το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων (Εικόνα 7.9) με τελικό αποτέλεσμα την μειωμένη ενεργοποίηση του εγκεφαλικού φλοιού. Η νόσος του Πάρκινσον είναι σποραδική αλλά και οικογενής. Μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια έχουν συσχετιστεί με τη νόσο, όπως τα γονίδια της alpha-synuclein (SNCA), ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), parkin (PRKN), leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) and DJ-1.

Η μειωμένη ενεργοποίηση των κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού προκαλεί υπολειτουργία των διαδικασιών κίνησης. Τα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν αργή κινητικότητα, τρόμο χεριού και ελλείματα σε γνωστικές λειτουργίες, ιδιαίτερα σε πιο προχωρημένη μορφή της νόσου. Οι ασθενείς δεν έχουν πρόβλημα με την ικανότητα κίνησης (π.χ. πάρεση ή παράλυση), αλλά εμφανίζουν έλλειμμα στην αρχειοποίηση της κίνησης.

Μια πολύ γνωστή προσωπικότητα με τη νόσο του Πάρκινσον, είναι ο Μάικλ Τζει Φόξ (Michael J Fox) ο οποίος ζει ακόμα και είναι από τα πιο νεαρά άτομα που έχουν διαγνωστεί, καθώς συνήθως η νόσος του Πάρκινσον εμφανίζεται σε άτομα 60 χρονών περίπου και πάνω. Άλλες γνωστές προσωπικότητες είναι ο μπόξερ Μοχάμεντ Άλι και ο Πάπας Ιωάννης Παύλος ΙΙ.

Η θεραπεία της νόσου προσανατολιζόταν για πολλά χρόνια στην αναπλήρωση της ντοπαμινεργικής διαβίβασης. Η κύρια φαρμακευτική θεραπεία είναι η ουσία L-DOPA, η οποία είναι ένα πρόδρομο μόριο στη σύνθεση της ντοπαμίνης. Άλλες προσπάθειες για την αναπλήρωση της ντοπαμίνης περιελάμβαναν και την εμφύτευση βλαστοκυττάρων στον εγκέφαλο, και συγκεκριμένα πρόδρομων κυττάρων ντοπαμίνης. Αυτές οι προσπάθειες δεν είχαν τα αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα, ενώ πολλές φορές είχαν αρνητικά αποτελέσματα με τη δημιουργία όγκων.

Μια άλλη θεραπεία η οποία, τελικά, είχε πολύ θετικά αποτελέσματα, είναι η διέγερση του υποθαλάμιου πυρήνα. Για τη θεραπεία αυτή, εμφυτεύεται ένας διεγέρτης στον υποθαλάμιο πυρήνα, ο οποίος μπορεί να ελέγχεται από τον ασθενή (βίντεο 7.2). Ο διεγέρτης προκαλεί μεγάλη ενεργοποίηση του υποθαλάμιου πυρήνα η οποία προκαλεί την απενεργοποίηση των νευρώνων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη αναστολή του θαλάμου και του εγκεφαλικού φλοιού από τους νευρώνες της έσω ωχράς σφαίρας (Lozano and Kalia, 2005).

Εικόνα 7.7 Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων στην νόσο του Πάρκινσον και μετά από τον ερεθισμό του υποθαλάμιου πυρήνα

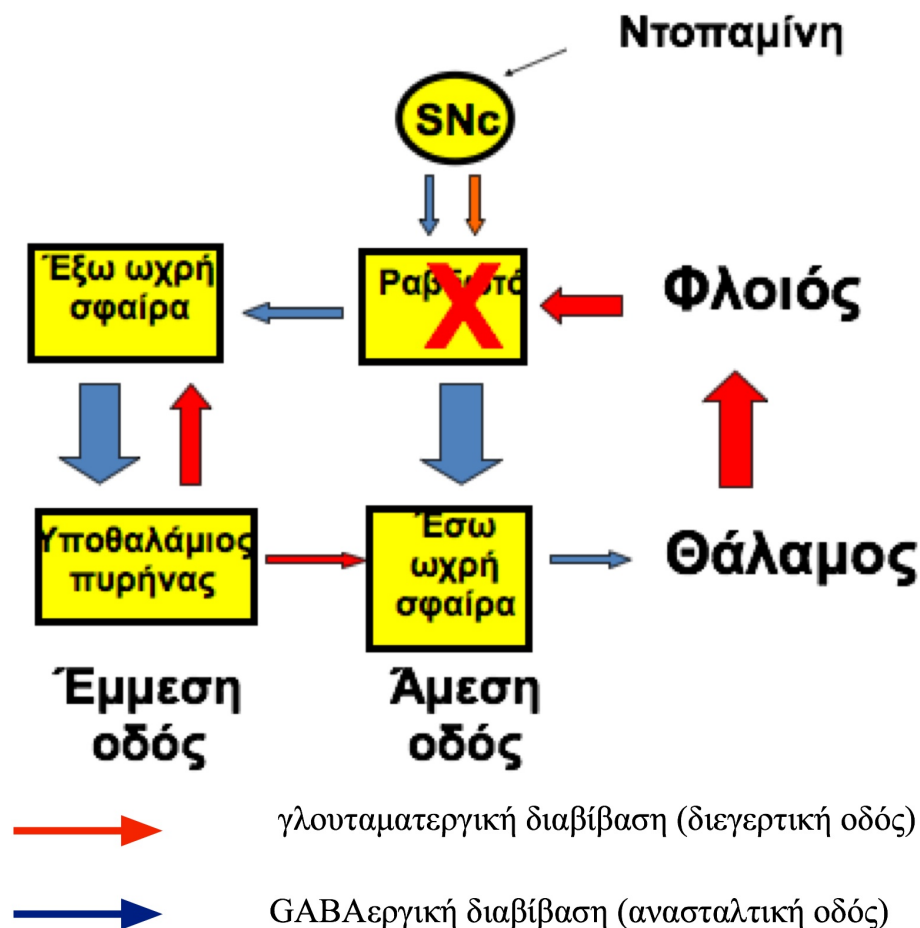
7.8.5 Νόσος του Huntington

Η νόσος του Huntington είναι μια κληρονομική ασθένεια, η οποία έχει αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονόμησης. Στο γονίδιο υπεύθυνο για την νόσο του Huntington υπάρχουν επαναλήψεις τριών βάσεων της CAG-αλληλουχίας στο γονίδιο huntingtinin. Η νόσος του Huntington εμφανίζεται όταν οι αλληλουχίες της τρίπλετας υπερβαίνουν τις 35. Όσο περισσότερες είναι οι τριπλέτες τόσο πιο νωρίς εμφανίζεται η νόσος. Συνήθως, η εμφάνιση της νόσου γίνεται μετά τα 50 έτη, αν όμως ο αριθμός των τριπλετών είναι ιδιαίτερα μεγάλος, η ασθένεια μπορεί να εμφανιστεί αρκετά νωρίτερα.

Το γονίδιο huntingtinin εκράζεται σε όλο τον εγκέφαλο, με μεγαλύτερη συγκέντρωση στην παρεγκεφαλίδα και σχετικά μικρή συγκέντρωση στα βασικά γάγγλια. Στη νόσο του Huntington, όμως, επηρεάζονται τα βασικά γάγγλια, καθώς υπάρχει νευροεκφυλισμός των προβλητικών GABAεργικών νευρώνων του ραβδωτού. Παρόλο που έχει βρεθεί το γονίδιο το οποίο προκαλεί την ασθένεια, δεν είναι γνωστό ακόμη με ποιο τρόπο οι αυξημένες επαναλήψεις CAG στη huntingtin μπορούν να προκαλέσουν το θάνατο των νευρώνων του ραβδωτού.

Στη νόσο του Huntington, το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων διαταράσσεται από τον εκφυλισμό αυτών των νευρώνων, και προκαλείται μια αυξημένη ενεργοποίηση του εγκεφαλικού φλοιού (Εικόνα 7.10). Αυτό έχει ως αποτελέσματα την υπερκινητικότητα, η οποία εμφανίζεται με πολύ χαρακτηριστικό τρόπο και είναι γνωστή ως χορεία του Χάντινγκτον. Η υπερκινητικότητα προκαλεί μείωση του βάρους του ατόμου, καθώς και δυσκολία στο συντονισμό κινήσεων καθιστώντας δύσκολες ακόμη και απλές ενέργειες, όπως το πλύσιμο, το ντύσιμο, τη κατανάλωση φαγητού.

Αλλαγές στο κύκλωμα των βασικών γαγγλίων στη νόσο Huntington



Εικόνα 7.8 Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων στη νόσο του Χάντινγκτον

7.8.6 Αταξία

Αταξία είναι μια κατάσταση στην οποία υπάρχει έλλειψη συντονισμού κινήσεων, η οποία μπορεί να επηρεάζει και την ισορροπία του σώματος κατά τη διάρκεια του βαδίσματος. Η εμφάνιση της αταξίας συνήθως σχετίζεται με έλλειμμα στη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας. Οι αταξίες μπορεί να είναι κληρονομικές, στις οποίες επηρεάζονται συγκεκριμένοι διάλυτοι ιόντων οι οποίοι εκφράζονται κυρίως από τους νευρώνες Purkinjee, όπως η υπομονάδα του διαύλου ασβεστίου Cav2.1 η οποία υποστηρίζει το ρεύμα τύπου-P/Q ασβεστίου. Υπάρχουν επίσης αταξίες οι οποίες είναι φαρμακοεπαγώμενες, δηλαδή να προκαλούνται από τη χρήση φαρμάκων ή αλκοόλ, ή μπορεί να έχουν κάποια αυτοάνοση αιτιολογία.

Βιβλιογραφία

- Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119 (Pt 2):593–609.
- Grosskreutz J, Van Den Bosch L, Keller BU (2010) Calcium dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell calcium* 47:165–174.
- Hatsopoulos NG, Donoghue JP (n.d.) The Science of Neural Interface Systems. <http://dxdoiorg/101146/annurevneuro051508135241>.
- Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G (2005) Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. Ashe J, ed. *Plos Biology* 3:e79.
- Lebedev MA, Nicolelis MAL (2006) Brain–machine interfaces: past, present and future. *Trends in Neurosciences* 29:536–546.
- Lozano AM, Kalia SK (2005) New Movement in Parkinson's. *Scientific American*:68–75.
- Ramachandran V, Oberman LM (2006) Broken Mirrors. *Scientific American*:1–8.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3:131–141.
- Rothwell JC (2012) Overview of neurophysiology of movement control. *Clin Neurol Neurosurg* 114:432–435.
- Simmons SB, Pierson ER, Lee SY, Goverman JM (2013) Modeling the heterogeneity of multiple sclerosis in animals. *Trends in Immunology* 34:410–422.

Κεφάλαιο 8 – Λειτουργίες μνήμης και μάθησης

Σύνοψη

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα παρουσιαστεί η νευροβιολογική βάση των διαδικασιών μνήμης. Στο πρώτο μέρος του κεφαλαίου, θα γίνει μια εισαγωγή στους διαφορετικούς τύπους που μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τη μνήμη (π.χ. έκδηλη και άδηλη), το νευροανατομικό υπόστρωμα του κάθε είδους μνήμης (π.χ. ιππόκαμπος και αμυγδαλή), καθώς και πειραματικά πρωτόκολλα σε πειραματόζωα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των διαδικασιών μνήμης. Στο δεύτερο μέρος του κεφαλαίου, θα περιγραφούν οι κυτταρικοί μηχανισμοί μνήμης και μάθησης, με ιδιαίτερη έμφαση στο μηχανισμό της μακρόχρονης ενδυνάμωσης. Θα γίνει όμως περιγραφή του εθισμού, της ευαισθητοποίησης, της συντελεστικής μνήμης σε ασπόνδυλα, καθώς και της βραχύχρονης ενδυνάμωσης/αποδυνάμωσης και της μακρόχρονης ενδυνάμωσης/αποδυνάμωσης. Για κάθε είδος κυτταρικής μάθησης, θα παρουσιάζεται το πρωτόκολλο μελέτης, τα κύτταρα τα οποία αφορά, και οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται. Για όποιον ενδιαφέρετε περαιτέρω για τις διαδικασίες της μνήμης, μπορεί να αναφερθεί και στο ηλεκτρονικό βιβλίο του Κωνσταντίνου Παπαθεοδώροπουλου με τίτλο «Εννοιες στην επιστήμη της μνήμης».

Προαπαιτούμενη γνώση

Γνώση της βασικής κυτταρικής φυσιολογίας του νευρικού συστήματος που παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια.

8.1 Εισαγωγή

Η μνήμη είναι η διαδικασία που απαιτείται για την κωδικοποίηση, αποθήκευση και ανάκληση πληροφοριών, οι οποίες επηρεάζουν τη συμπεριφορά του οργανισμού σε απόκριση των ερεθισμάτων που δέχεται. Η μάθηση είναι η διαδικασία κατά την οποία γίνεται η απόκτηση και η αποθήκευση πληροφοριών στο σύστημα της μνήμης, ώστε να μπορούν αργότερα να ανακληθούν.

Η μνήμη μπορεί να διακριθεί σε διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με τα είδη των πληροφοριών που αποθηκεύονται:

- μη-συνειρμική μνήμη
- αισθητική μνήμη
- έκδηλη επεισοδιακή μνήμη (αυτοβιογραφική)
- συναισθηματική μνήμη
- διαδικαστική μνήμη
- συνειρμική μνήμη (κλασσική και συντελεστική)
- μνήμη εργασίας

Διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου συμμετέχουν στην κωδικοποίηση, αποθήκευση και ανάκληση των παραπάνω κατηγοριών μνήμης, και περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, την παρεγκεφαλίδα, τον προμετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό.

8.2 Τα είδη της μνήμης

8.2.1 Εθισμός ή προσαρμογή (habituation)

Ο εθισμός είναι ένα είδος μη-συνειρμικής μνήμης, το οποίο έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στο σαλιγκάρι *Aplysia Californica*, και συγκεκριμένα στο αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου. Η συνεχής ενεργοποίηση ενός αντανακλαστικού οδηγεί στη μείωση της απόκρισης αυτού του αντανακλαστικού. Συγκεκριμένα, ένα απτικό ερέθισμα στο δέρμα του σίφωνα προκαλεί την απόσυρση του βραγχίου. Επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα μειώνουν σταδιακά την ένταση της απόσυρσης του βραγχίου (Εικόνα 8.1). Στο φυσικό του περιβάλλον, ένα υποθαλάσσιο δάσος με φύκια, η προσαρμογή σε αυτό το

αντανακλαστικό αποτρέπει την απόσυρση του βραγχίου σε απτικά ερεθίσματα των φυτικών οργανισμών ανάμεσα στους οποίους ζει αυτό το σαλιγκάρι.

8.2.2 Η ευαισθητοποίηση

Η ευαισθητοποίηση είναι ένα είδος μη-συνειρμικής μνήμης, το οποίο επίσης έχει μελετηθεί στο αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου στην *Aplysia Californica* (<http://www.hhmi.org/biointeractive/aplysias-gill-withdrawal-reflex-and-sensitization>). Η ευαισθητοποίηση αναφέρεται στην αύξηση της συμπεριφοράς μετά από ένα ετερόκλητο, έντονο ερέθισμα. Στην περίπτωση του αντανακλαστικού απόσυρσης του βραγχίου, ένα ηλεκτρικό, επώδυνο ερέθισμα στην ουρά προκαλεί αύξηση της απόσυρσης του βραγχίου στο απτικό ερέθισμα στο δέρμα του σίφωνα (Εικόνα 8.1). Στο φυσικό περιβάλλον του σαλιγκαριού, η ευαισθητοποίηση στην απόσυρση του βραγχίου έχει σκοπό να προστατέψει το σαλιγκάρι από την επίθεση άλλων ζώων, όπως ένας κάβουρας.

8.2.3 Κλασσική εξαρτημένη μάθηση

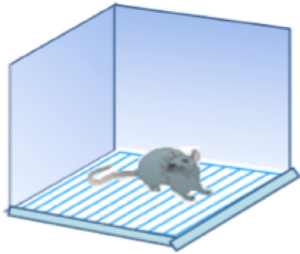
Η κλασσική εξαρτημένη μάθηση περιλαμβάνει τη συσχέτιση ενός ερεθίσματος με μια συμπεριφορά. Το πιο γνωστό παράδειγμα της κλασσικής εξαρτημένης μάθησης είναι το σκυλί του Ρανλόν. Σε αυτό το αρχικό πείραμα, ο Ρανλόν συσχέτισε ένα ουδέτερο αντικείμενο (π.χ. ένα πιρούνι) με την παρουσία φαγητού, και πέτυχε να προκαλεί την απόκριση του σκύλου στην παρουσία του φαγητού μόνο με την παρουσία του πιρουιού.

Πειραματικά, στα τρωκτικά ένα πείραμα που χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της κλασσικής εξαρτημένης μάθησης είναι η μάθηση του φόβου σε ηχητικό ερέθισμα. Σε αυτό το πείραμα, ο αρουραίος ή ο ποντικός τοποθετείται σε ένα ειδικό κλωβό. Μετά από τουλάχιστον 5 λεπτά, ακούγεται ένας ήχος ενώ δίνεται ένα ηλεκτροσόκ στις πατούσες του αρουραίου ή ποντικού και μετά από μερικά λεπτά, το ζώο επιστρέφει στο κλωβί του. Αν το ζώο τοποθετηθεί ξανά στον ίδιο κλωβό (έχοντας αλλάξει όμως τη μυρωδιά και κάποια άλλα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος) και ακούσει ξανά τον ήχο, θα εμφανίσει την απόκριση του φόβου, καθώς θα έχει συσχετίσει τον ήχο με το ηλεκτροσόκ. Η απόκριση του φόβου στα τρωκτικά χαρακτηρίζεται από 'πάγωμα', δηλαδή απουσία οποιασδήποτε κίνησης εκτός της αναπνοής (Εικόνα 8.1, βίντεο 8.1). Στα πειράματα ή παραδείγματα κλασσικής εξαρτημένης μάθησης υπάρχουν οι παρακάτω έννοιες.

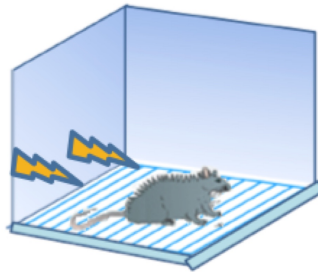
Πίνακας 8.1

Ερέθισμα/απόκριση	Σκυλί του Παβλόφ	Ακουστική μνήμη φόβου
Εξαρτημένο ερέθισμα	Φαγητό	Ηλεκτροσόκ
Μη-εξαρτημένο ερέθισμα	Φαγητό	Ηλεκτροσόκ
Ουδέτερο ερέθισμα	Πιρούνι	Ήχος
Εξαρτημένη απόκριση	Έκκριση σάλιου στον ήχο	Πάγωμα στον ήχο
Μη εξαρτημένη απόκριση	Έκκριση σάλιου στο φαγητό	Πάγωμα στο ηλεκτροσόκ

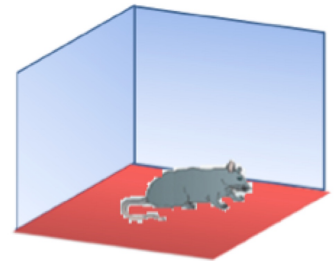
Προσαρμογή στο νέο
περιβάλλον



Ήχος +
Ηλεκτροσόκ



24 ώρες μετά
Διαφορετικό περιβάλλον
Ήχος



Εικόνα 8.1 Πειραματική διάταξη για τη μελέτη της εξαρτημένης μνήμης φόβου στα τρωκτικά

8.2.4 Συντελεστική εξαρτημένη μάθηση

Η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση περιλαμβάνει την εκμάθηση μιας συμπεριφοράς εξαιτίας του αποτελέσματος. Η έννοια της συντελεστικής εξαρτημένης μάθησης ξεκίνησε από τον Thorndike (Βίντεο, <https://www.youtube.com/watch?v=BDUjDOLre-8>), ο οποίος κατασκεύασε τον πρώτο θάλαμο για τη μελέτη της συντελεστικής μάθησης. Αυτός ο θάλαμος περιελάμβανε ένα μοχλό τον οποίο έπρεπε να μάθει να πατάει το ζώο για ανοίξει η πόρτα και να έχει πρόσβαση σε τροφή/νερό. Στη συνέχεια, ο Skinner ανέπτυξε το ειδικό κλουβί, γνωστό και ως Skinner box, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη μελέτη της συντελεστικής μάθησης. Το χαρακτηριστικό του Skinner box είναι η δυνατότητα επιλογής μεταξύ 2 συμπεριφορών και η έκθεση σε ελεγχόμενα ερεθίσματα. Η δυνατότητα της συντελεστικής εξαρτημένης μάθησης περιλαμβάνει τη χρήση κυρίως θετικών ενισχυτών συμπεριφοράς, δηλαδή ερεθίσματα τα οποία το ζώο έχει απόλυτη ανάγκη για να ζήσει ή του προκαλούν κάποιο θετικό συναίσθημα. Αντικείμενα τα οποία είναι απαραίτητα για την επιβίωση του ζώου όπως η τροφή και το νερό αποτελούν πρωτογενείς θετικούς ενισχυτές. Πολλές φορές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και δευτερογενείς ενισχυτές δηλαδή ερεθίσματα τα οποία έχουν συσχετιστεί με τους πρωτογενείς ενισχυτές.

8.2.5 Έκδηλη, επεισοδιακή ή σημασιολογική μνήμη

Αυτό το είδος της μνήμης περιλαμβάνει την απομνημόνευση ενός ή πολλών αντικειμένων, προσώπων, περιβαλλόντων ή γεγονότων. Υπάρχουν πολλές πειραματικές διαδικασίες για τη μελέτη της έκδηλης μνήμης στα τρωκτικά, οι οποίες εστιάζουν κυρίως στη χωρική μνήμη. Μια δημοφιλής διαδικασία που χρησιμοποιείται στα τρωκτικά είναι ο λαβύρινθος νερού. Πρόκειται για μια δεξαμενή νερού στην οποία τοποθετείται ο αρουραίος ή το ποντίκι, και καλείται να βρει μια πλατφόρμα που βρίσκεται κάτω από το νερό και δεν μπορεί να δει, καθώς το νερό έχει βαφεί με κάποιο χρώμα ώστε να μην είναι διάφανο. Με την καθημερινή εκπαίδευση, ο αρουραίος ή ο ποντικός χρησιμοποιεί περιβαλλοντικά ερεθίσματα στους τοίχους του δωματίου για να προσανατολιστεί στο τεταρτημόριο που βρίσκεται η πλατφόρμα. Έχοντας περιορίσει το χώρο που ψάχνει, πολύ γρήγορα βρίσκει την πλατφόρμα. Η πειραματική διαδικασία αναπτύχθηκε από τον Richard Morris και είναι γνωστή ως λαβύρινθος νερού Morris (Βίντεο 8.2).

8.2.6 Ενεργός μνήμη

Η ενεργός μνήμη είναι ένα ξεχωριστό είδος βραχύχρονης μνήμης, το οποίο επιτρέπει τη διατήρηση μιας πληροφορίας σε πραγματικό χρόνο (real time). Η ενεργός μνήμη μας επιτρέπει να θυμόμαστε έναν αριθμό τηλεφώνου μέχρι να τον πληκτρολογήσουμε ή να κάνουμε μια πράξη αριθμητικής νοερά. Η διαδικασία και το νευροανατομικό υπόβαθρο της μνήμης εργασίας θα αναλυθούν εκτενέστερα στο Κεφάλαιο 9 αυτού του βιβλίου.

8.2.7 Απόσβεση μνήμης

Σε διαδικασίες της συνειρμικής μνήμης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο οργανισμός μαθαίνει τη συσχέτιση μεταξύ ενός εξαρτημένου ερεθίσματος ή μιας συμπεριφοράς με ένα μη-εξαρτημένο ερέθισμα. Η συνεχής παρουσία του εξαρτημένου ερεθίσματος χωρίς το μη-εξαρτημένο προκαλεί μείωση της εξαρτημένης απόκρισης, μέχρι που γίνεται απόσβεση της εξαρτημένης απόκρισης. Η απόσβεση της μνήμης δεν αποτελεί σβήσιμο της παλιάς μνήμης αλλά τη δημιουργία μιας νέας μνήμης που αναστέλει την αρχική μνήμη.

8.3 Νευροανατομικό υπόβαθρο της μνήμης

Για τη δημιουργία και ανάκληση μιας μνήμης ή ενός μνημονικού επεισοδίου, μεσολαβούν τα παρακάτω στάδια:

- απόκτηση (εκμάθηση)
- παγίωση
- αποθήκευση
- ανάκληση
- επανα-παγίωση

Στις αρχές του 20ου αιώνα, κυριαρχούσε η άποψη ότι κάθε μνημονικό γεγονός αποθηκευόταν στο σημείο του εγκεφάλου που επεξεργαζόταν το αντίστοιχο γεγονός. Τη δεκαετία του 1950, μελετήθηκαν ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν αμνησία. Ο πιο γνωστός ασθενής είναι ο H.M., ο οποίος είχε υποστεί εκτομή του κροταφικού λοβού εξαιτίας επιληπτικών κρίσεων. Μετά την εγχείριση, μειώθηκαν τα επεισόδια των επιληπτικών κρίσεων, αλλά ο H.M. εμφάνιζε αδυναμία διατήρησης νέων μνημών για παραπάνω από μερικά λεπτά. Παρόλ' αυτά, μπορούσε να ανακαλέσει μνήμες από την παιδική του ηλικία, να εκτελέσει με επιτυχία δοκιμές της άδηλης μνήμης ενώ δεν είχε μειωθεί καθόλου το επίπεδο των διανοητικών ικανοτήτων του (μέσω τεστ IQ) (Squire, 2009). Η μελέτη αυτού του ασθενούς, καθώς και άλλων αμνησιακών ασθενών, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο ιππόκαμπος, μια περιοχή του εγκεφάλου που βρίσκεται στον κροταφικό λοβό, εμπλέκεται στη δημιουργία νέων μνημών. Από τότε, πολλαπλές μελέτες σε ανθρώπους όπως και σε πειραματόζωα έχουν υποστηρίξει επιτυχώς αυτό το συμπέρασμα. Ο κροταφικός λοβός περιλαμβάνει 2 περιοχές που υποστηρίζουν διαδικασίες μνήμης: α) τον ιππόκαμπο, ο οποίος συμμετέχει στη δημιουργία νέων έκδηλων μνημών και β) την αμυγδαλή, η οποία συμμετέχει στη δημιουργία συναισθηματικών μνημών.

8.4 Ο ιππόκαμπος

Ο ιπποκάμπος σχηματίζεται είναι μια δομή με σχήμα “C” που αποτελεί μέρος του έσω τοιχώματος του κροταφικού λοβού. Ο ιππόκαμπος διαφοροποιείται σε τρεις δομές: την οδοντωτή έλικα, το Αμμώνειο κέρασ και το υπόθεμα του ιπποκάμπου.

Το Αμμώνειο κέρασ περιλαμβάνει τέσσερα διακριτά πεδία γνωστά ως CA1-CA4. Η CA1 συνορεύει με το υπόθεμα του ιπποκάμπου ενώ η CA4 είναι μια ομάδα μεγάλων κυττάρων που καλύπτουν την πύλη της οδοντωτής έλικας (Εικόνα 8.3). Όλες οι περιοχές του ιπποκάμπου απαρτίζονται από ξεχωριστές στιβάδες. Στις περιοχές του Αμμωνείου κέρατος η πιο επιφανειακή στιβάδα ονομάζεται σκάφη (alveus) και περιλαμβάνει άξονες πυραμιδικών νευρώνων που προεκβάλλουν στην ψαλίδα μια από τις κύριες εξόδους του ιπποκάμπου. Ακολουθεί η πολυμορφική στιβάδα (stratum oriens), που αποτελείται από ανασταλτικά καλαθοειδή κύτταρα και από οριζόντια κύτταρα τριών επιπέδων (ονομάζονται έτσι καθώς οι άξονές τους νευρώνουν τρεις στιβάδες, την πολυμορφική στην οποία βρίσκονται και τα σώματά τους, την πυραμιδική και την ακτινωτή οι οποίες αναλύονται παρακάτω). Επίσης, στη στιβάδα αυτή υπάρχουν βασικοί δενδρίτες των πυραμιδικών νευρώνων, που δέχονται σήματα από άλλα πυραμιδικά κύτταρα. Ακολουθεί η πυραμιδική στιβάδα (stratum pyramidale) που περιλαμβάνει τα σώματα των κύριων διεγερτικών πυραμιδικών νευρώνων του ιπποκάμπου και είναι η πιο ευδιάκριτη στιβάδα. Περιλαμβάνονται επίσης διάφοροι τύποι ενδονευρώνων όπως αξονο-αξονικά και δίπολα κύτταρα. Πιο εσωτερικά, βρίσκεται μια από τις λεπτότερες στιβάδες, η διαυγής στιβάδα (stratum lucidum), μέσω της οποίας επικοινωνούν οι βρυώδεις ίνες των κοκκωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας με την περιοχή CA3. Στη συνέχεια, συναντάται η ακτινωτή στιβάδα (stratum radiatum) που περιέχει παράπλευρες ίνες της οδού Schaffer οι οποίες είναι προεκβολή της CA3 στη CA1, καθώς και ενδονευρώνες παρόμοιους με αυτούς των ανώτερων στιβάδων. Η επόμενη στιβάδα ονομάζεται βοθριώδης (stratum lacunosum), είναι επίσης λεπτή και περιλαμβάνει παράπλευρες ίνες Schaffer αλλά και ίνες της διατιτραίνουσας οδού από τα επιφανειακά επίπεδα του ενδορρινικού φλοιού. Λόγω του μικρού της μεγέθους συχνά συγκαταλέγεται μαζί με τη μοριώδη στιβάδα (stratum moleculare) σε μια ενιαία στιβάδα που ονομάζεται βοθριώδης-μοριώδης (stratum lacunosum-moleculare) (Burwell et al., 1995) (Εικόνα 8.6).

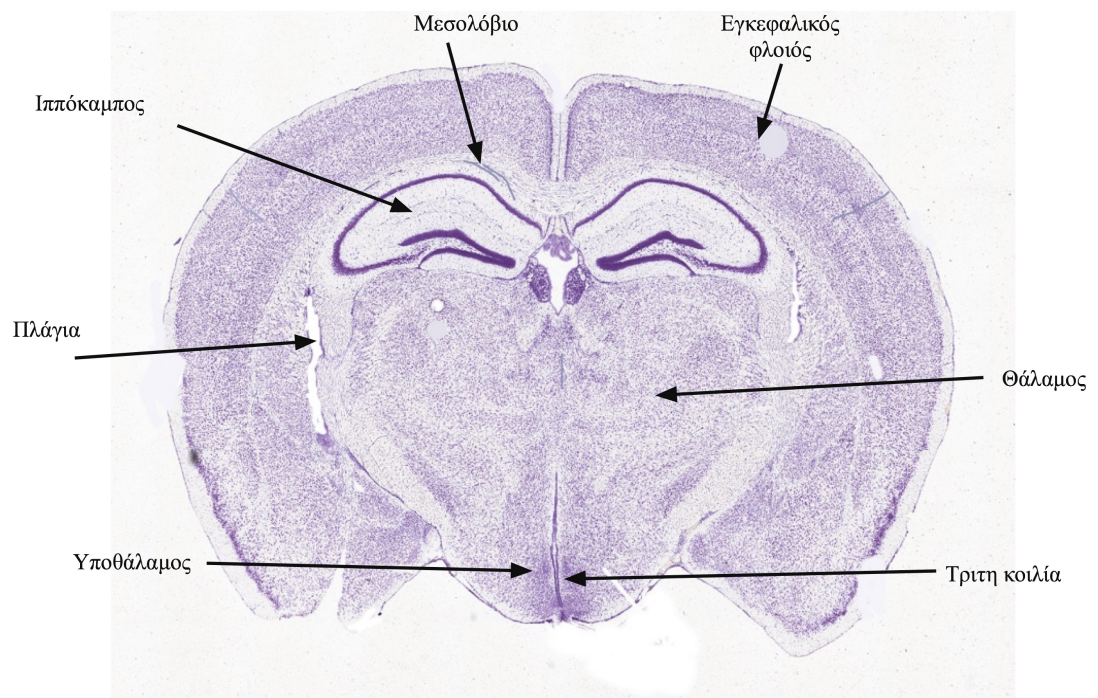
Μετά από την περιοχή CA1 ακολουθεί η περιοχή που ονομάζεται υπόθεμα. Το κυρίως υπόθεμα του ιπποκάμπου χωρίζεται από τον ενδορινικό φλοιό με δυο ταινίες του μεσοφλοιού, το προϋπόθεμα και το παραϋπόθεμα.

Η οδοντωτή έλικα αποτελείται επίσης από στιβάδες. Η πολυμορφική στιβάδα βρίσκεται πιο εξωτερικά και περιλαμβάνει πολλούς ενδονευρώνες και άξονες των κοκκιωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας που περνούν μέσω αυτής της στιβάδας στη CA3. Η κοκκιώδης στιβάδα που ακολουθεί περιέχει τα σώματα των κοκκιωδών κυττάρων. Αμέσως μετά βρίσκεται η μοριακή στιβάδα που χωρίζεται σε εσωτερική (1/3) και εξωτερική (2/3). Στην εσωτερική καταλήγουν σήματα από το μέσο διάφραγμα και σχηματίζονται συνάψεις μέσω των ινών της παράπλευρης οδοντωτής έλικας στους εγγύς δενδρίτες των κοκκιωδών κυττάρων. Από την εξωτερική μοριακή στιβάδα που βρίσκεται βαθύτερα όλων των υπολοίπων περνούν οι ίνες της διατιτραίνουσας οδού δημιουργώντας διεγερτικές συνάψεις με ακραίους κορυφαίους δενδρίτες των κοκκιωδών κυττάρων (Burwell et al., 1995).

Τα σήματα διέρχονται από τον ενδορινικό φλοιό μέσω των αξόνων της διατιτραίνουσας οδού. Οι άξονες αυτοί προέρχονται από τη στιβάδα 2 του ενδορινικού φλοιού και έχουν τις απολήξεις τους στην οδοντωτή έλικα και τη CA3. Υπάρχει ακόμα ένα διαφορετικό μονοπάτι από τη στιβάδα 3 του ενδορινικού φλοιού που καταλήγει άμεσα στη CA1. Κοκκιώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας στέλνουν τους άξονές τους, γνωστούς και ως βρυώδεις ίνες, στους νευρώνες της περιοχής CA3. Πυραμιδικά κύτταρα της περιοχής CA3 στέλνουν τους άξονές τους στη CA1 μέσω της οδού των παράπλευρων ινών Schaffer. Πυραμιδικά κύτταρα της CA1 στέλνουν τους άξονές τους στην περιοχή του υποθέματος και στις βαθύτερες στιβάδες του ενδορινικού φλοιού. Οι νευρώνες του υποθέματος στέλνουν τους άξονές τους κυρίως στον ενδορινικό φλοιό (Εικόνα 8.3).

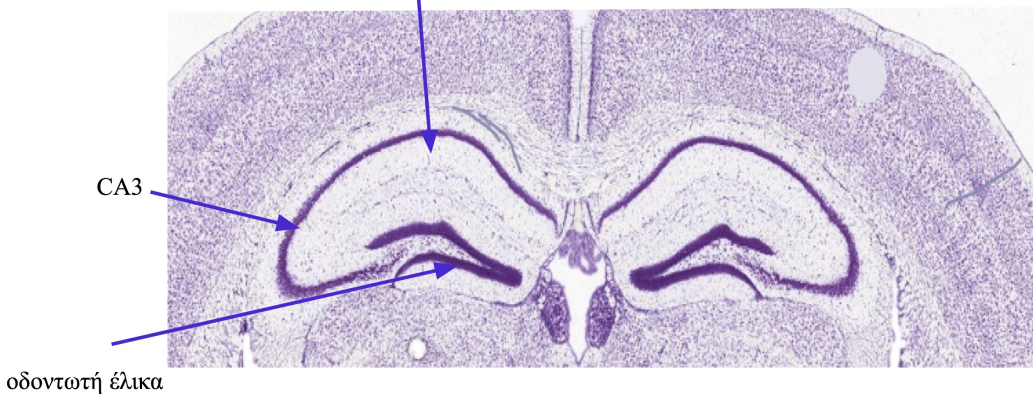
Εξωγενείς ίνες που επηρεάζουν τα εσωτερικά κυκλώματα του ιπποκάμπου εκπορεύονται από διάφορες πηγές όπως περιοχές του φλοιού των ημισφαιρίων, το σύμπλεγμα της αμυγδαλής, τον έσω πυρήνα του διαφράγματος και τον πυρήνα της διαγώνιας ταινίας, το θάλαμο, την υπερμαστιακή περιοχή και τους μεσεγκεφαλικούς πυρήνες της ραφής. Σημαντικό ποσοστό των ινών της φλοιοιπποκάμπειας σύνδεσης εκπορεύονται από τον οπίσθιο μετωποκογχικό φλοιό, το φλοιό της έλικας του προσαγωγίου και το φλοιό του κροταφικού πόλου περιοχές που αποτελούν θέσεις σύγκλισης σύνθετων αισθητικών πληροφοριών (ίνες από τον πρωτοταγή οπτικό, ακουστικό και σωματοαισθητικό φλοιό συγκλίνουν στις παραπάνω περιοχές με παρεμβολή διάφορων συνειρμικών πεδίων του βρεγματικού, μετωπιαίου και κροταφικού λοβού). Έτσι, οπτικά και ακουστικά συνειρμικά πεδία προβάλλουν στην περιρινική και ενδορινική περιοχή ενώ σύνθετα συνειρμικά πεδία του προμετωπιαίου φλοιού, το κάτω βρεγματικό λόβιο και η κάτω μοίρα του κροταφικού λοβού προβάλλουν στο προϋπόθεμα του ιπποκάμπου. Άρα η παραϊπποκάμπεια έλικα και τελικά ο ιπποκάμπος δέχονται ειδικές αισθητικές αλλά και πολυαισθητικές πληροφορίες από το φλοιό. Εφ' όσον η ενδορινική

Απεικόνιση του ιπποκάμπιου σχηματισμού σε μια στεφανιαία τομή από εγκέφαλο ποντικού
(Εικόνα από το εργαστήριο Σιδηροπούλου)

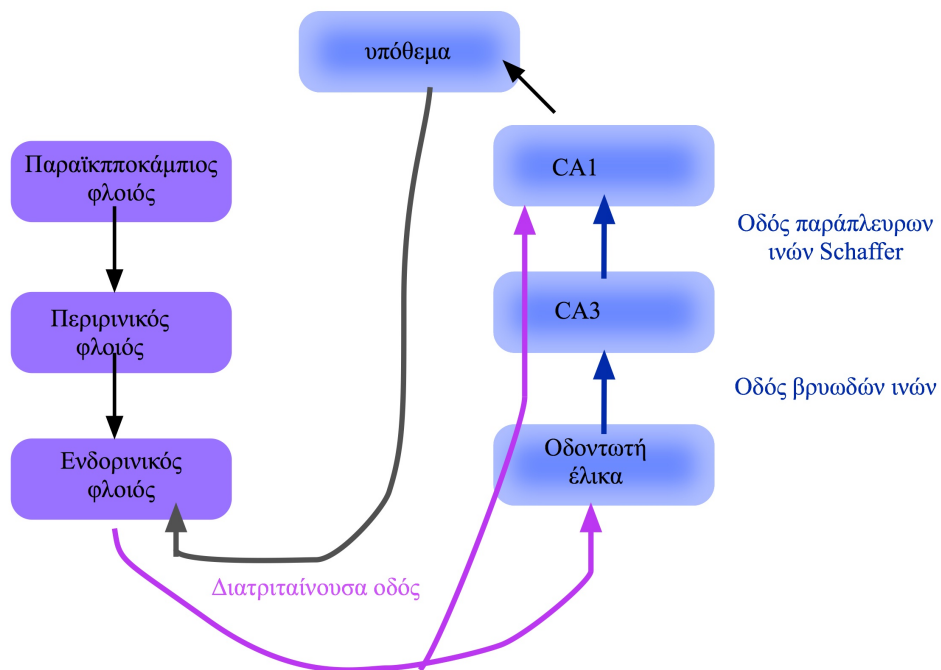


Εικόνα 8.2: Η δομή του ιπποκάμπου. Η θέση του ιπποκάμπου σε ένα εγκέφαλο μύς όπως φαίνεται σε στεφανιαία τομή (χρώση Nissl)

A. Οι υποπεριοχές του ιπποκάμπου
CA1



B. Το νευρωνικό κύκλωμα του ιπποκάμπου



Εικόνα 8.3 Οι υποπεριοχές και το κύκλωμα του ιπποκάμπου

περιοχή δέχεται και οσφρητικές πληροφορίες από τον οσφρητικό βολβό ή από τον απιοειδή φλοιό είναι πιθανό ο ιππόκαμπος να δέχεται πληροφορίες προερχόμενες από όλες τις αισθήσεις.

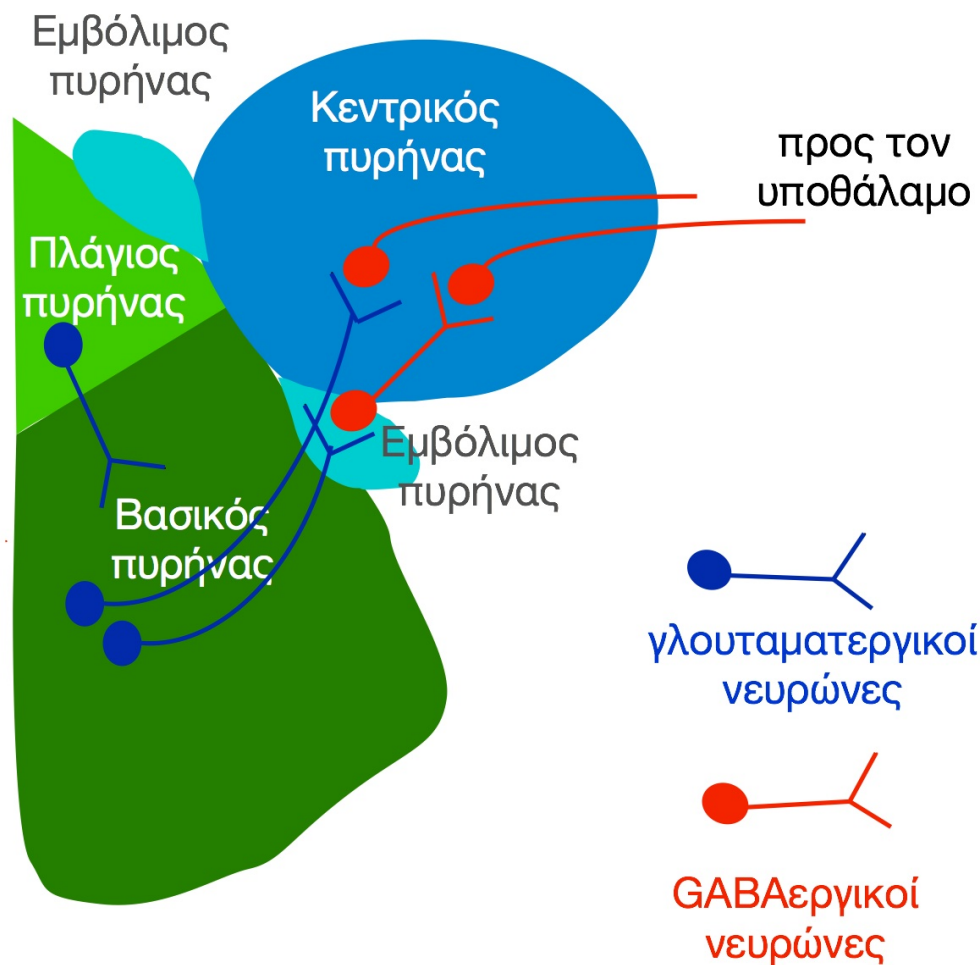
Ο ιππόκαμπος μέσω του ενδορινικού και του περιρινικού φλοιού επιτυγχάνει συνδέσεις με το φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων οι οποίες είναι σε μεγάλο βαθμό αμοιβαίες με τις αντίστοιχες προσαγωγούς συνδέσεις που προέρχονται από τις ίδιες πηγές. Μέσω αυτών των αποκλινουσών συνδέσεων ο ιππόκαμπος στέλνει τις πληροφορίες σε διάφορες και απομακρυσμένες περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων που περιλαμβάνουν πρωτοταγή αισθητικά πεδία, ειδικά αισθητικά συνειρμικά πεδία και

πολυαισθητικά συνειρμικά πεδία. Συνοπτικά οι κύριες συνδέσεις του ιπποκάμπου πραγματοποιούνται με υποφλοιϊκές δομές που ανήκουν στο στεφανιαίο σύστημα και με συνειρμικά πεδία του φλοιού.

Ο ιππόκαμπος εμφανίζει χαμηλή ρυθμική ηλεκτρική δραστηριότητα γνωστή ως θ ρυθμός η γένεση του οποίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την άμεση σύνδεση του ιπποκάμπου με τον έσω πυρήνα του διαφράγματος αλλά και από την έμμεση διαφραγματο-ενδορινο-ιπποκάμπεια σύνδεση.

8.5 Η αμυγδαλή

Η αμυγδαλή είναι μια περιοχή που εμπλέκεται στη συναισθηματική μνήμη και έχει μελετηθεί εκτενώς σχετικά με τη μνήμη του φόβου. Είναι μια περιοχή η οποία βρίσκεται στο τέλος του ιπποκάμπειου σχηματισμού, με σχήμα αμυγδάλου (από αυτό το σχήμα πήρε και το όνομά της). Η αμυγδαλή αποτελείται από τον πλάγιο πυρήνα, το βασικό πυρήνα και τον κεντρικό πυρήνα. Ενδιάμεσα αυτών των πυρήνων υπάρχουν τα παρένθετα κύτταρα (intercalated cells). Η μορφολογία και τα είδη των νευρώνων στο βασικό και πλευρικό πυρήνα της αμυγδαλής είναι παρόμοια με τον εγκεφαλικό φλοιό. Συγκεκριμένα, οι προβλητικοί νευρώνες του πλευρικού και βασικού πυρήνα είναι πυραμιδικά, γλουταματεργικά κύτταρα. Αντίθετα, η δομή του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής είναι σαν αυτή του ραβδωτού και οι προβλητικοί νευρώνες του κεντρικού πυρήνα είναι ανασταλτικοί GABAεργικοί νευρώνες. Πολυ-αισθητικά ερεθίσματα από τον εγκεφαλικό φλοιό ή μέσω του θαλάμου συνάπτονται αρχικά στο πλευρικό και στο βασικό πυρήνα της αμυγδαλής. Οι νευρώνες αυτών των πυρήνων προβάλλουν στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής είτε άμεσα ή μέσω των intercalated cells. Οι νευρώνες του κεντρικού πυρήνα προβάλλουν στον υποθάλαμο και σε κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους που επηρεάζουν την κίνηση του οργανισμού (Εικόνα 8.4).



Εικόνα 8.4: Το μικροκύκλωμα της αμυγδαλής

8.6 Κυτταρικοί μηχανισμοί μνήμης και μάθησης

Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα αναπαρίστανται στον εγκέφαλο ως χωρο-χρονικά μοτίβα ενεργοποίησης των νευρώνων. Ένα μνημονικό γεγονός αποθηκεύεται ως αλλαγές σε συνάψεις νευρώνων που δέχονται και ενεργοποιούνται από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Ανάλογα με το είδος της μνήμης αλλά και το στάδιο στη διαδικασία δημιουργίας της μνήμης που μελετάται, έχουν βρεθεί διάφοροι κυτταρικοί μηχανισμοί.

Στη μελέτη του εθισμού στο σαλιγκάρι *Aplysia*, έχει βρεθεί ότι συνεχή, επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα προκαλούν μείωση της έκλυσης του νευροδιαβιβαστή από τον αισθητικό νευρώνα του σίφωνα στον κινητικό νευρώνα του βραγχίου.

Στη μελέτη της ευαισθητοποίησης, έχει βρεθεί ότι ένα αλογόνο ερέθισμα στην ουρά προκαλεί βραχύχρονη ευαισθητοποίηση η οποία υποστηρίζεται από ετεροσυναπτική διευκόλυνση (Εικόνα 8.8). Συγκεκριμένα, δημιουργείται μια αξο-αξονική σύναψη μεταξύ του διάμεσου διεγερτικού νευρώνα (ο οποίος ενεργοποιείται από τον αισθητικό νευρώνα που μεταφέρει σήματα από την ουρά) και του αισθητικού νευρώνα του σίφωνα. Το έντονο ερέθισμα στην ουρά ενεργοποιεί τον αισθητικό νευρώνα που δέχεται ερεθίσματα από την ουρά, ο οποίος εκλύει γλουταμικό οξύ και ενεργοποιεί το διάμεσο νευρώνα, ο οποίος εκλύει το νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη. Η σεροτονίνη δρα στους υποδοχείς στο τερματικό του άξονα του

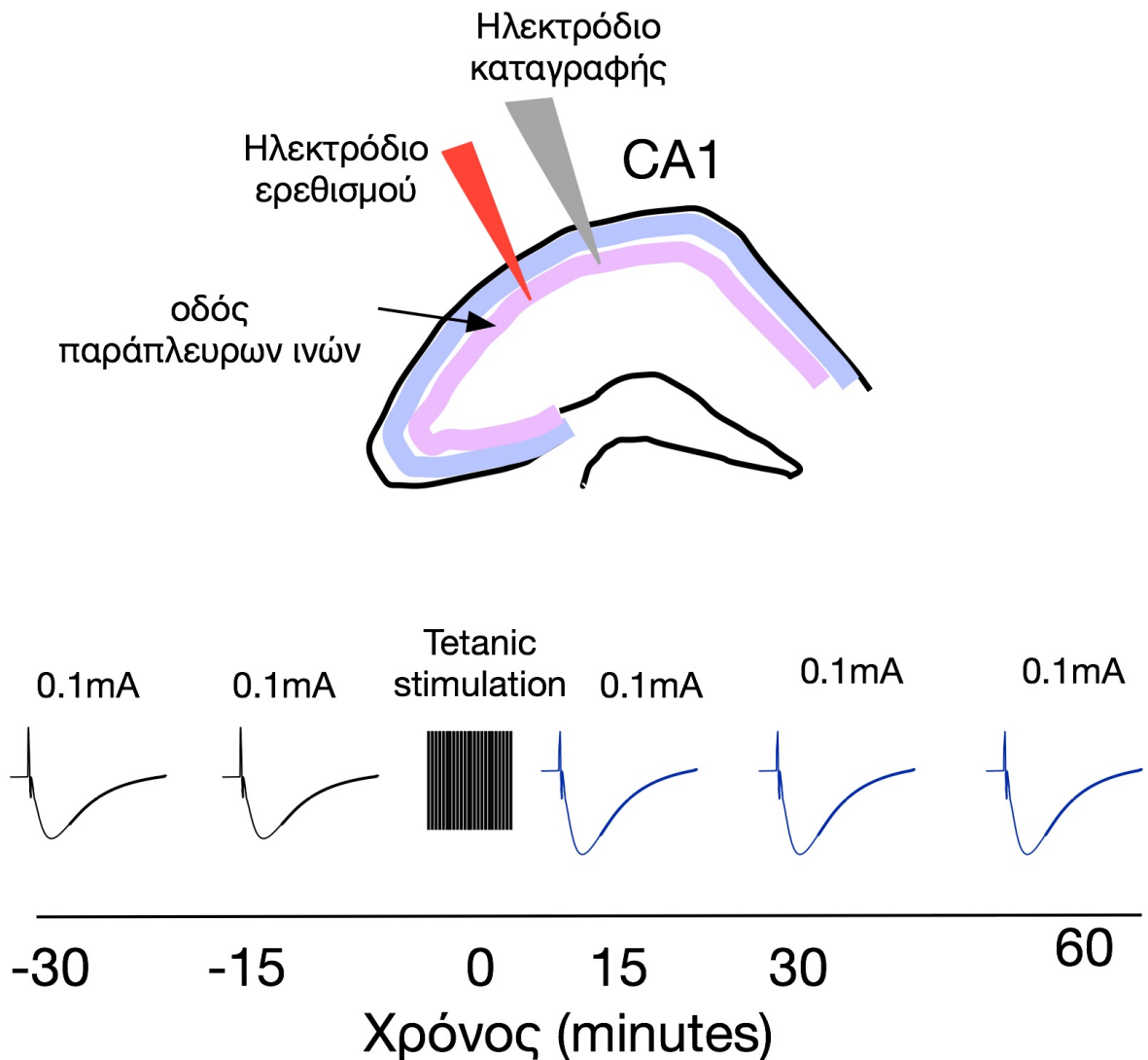
αισθητικού νευρώνα από το σίφωνα, όπου προκαλεί αύξηση του κυκλικού AMP, κατόπιν αύξηση της ενεργότητας της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA), η οποία φωσφορυλιώνει διαύλους καλίου και διαύλους ασβεστίου προκαλώντας μείωση των ρευμάτων καλίου και αύξηση των ρευμάτων ασβεστίου, αντίστοιχα. Αυτή η αλλαγή στα ιοντικά ρεύματα προκαλεί μια καθαρή αύξηση των ρευμάτων ασβεστίου, τα οποία επηρεάζουν άμεσα την ποσότητα νευροδιαβιβαστή που εκλύεται. Με αυτό το μηχανισμό, η ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που θα εκλυθεί σε ένα απτικό ερέθισμα στο δέρμα του σίφωνα θα προκαλέσει έκλυση μεγαλύτερης ποσότητας νευροδιαβιβαστή στη σύναψη με τον κινητικό νευρώνα του βραγχίου, ο οποίος θα εμφανίσει μεγαλύτερη ενεργοποίηση με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη απόσυρση του βραγχίου. Αν προκληθούν 5 επώδυνα ερεθίσματα στην ουρά με ηλεκτροσόκ, η ευαισθητοποίηση που προκαλείται στο αντανακλαστικό της απόσυρσης του βραγχίου είναι μακρόχρονη και διαρκεί πολλές μέρες.

Πειραματικές μελέτες από το 1970, έχουν προτείνει ως φυσιολογικό υπόβαθρο της έκδηλης μνήμης, η οποία υποστηρίζεται από τη δομή του ιπποκάμπου στα θηλαστικά, ένα φαινόμενο που ονομάζεται μακρόχρονη ενδυνάμωση. Μια σύναψη που συνδέει δύο κύτταρα ενδυναμώνεται εάν και τα κύτταρα είναι ταυτόχρονα ενεργά. Το κυτταρικό φαινόμενο που υποστηρίζει τη δημιουργία και αποθήκευση ενός μνημονικού γεγονότος είναι η μακρόχρονη ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP). Αντίθετα, μια σύναψη που συνδέει δύο νευρώνες αποδυναμώνεται αν η συγχρονισμένη ενεργοποίησή τους είναι πολύ μικρή. Το αντίστοιχο κυτταρικό φαινόμενο είναι η μακρόχρονη αποδυνάμωση (long-term depression, LTD).

Η μακρόχρονη ενδυνάμωση των συνάψεων αναφέρεται στην αύξηση της συναπτικής απόκρισης μετά από έναν έντονο ερεθισμό, κατά τον οποίο ενεργοποιούνται τόσο οι προσυναπτικοί όσο και οι μετασυναπτικοί νευρώνες (Εικόνα 8.4). Η αύξηση της συναπτικής απόκρισης μπορεί να παραμείνει για πολλές ώρες, έως και μέρες. Για την επαγωγή της μακρόχρονης ενδυνάμωσης χρησιμοποιούνται διαφορετικούς είδους έντονα ερεθίσματα, όπως α) τετανικός ερεθισμός (100Hz για 1sec, 2-3 φορές), β) ερεθισμός ριπών σε ρυθμό θήτα (theta-burst), γ) συγχρονισμένος ερεθισμός ενός προ και ενός μετασυναπτικού νευρώνα.

Η μακρόχρονη ενδυνάμωση περιλαμβάνει τρεις βασικές ιδιότητες, συνεργατικότητα, συνειρμικότητα και εξειδίκευση. Η συνεργατικότητα αναφέρεται στην ύπαρξη ενός κατώφλιου ισχύος που υπάρχει για την επαγωγή. Ασθενή ερεθίσματα που ενεργοποιούν λίγες μόνο προσαγωγούς ίνες δεν προκαλούν LTP, ασθενή τετανικά ερεθίσματα προκαλούν μετα-τετανική ενδυνάμωση (PTP, post-tetanic potentiation), ενδιάμεσης έντασης ερεθίσματα προκαλούν βραχύχρονη ενδυνάμωση (STP, short-term potentiation) ενώ ισχυρά τετανικά ερεθίσματα προκαλούν LTP. Η συνειρμικότητα περιγράφει την ικανότητα ενός ασθενούς ερεθίσματος να ενδυναμωθεί εάν συμβεί ταυτόχρονα με ένα ισχυρό τετανικό ερέθισμα σε μια ξεχωριστή αλλά συγκλίνουσα είσοδο σήματος. Η εξειδίκευση αναφέρεται στην έλλειψη ενδυνάμωσης συνάψεων που δεν είναι ενεργές τη στιγμή του τετάνου. Οι τρεις παραπάνω ιδιότητες συνοψίζονται στο γεγονός ότι μια σύναψη υφίσταται ενδυνάμωση αν και μόνο αν είναι ενεργή τη στιγμή που η περιοχή των δενδριτών στην οποία καταλήγει είναι επαρκώς εκπολωμένη (Malenka and Nicoll, 1993).

Εκτός από τη δυνατότητα αύξησης της συναπτικής απόκρισης μετά από ένα έντονο ερέθισμα, υπάρχει και η δυνατότητα μείωσης της συναπτικής απόκρισης μετά από ένα παρατεταμένο, αδύναμο ερέθισμα. Παρατεταμένα, μικρής συχνότητας ερεθίσματα (π.χ. 1Hz για 15min) προκαλούν τη μείωση της συναπτικής απόκρισης σε τομές ιπποκάμπου, η οποία μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον μία ώρα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται μακρόχρονη αποδυνάμωση.



Εικόνα 8.5 Πειραματική διάταξη για τη μελέτη της μακρόχρονης ενδυνάμωσης.

8.6.1 Επαγωγή της μακρόχρονης ενδυνάμωσης/αποδυνάμωσης – Ο ρόλος του NMDA υποδοχέα

Έχει βρεθεί ότι η μακρόχρονη ενδυνάμωση και αποδυνάμωση απαιτεί τη λειτουργία του NMDA υποδοχέα του γλουταμικού οξέως. Ο NMDA υποδοχέας μπλοκάρεται από ένα ιόν μαγνησίου κάτω από συνθήκες ηρεμίας. Για να επιτραπεί η λειτουργία του υποδοχέα, πρέπει το δυναμικό της μεμβράνης του κυττάρου να εκπολωθεί. Αυτός ο τρόπος λειτουργίας καθιστά τον NMDA υποδοχέα ιδανικό για να υποστηρίξει τη συνεργατικότητα που απαιτείται για την επαγωγή LTP, οπότε χρειάζεται εκπόλωση της μεμβράνης για την απομάκρυνση του ιόντος μαγνησίου που παρεμποδίζει το δίαυλο ταυτόχρονα με την απελευθέρωση γλουταμικού από τα προσυναπτικά κύτταρα. Ασθενείς ερεθισμοί οδηγούν σε ενεργοποίηση λίγων μόνο ιών και αποτυγχάνουν στην επαγωγή LTP όχι λόγω ανεπάρκειας γλουταμικού για την ενεργοποίηση των NMDA αλλά λόγω ανεπαρκούς εκπόλωσης για την απομάκρυνση του Mg. Όταν μετά από ένα ισχυρό ερέθισμα ενεργοποιηθούν ταυτόχρονα πολλές ίνες η εκπόλωση διασπείρεται μεταξύ των γειτονικών συνάψεων αυξάνοντας την άρση της παρεμπόδισης των NMDA υποδοχέων. Η συνειρμικότητα εξηγείται με παρόμοιο τρόπο, με τη διαφορά ότι η απαιτούμενη εκπόλωση παρέχεται από διαφορετικό

σύνολο συγκλινουσών ινών. Αυτές οι βοηθητικές είσοδοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν οποιοδήποτε νευροδιαβιβαστή που προκαλεί εκπόλωση. Η εξειδίκευση θέσης εξηγείται από την ανάγκη απελευθέρωσης επαρκούς συγκέντρωσης γλουταμικού από τα προσυναπτικά άκρα για την ενεργοποίηση αρκετών NMDA υποδοχέων (Bliss and Collingridge, 1993).

Η χρήση ανταγωνιστών του NMDA παρεμποδίζει την επαγωγή LTP (Collingridge et al., 1983). Παρόλα αυτά η εφαρμογή NMDA δεν αρκεί για να επάγει LTP αν και επάγει STP (Malenka et al., 1989). Η παραπάνω διαπίστωση σχετίζεται με την παράδοση παρατήρηση κατά την οποία ένα χαμηλό επίπεδο ενεργοποίησης NMDA υποδοχέων που από μόνο του είναι ανεπαρκές για να επάγει LTP μπορεί να οδηγήσει σε ακόλουθη εξασθένηση της ικανότητας επαγωγής LTP. Άλλοι παράγοντες είτε προσυναπτικοί είτε μετασυναπτικοί διευκολύνουν ή και επιτρέπουν την επαγωγή μακρόχρονης ενδυνάμωσης. Έτσι, για παράδειγμα, επισημάνθηκε ο ρόλος των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού οξέως μέσω χρήσης ανταγωνιστών, οι οποίοι μειώνουν τη διάρκεια του LTP.

8.6.2 Ο ρόλος του Ca^{2+} στη μακρόχρονη ενδυνάμωση

Χρήση τεχνικών απεικόνισης Ca^{2+} έδειξε ότι ο τετανικός ερεθισμός αυξάνει τα επίπεδα Ca^{2+} σε δενδρίτες και στις άκανθες. Μέρος αυτού του σήματος εξαρτάται από τη συναπτική ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων και εν μέρει αντικατοπτρίζει την είσοδο ιόντων Ca^{2+} μέσω των τασεοελεγχόμενων Ca^{2+} διαύλων. Αύξηση Ca^{2+} μετά το τετανικό ερέθισμα για 3sec είναι ικανή να προκαλέσει μακρόχρονη ενδυνάμωση όπως φάνηκε με χρήση φωτο-ενεργοποιούμενου χυλικού παράγοντα που εγκλωβίζει Ca^{2+} (Malenka et al., 1992).

Από πειράματα απεικόνισης Ca^{2+} απορρέουν ενδείξεις ενίσχυσης του ρεύματος Ca^{2+} που διαπερνά τους NMDA υποδοχείς με τη συμβολή της απελευθέρωσης των ενδοκυττάρων αποθεμάτων Ca^{2+} . Το ρεύμα Ca^{2+} που σχετίζεται με τη συναπτική ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων υφίσταται μείωση παρουσία φαρμάκων τα οποία προκαλούν παρεμπόδιση της Ca^{2+} επαγωγίμης απελευθέρωσης Ca^{2+} και εξάντληση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων Ca^{2+} αντίστοιχα. Η τριφωσφορική ινositόλη που παράγεται ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των υποδοχέων μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού οξέως, όπως και το Ca^{2+} που διέρχεται από τους NMDA υποδοχείς συμμετέχει στην απελευθέρωση Ca^{2+} από τα ενδοκυττάρια αποθέματα και η ενεργοποίηση των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού οξέως μπορεί να προκαλέσει μακρόχρονη ενδυνάμωση ακόμα και όταν οι NMDA υποδοχείς είναι μπλοκαρισμένοι. Αυτό υποδεικνύει ότι η απελευθέρωση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων Ca^{2+} μπορεί να υποκαταστήσει τη σηματοδότηση Ca^{2+} που μεσολαβείται από τους NMDA υποδοχείς (Bortolotto and Collingridge, 1993).

8.6.3 Έκφραση της μακρόχρονης ενδυνάμωσης

Η αύξηση της μετασυναπτικής απόκρισης που δημιουργείται σε ενδυναμωμένες συνάψεις μπορεί να προέρχεται από:

- προσυναπτικές τροποποιήσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του γλουταμικού οξέως που απελευθερώνεται σε κάθε ώση,
- μετασυναπτικές τροποποιήσεις όπως αύξηση του αριθμού των υποδοχέων ή αλλαγή σε κάποια λειτουργική τους ιδιότητα,
- εξωσυναπτικές αλλαγές όπως η μείωση της πρόληψης L-γλουταμικού από τα κύτταρα γλοίας που οδηγεί σε αυξημένη διαθεσιμότητα του νευροδιαβιβαστή στους υποδοχείς του και
- μορφολογικές τροποποιήσεις.

Αρχικές μελέτες μέτρησης ραδιοσημασμένου L-γλουταμικού από τον ιππόκαμπο πριν και μετά την επαγωγή LTP διαπιστώθηκε ότι η απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή αυξάνεται. Η ρύθμιση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή θα μπορούσε να συμβαίνει σε οποιοδήποτε από τα στάδια της αλληλουχίας γεγονότων από την είσοδο του Ca^{2+} , την κινητοποίηση, την αγκύρωση και τη σύντηξη των κυστιδίων έως την εξωκυττάρωσή του. Αλλαγές στην ομοιόσταση του Ca^{2+} που σχετίζονται με τη μακρόχρονη ενδυνάμωση είναι υπεύθυνες για μόνιμες αλλαγές στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή. Τα επίπεδα Ca^{2+} εμφανίστηκαν αυξημένα σε συναπτοσώματα προερχόμενα από την περιοχή της οδοντωτής έλικας 45 λεπτά μετά την επαγωγή LTP, αποτελώντας πιθανή εξήγηση για την αυξημένη ικανότητα συναπτοσωμάτων που έχουν υποστεί ενδυνάμωση να απελευθερώνουν το μεταφερόμενο φορτίο. Εναλλακτικά το LTP μπορεί να συνδέεται με αύξηση της ευαισθησίας στο Ca^{2+} διαφόρων παραγόντων του μηχανισμού απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή. Διαδικασίες που ελέγχουν την ικανότητα του συναπτικού άκρου να ανταποκρίνεται στη

διατηρούμενη ενεργότητα όπως η σύνθεση του διαβιβαστή, η μεταφορά και φόρτωση των κυστιδίων και η απελευθέρωσή τους από τον κυτταροσκελετό μπορούν να συμβάλλουν στη μακρόχρονη ενδυνάμωση μόνο στο εύρος που επηρεάζουν είτε την πιθανότητα σύντηξης των κυστιδίων ή την ποσότητα του διαβιβαστή που πακετάρεται σε αυτά (Bliss and Collingridge, 1993).

Η πλειονότητα των μελετών που αφορούν τους κυτταρικούς μηχανισμούς διατήρησης της μακρόχρονης ενδυνάμωσης υποστηρίζουν ότι συμμετέχουν κυρίως μετασυναπτικές τροποποιήσεις. Η διευκόλυνση που παρατηρείται με τους συζευγμένους παλμούς δεν αλλάζει μετά την επαγωγή μακρόχρονης ενδυνάμωσης. Η διευκόλυνση στον ιππόκαμπο είναι ένα προσυναπτικό φαινόμενο (Εικόνα 8.9). Εάν η μακρόχρονη ενδυνάμωση στον ιππόκαμπο υποστηρίζεται από προσυναπτικούς μηχανισμούς, τότε θα ήταν αναμενόμενο να εμφανίζεται μια αλλαγή στο μέγεθος της προ-συναπτικής διευκόλυνσης μετά την επαγωγή του LTP.

Στο μετασυναπτικό νευρώνα, η διάνοιξη των NMDA υποδοχέων αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ενδοκυττάρου Ca^{2+} , το οποίο προσδένεται σε ειδικές πρωτεΐνες όπως η calcineurin και η καλμοδουλίνη. Το σύμπλοκο ασβεστίου-καλμοδουλίνης ενεργοποιεί την κινάση ασβεστίου-καλμοδουλίνης (calcium-calmodulin kinase –CamK). Υπάρχουν πέντε ισομορφές αυτής της κινάσης, με τις ισομορφές II και IV να έχουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή του LTP. Φαρμακολογικές μελέτες καθώς και διαγονιδιακά ζώα έχουν παρουσιάσει ενδείξεις για σημαντικό ρόλο της CamKII (πρωτεϊνικής κινάσης εξαρτώμενης από Ca^{2+} / καλμοδουλίνη. Η CamKII αυτοφωσφορυλιώνεται και κατόπιν φωσφορυλιώνει τους AMPA υποδοχείς στη μεμβράνη, καθώς και άλλες πρωτεΐνες της μεμβράνης και του ενδοκυττάρου χώρου (Εικόνα 8.10).

Εκτός από τη CamKII, άλλες κινάσες που εμπλέκονται είναι η cAMP εξαρτώμενη κινάση PKA, η φωσφολιπιδο- εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση (PKC), αλλά και πρωτεΐνες κινάσες τυροσίνης (PTKs), γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης της MAP-2 (microtubule associated protein) κινάσης μετά από ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα. Για τη μακρόχρονη διατήρηση του LTP (αρχικά μετά τα πρώτα 30 λεπτά), απαιτείται πρωτεΐνοσύνθεση, η οποία γίνεται από ήδη υπάρχοντα mRNA όχι μόνο στο κυτταρικό σώμα αλλά και τοπικά στους δενδρίτες. Για τη διατήρηση του LTP πέραν των 3 ωρών, είναι απαραίτητη και η μεταγραφή γονιδίων .

Το μετασυναπτικό συστατικό της έκφρασης της μακρόχρονης ενδυνάμωσης εμπεριέχει αλλαγές στον αριθμό ή/και στις ιδιότητες διαύλων ιόντων (κυρίως των AMPA υποδοχέων) που μεσολαβούν στη συναπτική διαβίβαση. Οι αλλαγές που συμβαίνουν και υποστηρίζουν την έκφραση του LTP είναι οι παρακάτω (Εικόνα 8.11):

- Φωσφορυλίωση των AMPA υποδοχέων και αύξηση της αγωγιμότητάς τους. Τα γονίδια των AMPA υποδοχέων διαθέτουν αρκετές ομόλογες αλληλουχίες για φωσφορυλίωση από διάφορες κινάσες (Gasic and Hollmann, 1992), όπως η CamKII, η PKA και η PKC. Οι φωσφορυλιωμένοι AMPA υποδοχείς έχουν μεγαλύτερη αγωγιμότητα, κι έτσι η φωσφορυλίωσή τους μπορεί αυξάνει τη συναπτική απόκριση.
- άξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων στη μεμβράνη. Οι AMPA υποδοχείς δεν είναι στάσιμοι στη μεμβράνη αλλά ανακυκλώνονται με ένα σταθερό ρυθμό ενδοκυττάρωσης και ένα ρυθμό ενσωμάτωσης στη μεμβράνη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το LTP αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων στη μεμβράνη μέσω επίδρασης της λειτουργίας των πρωτεϊνών που επηρεάζουν αυτή την ανακύκλωση. Συγκεκριμένα, αυξάνεται η ενσωμάτωση των υποδοχέων στη μεμβράνη μέσω ενεργοποίησης της SAP-97 πρωτεΐνης, ενώ οι AMPA υποδοχείς σταθεροποιούνται στη μεμβράνη μέσω αυξημένης αλληλεπίδρασης με το πρωτεϊνικό υπόστρωμα της μετασυναπτικής πυκνότητας-95 (post-synaptic density-95 (PSD-95)) (Malinow and Malenka, 2002).
- αύξηση των δενδριτικών ακάνθων. Όταν επάγεται μεγάλη αύξηση των AMPA υποδοχέων στη μεμβράνη, η μία δενδριτική άκανθα δεν επαρκεί για να υποστηρίξει την ενσωμάτωση των υποδοχέων και δημιουργούνται νέες δενδριτικές άκανθες (Εικόνα 8.11).

8.6.4 Οπισθόδρομη σηματοδότηση

Η πιθανότερη αφορμή για την επαγωγή LTP είναι η είσοδος Ca^{2+} μέσω των NMDA διαύλων που βρίσκονται στο μετασυναπτικό κύτταρο. Όπως είδαμε όμως φαίνεται η διατήρηση της ενδυναμωμένης απόκρισης να αποδίδεται εν μέρει σε προσυναπτικούς μηχανισμούς. Ως συμφιλίωση των δύο αυτών παρατηρήσεων προτάθηκε η απελευθέρωση ενός ενδοκυττάρου σήματος από το σημείο επαγωγής του μετασυναπτικού κυττάρου που οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση διαβιβαστή από τα προσυναπτικό άκρο. Υποψήφιοι οπισθόδρομοι αγγελιοφόροι αποτελούν το αραχιδονικό οξύ και το NO. Το αραχιδονικό πληροί τις προϋποθέσεις που χαρακτηρίζουν τους οπισθόδρομους αγγελιοφόρους καθώς απελευθερώνεται στο

εξωκυττάριο υγρό από καλλιέργειες νευρικών κυττάρων με ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων, η εκροή και η διαθεσιμότητά του μετασυναπτικά αυξάνεται μετά από επαγωγή LTP, η χρήση αναστολέων της φωσφολιπάσης A2 (η οποία απελευθερώνει το αραχιδονικό από τα φωσφολιπίδια) παρεμποδίζει την επαγωγή LTP και τέλος παροδική χορήγηση αραχιδονικού σε συνάψεις του ιπποκάμπου προκαλούν μια βραδείας εφόρμησης ενδυνάμωση. Πιθανούς στόχους του αραχιδονικού δεν αποτελούν μόνο τα προσυναπτικά άκρα όπου αυξάνει την απελευθέρωση L-γλουταμικού και νευρογλοιακά κύτταρα όπου μειώνει την πρόσληψή του αλλά και το μετασυναπτικό κύτταρο όπου για παράδειγμα μπορεί να ενισχύσει τα ρεύματα που διέρχονται μέσω των NMDA υποδοχέων. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO), όπως και το αραχιδονικό, απελευθερώνεται από καλλιεργούμενα νευρικά κύτταρα εκτεθειμένα σε NMDA. Αναστολείς του ενζύμου συνθάση του NO προκαλούν παρεμπόδιση της επαγωγής LTP. Πρέπει να τονιστεί ότι η ενίσχυση που προκαλείται από τους παράγοντες αυτούς είναι σχετικά αργή και έτσι δεν μπορούν να θεωρηθούν ταχείς οπισθόδρομοι αγγελιοφόροι. Ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να δρα ως οπισθόδρομος αγγελιοφόρος είναι το K⁺ το οποίο απελευθερώνεται από το μετασυναπτικό κύτταρο κατά τον τέτανο και μπορεί να παρέχει σηματοδότηση στο προσυναπτικό άκρο μέσω αλληλεπίδρασης με τους mGluR υποδοχείς. Επίσης, η μακρόχρονη αποδυνάμωση, εκτός από τη συμμετοχή των NMDA υποδοχέων Υπάρχουν διάφορες μορφές της LTD που να υποστηρίζονται από τους NMDA υποδοχείς, τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμικού οξέως ή και τους κανναβιδοειδείς υποδοχείς. Η έκφραση της LTD επηρεάζει τη λειτουργία των AMPA υποδοχέων όπως και στην LTP, με το αντίθετο όμως πρόσημο. Ο αριθμός των AMPA υποδοχέων στη μεμβράνη μειώνεται, καθώς αυξάνεται ο ρυθμός ενδοκυττάρωσης των υποδοχέων, ενώ οι υποδοχείς σταθεροποιούνται στον ενδοκυττάριο χώρο μέσω αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες GRIP και PICK (Εικόνα 8.12).

8.7 Άνοια – Νόσος του Alzheimer

Η νόσος του Alzheimer (NA) είναι μια προοδευτική, νευροεκφυλιστική νόσος που επηρεάζει τις λειτουργίες της μνήμης, άλλων γνωστικών ικανοτήτων και εν τέλει της συμπεριφοράς του οργανισμού. Η νόσος του Alzheimer είναι η πιο συχνή αιτία άνοιας. Η απώλεια της μνήμης αρχικά αφορά τη χωρική μνήμη και τον προσανατολισμό του ατόμου στο χώρο, και κατόπιν την ανάκληση πρόσφατων γεγονότων ακόμα και αν αυτά είναι αυτοβιογραφικά, και σε πιο προχωρημένα στάδια την ανάκληση οικείων προσώπων και παλιών γεγονότων.

Υπάρχουν δύο χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της ασθένειας οι οποίες είναι απαραίτητες κατά την μετά θάνατον εξέταση για την διάγνωση της NA. Η πρώτη είναι μια ουσία η οποία προκύπτει ως εξωκυτταρικά αποθέματα σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και είναι γνωστές ως πλάκες αμυλοειδούς ή γεροντικές πλάκες. Αυτές οι πλάκες αποτελούνται από αθροίσματα ενός μικρού πεπτιδίου, 4kD, 39-42 αμινοξέων, το οποίο παράγεται από πρωτεόλυση της πρωτεΐνης πρόδρομου αμυλοειδούς (amyloid precursor protein ή APP) από α-, β- και γ- σεκρετάσες, του β-αμυλοειδούς (Αβ). Η δεύτερη αλλοίωση συμβαίνει ενδονευρωνικά και είναι τα νευροϊνιδιακά τολύπια (Neurofibrillary Tangles), τα οποία αποτελούνται από αθροίσματα πρωτεΐνης tau, η οποία έχει υπερφωσφορυλιωθεί παθολογικά.

Η αποικοδόμηση και η επεξεργασία της APP μπορεί να χωριστεί σε δύο μονοπάτια, το αμυλοειδικό και το μη-αμυλοειδικό. Το μονοπάτι που παράγει Αβ είναι το αμυλοειδικό. Το Αβ πεπτίδιο μπορεί να έχει μήκος 40 αμινοξέων ή ένα 10% έχει μήκος 42 αμινοξέων. Το Αβ₄₂ είναι πιο υδροφοβικό και πιο εύκολο να δημιουργήσει ινίδια και είναι αυτό που βρίσκουμε συνήθως στις εγκεφαλικές πλάκες. Παρότι το Αβ πεπτίδιο αναγνωρίστηκε ως μέρος των εξωκυττάρων πλακών, σύντομα άρχισαν να υπάρχουν περιγραφές και για ενδοκυττάριο Αβ. Σύμφωνα με μελέτες το ενδοκυττάριο Αβ είναι ανεξάρτητο από την ηλικία και εμφανίζεται σε άτομα με ή χωρίς NA. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν επίσης πως η συσσώρευση του ενδοκυτταρικού Αβ προηγείται του σχηματισμού εξωκυττάρων συναθροίσεων Αβ καθώς και ότι είναι πρώιμο γεγονός στην εξέλιξη της NA (LaFerla et al., 2007).

Βιβλιογραφία

Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31–39.

LaFerla FM, Green KN, Oddo S (2007) Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. *Nature*

Reviews Neuroscience 8:499–509.

Malenka RC, Nicoll RA (1993) NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. Trends in Neurosciences 16:521–527.

Malinow R, Malenka RC (2002) AMPA RECEPTOR TRAFFICKING AND SYNAPTIC PLASTICITY. Annual Review of Neuroscience 25:103–126.

Squire LR (2009) The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. Neuron 61:6–9.

Κεφάλαιο 9 - Ανώτατες γνωστικές λειτουργίες

Σύνοψη

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα παρουσιαστεί η δομή και λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, που αποτελεί το νευροανατομικό υπόβαθρο των ανωτάτων γνωστικών λειτουργιών. Ένα είδος μνήμης που επίσης είναι απαραίτητο για την υποστήριξη αυτών των λειτουργιών και υποστηρίζεται από τον προμετωπιαίο φλοιό είναι η ενεργός μνήμη. Θα παρουσιαστούν οι πιθανοί κυτταρικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην υποστήριξη της ενεργής μνήμης. Τέλος, θα γίνει μια αναφορά σε συγκεκριμένες ανώτερες γνωστικές λειτουργίες όπως ο ανασταλτικός έλεγχος, η χρονική ολοκλήρωση, η προσοχή, η συμπεριφορική ευελιξία, η επεξεργασία απότερης μνήμης, η απόσβεση της μνήμης φόβου και η γλώσσα.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου, χρειάζεται η γνώση η οποία παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια αυτού του βιβλίου.

9.1 Εισαγωγή

Ανώτερες γνωστικές λειτουργίες ονομάζονται διεργασίες που επιτρέπουν την ολοκλήρωση πολλαπλών ερεθισμάτων καθώς και μνημονικών επεισοδίων. Έχει βρεθεί ότι οι ανώτερες γνωστικές διεργασίες εμπλέκουν σε κάποιο βαθμό τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού. Οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες που θα περιγραφούν σε αυτό το κεφάλαιο είναι οι παρακάτω:

- Ενεργός μνήμη
- Εστιασμένη προσοχή
- Ανασταλτικός έλεγχος
- Λήψη αποφάσεων
- Αναγνώριση αντικειμένων/προσώπων
- Επεξεργασία απότερης μνήμης
- Απόσβεση μνήμης φόβου
- Γλώσσα

Όλες οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες εμπλέκουν σε κάποιο βαθμό τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και άλλων περιοχών στο μετωπιαίο λοβό. Ο μετωπιαίος λοβός έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερα στον άνθρωπο και υποστηρίζει πολλές από τις λειτουργίες που διαφοροποιούν τον άνθρωπο από τα υπόλοιπα ζώα.

9.2 Προμετωπιαίος φλοιός (Εικόνα 9.1)

Η συνειρμική περιοχή του φλοιού στον πρόσθιο μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου των θηλαστικών συχνά προσδιορίζεται ως προμετωπιαίος φλοιός. Υπάρχουν πολλές απόπειρες οριοθέτησης της περιοχής αυτής με χρήση διαφορετικών κριτηρίων και μεθοδολογίας. Παρ' ότι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής ένας καθολικά αποδεκτός ανατομικός ορισμός του προμετωπιαίου φλοιού, μπορεί να θεωρηθεί με ακρίβεια για όλα τα θηλαστικά, ότι πρόκειται για αυτό το τμήμα του φλοιού, του οποίου οι κύριες αμφίδρομες συνδέσεις είναι με τον μεσοραχιαίο πυρήνα του θαλάμου. Αυτή η φλοιική περιοχή εντοπίζεται στο πρόσθιο άκρο των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, μπροστά από τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό στην πλάγια, στην κογχική και διάμεση επιφάνεια, ενώ αποτελείται ομάδα συσχετιζόμενων περιοχών (Kolb et al., 2012). Στα πρωτεύοντα, ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί την πλέον ανεπτυγμένη περιοχή του νεοφλοιού, καλύπτοντας περίπου το 30% αυτού, και εμπρικλείει τις περιοχές 8-13, 24, 32, 46 και 47, σύμφωνα με τον κυτταροαρχειτεκτονικό χάρτη του Brodmann (1909). Σε ότι αφορά τα τρωκτικά, η παρουσία μιας δομής PFC αποτέλεσε αντικείμενο

διχογνωμιών. Ωστόσο ανατομικές και λειτουργικές μελέτες παρείχαν αποδεικτικά στοιχεία για την ύπαρξη προμετωπιαίας φλοιικής περιοχής που υπεισέρχεται σε μαθησιακές και εκτελεστικές λειτουργίες, οι οποίες απαιτούνται για την εκδήλωση στοχευμένης συμπεριφοράς (Uylings, Groenewegen, & Kolb, 2003).

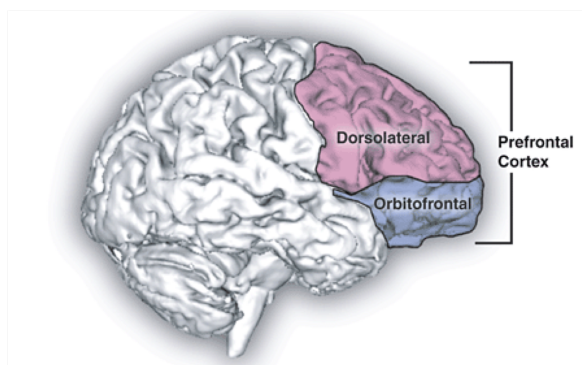
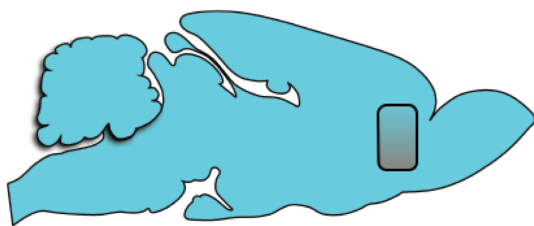
Στον προμετωπιαίο φλοιό των πρωτεύοντων διακρίνονται ανατομικά τρεις περιοχές:

- η πλευρική περιοχή,
- η μέση περιοχή, και
- η κοιλιακή ή κογχιαία περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού.

Οι παραπάνω υπο-περιοχές εμφανίζουν ετερογένεια στην κυτταροαρχιτεκτονική τους οργάνωση και διαιρούνται σε πολυάριθμες επιμέρους υποπεριοχές. Η συνδεσιμότητα του PFC με άλλες φλοιικές και υποφλοιικές εγκεφαλικές δομές είναι ιδιαίτερα εκτενής και οι υποπεριοχές του επικοινωνούν μέσω αμφίδρομων συνδέσεων τόσο μεταξύ τους όσο και με τους πυρήνες του πρόσθιου και ραχιαίου θαλάμου. Επιπλέον, η μέση και κογχιαία περιοχή συνδέονται με τον υποθάλαμο και άλλες δομές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως η αμυγδαλή και ο υπόκαμπος, ενώ η πλευρική προεκβάλλει στα βασικά γάγγλια και συνδέεται εκτενώς με συνειρμικές περιοχές των άλλων λοβών του εγκεφάλου.

Ο προμετωπιαίος φλοιός στα τρωκτικά δεν είναι διαφοροποιημένος σε τόσο μεγάλο βαθμό, όσο στα πρωτεύοντα, αλλά και σε αυτή την περίπτωση αναγνωρίζονται οι προαναφερθείσες 3 βασικές υποδιαιρέσεις:

- φλοιός της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου,
- ο προμεταιχμιακός (prelimbic), και
- ο υπομεταιχμιακός φλοιός (infralimbic).



Εικόνα 9.1 Ο προμετωπιαίος φλοιός

Οι πυραμιδικοί νευρώνες του φλοιού της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου στέλνουν κατιούσες προεκβολές στην καρδιά του επικλινούς πυρήνα - το κέντρο επεξεργασίας της ανταμοιβής- και δέχονται ανιούσες συνδέσεις από αυτή καθώς και από άλλες μεταιχμιακές περιοχές. Ο προμεταιχμιακός και ο υπομεταιχμιακός φλοιός επικοινωνούν μεταξύ τους, αλλά διασπείρουν τις συνδέσεις τους πολύ διαφορετικά στην έκταση του εγκεφάλου, με εξαίρεση τις κοινές προβολές τους σε τμήματα του μεσοκογχιαίου προμετωπιαίου φλοιού, του οσφρητικού προεγκεφάλου και του θαλάμου μέσης γραμμής. Ο προμεταιχμιακός προβάλλει κυρίως προς συνειρμικές και αισθητικοκινητικές περιοχές του νεοφλοιού, όπως το προτείχισμα, ο απιοειδής φλοιός και ο οσφρητικός βολβός, αλλά και προς μεταιχμιακές περιοχές που επηρεάζουν τη μάθηση, όπως για παράδειγμα ο κεντρικός και ο βασικός πυρήνας της αμυγδαλής. Ο υπομεταιχμιακός, αντιθέτως, προβάλλει κυρίως προς περιοχές που ελέγχουν την αυτόνομη και σπλαγχοκινητική δραστηριότητα, όπως ο παραβραχιακός πυρήνας και ο πυρήνας μονήρους δεσμίδος του εγκεφαλικού στελέχους (Vertes, 2003)

Επιπροσθέτως, ο προμετωπιαίος φλοιός δέχεται πλούσια χολινεργική και μονοαμινεργική - ιδίως ντοπαμινεργική - εννεύρωση. Οι μονοαμίνες συνεισφέρουν στη σταθεροποίηση της διάθεσης και περίσσεια ή ανεπάρκεια κάποιων από αυτές οδηγούν σε διάφορες συναισθηματικές διαταραχές. Ο προμετωπιαίος φλοιός στοχεύει στα κύρια μετωπιαία χολινεργικά και μονοαμινεργικά συστήματα, μεταξύ των οποίων στους νοραδρενεργικούς νευρώνες του υπομέλανου τύπου, τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής, τους σεροτονινεργικούς νευρώνες στους πυρήνες της ραφής. Επιπλέον έχει προβολές και στους χολινεργικούς νευρώνες στο βασικό προσθεγέφαλο. Τα συστήματα αυτά δρουν εναλλάξ τροποποιώντας τα νευρωνικά δίκτυα, μέσω επίδρασης στα διεγερτικά και ανασταλτικά συναπτικά σήματα,

καθώς και σε άλλες πτυχές φλοιικής επεξεργασίας σε νευρώνες του PFC. Επίσης, οι ανιούσες συνδέσεις από τα συστήματα νευροδιαβίβασης που αναφέρθηκαν συμμετέχουν στον έλεγχο διαφόρων πτυχών της συμπεριφοράς (Robbins & Arnsten, 2009).

9.3 Ενεργός μνήμη

Η ενεργός μνήμη είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για ένα τύπο μνήμης που είναι ενεργή για ένα πολύ περιορισμένο χρονικό διάστημα, συνήθως κλίμακας δευτερολέπτων. Πρόκειται, δηλαδή, για ένα σύστημα βραχύχρονης αποθήκευσης και επεξεργασίας εξωτερικών και εσωτερικών αναπαραστάσεων με σκοπό τη συσχέτιση πληροφοριών, απομακρυσμένων μεταξύ τους χωρικά και χρονικά. Η ενεργός μνήμη έχει παρομοιαστεί με ένα 'μαυροπίνακα' στον εγκέφαλο, όπου η πληροφορία, όπως ένας στόχος ή ένας κανόνας, δεν εντυπώνεται μόνιμα στα νευρωνικά δίκτυα, αλλά αντικαθίσταται σύντομα, όταν πάψει να είναι χρήσιμη.

Ιστορικά, ο πρώτος που έκανε αναφορά σε μία «πρωτογενή» μορφή μνήμης που είναι ικανή να συγκρατεί τις πληροφορίες που παρέχονται από τα γεγονότα που διεξάγονται στο άμεσο συνειδητό παρόν είναι ο Wilhelm Wundt. Χρησιμοποίησε τον όρο «πρωτογενής» μνήμη σε αντίθεση με τη «δευτερογενή» που αντιπροσώπευε όλο το εύρος των αναμνήσεων και πληροφοριών που έχουν αποθηκευτεί μέσω της μάθησης κατά τη διάρκεια της ζωής. Η πρώτη χρήση του όρου «ενεργός μνήμη» έγινε από τον George Miller και του συνεργάτες του, σε μία έκθεση τους το 1960, και αφορούσε την ικανότητα κάποιου να ανακαλεί τις πληροφορίες που χρειάζεται, τη στιγμή που τις χρειάζεται, έτσι ώστε να σχεδιάζει και να εκτελεί διάφορες δραστηριότητες.

Το 1974, οι Baddeley και Hitch ανέπτυξαν ένα μοντέλο για τη ενεργός μνήμη που περιείχε τρεις συνιστώσες σε αντίθεση με τα προηγούμενα μοντέλα αντί για μια γενική αποθήκευση βραχυπρόθεσμων αναμνήσεων. Αυτό περιλαμβάνει ένα σύστημα ελέγχου προσοχής, τον «κεντρικό εκτελεστή» (central executive), που υποβοηθάται από δύο επικουρικά συστήματα τη «φωνολογική θηλιά» και το «οπτικοχωρητικό σημειωματάριο» (phonological loop και visuospatial sketchpad). Η θηλιά συγκρατεί ακουστικές και λεκτικές πληροφορίες χρησιμοποιώντας ένα προσωρινό σύστημα αποθήκευσης και «πρόβας», που από μελέτες νευροραδιογραφίας προτάθηκε ότι σχετίζονται με τις περιοχές Brodmann 40 και 44. Το 'σημειωματάριο' θεωρείται ότι κρατάει οπτικοχωρητικές πληροφορίες, έτσι ώστε να διαχωρίζονται σε οπτικές, χωρικές και πιθανώς κινησιοαισθητικές πληροφορίες, και εκπροσωπούνται κυρίως από το δεξιό ημισφαίριο (περιοχές 6, 19, 40, 47). Ο κεντρικός εκτελεστής, έχει τη δυνατότητα να επεξεργάζεται τις πληροφορίες που παρέχονται από τα άλλα δύο συστατικά, αλλά δεν χρησιμεύει ο ίδιος ως μέσο αποθήκευσης και συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με περιοχές του μετωπιαίου λοβού.

Το 2000, ο Baddeley έπαψε να είναι ικανοποιημένος με το μοντέλο που ανέπτυξε καθώς δε μπορούσε να εξηγήσει το πώς οι λεκτικές και χωρικές πληροφορίες μπορούσαν να συνδυαστούν ή πως τυχαίες και αφηρημένες πληροφορίες μπορούσαν να απομνημονευτούν. Ήταν γνωστό ότι οι άνθρωποι μπορούν να εξάγουν ιδέες από μια μακρά ακολουθία συνεκτικού λόγου και με κάποιον τρόπο αυτές οι πληροφορίες έπρεπε να διατηρηθούν στη ενεργός μνήμη. Επομένως, το 2000 προέκτεινε το μοντέλο συμπεριλαμβάνοντας ένα στοιχείο που ονομάζεται επεισοδιακός ρυθμιστής. Το συστατικό αυτό εξυπηρετεί ως σημείο διεπαφής μεταξύ ενός εύρους συστημάτων, και καθώς παρέχει ένα μηχανισμό μοντελοποίησης του περιβάλλοντος, συνεισφέρει στη δημιουργία γνωστικών αναπαραστάσεων, οι οποίες διευκολύνουν στην επίλυση προβλημάτων (Baddeley, 2003).

Η σημασία της μνήμης εργασίας στα πλαίσια ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών δεν είναι αναγκαστικά αυτονόητη, ίσως εξαιτίας της παροδικής της φύσης. Ωστόσο, η ικανότητα του εγκέφαλου να ανακαλεί γεγονότα χωρίς να είναι παρόν το άμεσο ερέθισμα, είναι ίσως ο πιο ευέλικτος έμφυτος μηχανισμός του και το πλέον αξιόλογο εξελικτικό του επίτευγμα. Η πιο στοιχειώδης συνεισφορά της μνήμης εργασίας στην γνωσιακή λειτουργία είναι η ικανότητα αντίληψης της ύπαρξης ενός αντικειμένου, όταν αυτό ξεφύγει από το οπτικό ή γενικά από το αισθητικό πεδίο. Αυτή η διεργασία έχει αναφερθεί ως 'γνώση αναπαράστασης' και θεωρείται ένα θεμελιώδες συστατικό της αφηρημένης σκέψης. Η ενεργός μνήμη επιστρατεύεται επίσης σε όλες τις μορφές γνωστικής και γλωσσικής επεξεργασίας και είναι υψίστης σημασίας, τόσο για την κατανόηση όσο και για τη δόμηση προτάσεων. Εν τέλει, αυτός ο τύπος μνήμης διαδραματίζει γενικότερα σπουδαίο ρόλο στη διεκπεραίωση μεγάλου φάσματος πολυσύνθετων γνωστικών λειτουργιών, όπως η μάθηση, ο συλλογισμός, η αντίληψη, ο προσανατολισμός της προσοχής, η λήψη αποφάσεων, η αναστολή συμπεριφορών, η εκμάθηση κανόνων, η συμπεριφορική ευελιξία και ο σχεδιασμός των δράσεων και η δημιουργικότητα (Goldman-Rakic, 1996).

Δοκιμής οφθαλμοκινητικής απόκρισης με καθυστέρηση



Εικόνα 9.2 Πειραματική διάταξη της δοκιμής οφθαλμοκινητικής απόκρισης με καθυστέρηση για τη μελέτη της ενεργής μνήμης

9.4 Παραμένουσα δραστηριότητα

Η παραμένουσα δραστηριότητα αναφέρεται πρώτη φορά από τους Fuster και Alexander το 1971 και θεωρείται το υπόβαθρο των διεργασιών της μνήμης εργασίας. Τα κλασικά πειράματα για την διερεύνηση της παραμένουσας δραστηριότητας είναι τα πειράματα καθυστερημένης απόκρισης και χωρίζονται σε τρεις φάσεις: παρουσίαση του ερεθίσματος, αναμονή, απόκριση (Εικόνα 9.2). Σε ένα τέτοιο πείραμα σε πιθήκους ρέζους, οι Fuster και Alexander παρατήρησαν, ότι πολλοί νευρώνες στον θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα δραστηριότητας.

- Κάποιοι ενεργοποιούνται φασικά κατά την παρουσίαση ενός οπτικού ερεθίσματος.
- “Πρώμοι” νευρώνες ενεργοποιούνται στα πρώτα δευτερόλεπτα της περιόδου αναμονής.
- “Επίμονοι” νευρώνες δραστηριοποιούνται τονικά και συντηρούν την αναπαράσταση του ερεθίσματος κατά τη διάρκεια της αναμονής μέχρι την απόκριση.
- “Τελικοί” νευρώνες δραστηριοποιούνται μόνο στο τέλος της περιόδου αναμονής, όταν ξεκινά η απόκριση στο ερέθισμα.
- Πολλοί από τους νευρώνες ανταποκρίνονται σε περισσότερες από μία φάσεις στη διάρκεια του πειράματος. Το πολύπλοκο προφίλ δραστηριότητας τους μπορεί να προκύπτει από πολλαπλές εισόδους από νευρώνες με πιο απλή δραστηριότητα (Goldman-Rakic, 1996).

Η δραστηριότητα λοιπόν των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού είναι προσαρμοσμένη χρονικά, ώστε να καλύπτει όλη την χρονική περίοδο, κατά την οποία θεωρείται ότι η αναπαράσταση ενός σήματος παραμένει ενεργή στη μνήμη για περαιτέρω επεξεργασία. Υπάρχει πληθώρα άλλων ενδείξεων για τις οποίες η παραμένουσα δραστηριότητα θεωρείται το υπόβαθρο της μνήμης εργασίας. Πρώτον, η παραμένουσα δραστηριότητα παύει, όταν το ερέθισμα δεν χρειάζεται πλέον, όταν για παράδειγμα εκπληρωθεί μια συγκεκριμένη ενέργεια. Δεύτερον, παρατηρείται μειωμένη απόδοση της μνήμης και συνεπώς λανθασμένη απόκριση μετά την αναμονή, όταν δεν έχει παρατηρηθεί παραμένουσα δραστηριότητα σε ένα πείραμα. Επίσης, η παραμένουσα δραστηριότητα αυξάνεται ανάλογα με τον φόρτο εργασίας στην μνήμη. Ένα επίσης πολύ σημαντικό στοιχείο είναι, πως η παραμένουσα δραστηριότητα εμφανίζεται επιλεκτικά και κωδικοποιεί συγκεκριμένα ερεθίσματα. Στα οφθαλμοκινητικά πειράματα καθυστερημένης απόκρισης, ένα μεγάλο ποσοστό των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού επιδεικνύουν παραμένουσα δραστηριότητα όταν το οπτικό ερέθισμα βρίσκεται σε συγκεκριμένες θέσεις του οπτικού πεδίου, κωδικοποιώντας την κατεύθυνση της κίνησης των ματιών του ζώου. Μάλιστα, διαφορετικοί νευρώνες κωδικοποιούν διαφορετικές θέσεις στο οπτικό πεδίο, ενώ ο ίδιος νευρώνας κωδικοποιεί την ίδια θέση σε διαδοχικές δοκιμές. Η παραμένουσα δραστηριότητα μπορεί επίσης να κωδικοποιεί σωματοαισθητικές πληροφορίες, όχι μόνο ως προς το είδος του ερεθίσματος, αλλά και ως προς την ένταση του. Για παράδειγμα, η συχνότητα πυροδότησης δυναμικών

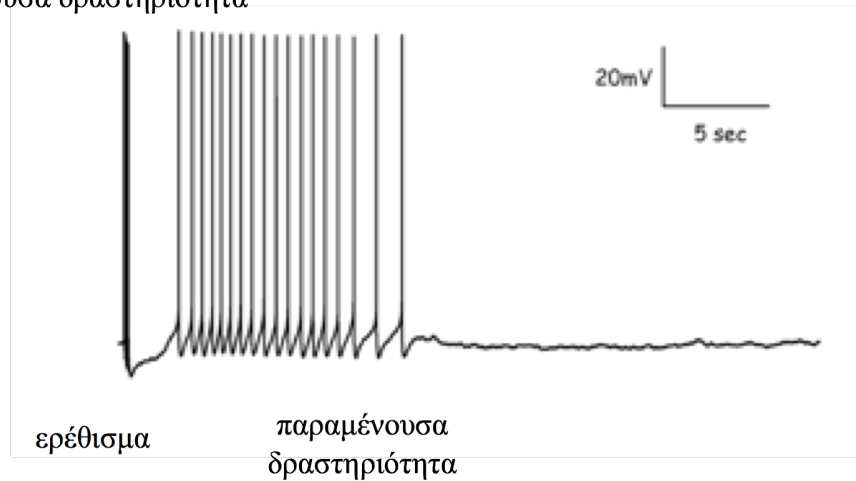
ενεργείας αυξάνεται αναλογικά με την συχνότητα της δόνησης που παρουσιάζεται ως ερέθισμα (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989; Goldman-Rakic, 1995).

Υποστηρίζαν επίσης, ότι αυτή η παραμένουσα δραστηριότητα προκύπτει από πυραμιδικούς νευρώνες με παρόμοια χωρικά χαρακτηριστικά, οι οποίοι στέλνουν διεγερτικά σήματα μεταξύ τους, με στόχο την προσωρινή αποθήκευση της πληροφορίας στη ενεργός μνήμη. Έτσι φανερώθηκε μια πρωταρχικής σημασίας ιδιότητα των πυραμιδικών νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού για την σωστή λειτουργία αυτού του τύπου μνήμης. Πρόκειται για την ικανότητα της 'on-line' διατήρησης των πληροφοριών για βραχείες χρονικές περιόδους ως εσωτερικές ενεργές αναπαραστάσεις εξωτερικών ερεθισμάτων, ακόμη και όταν αυτά πάψουν να είναι παρόντα.

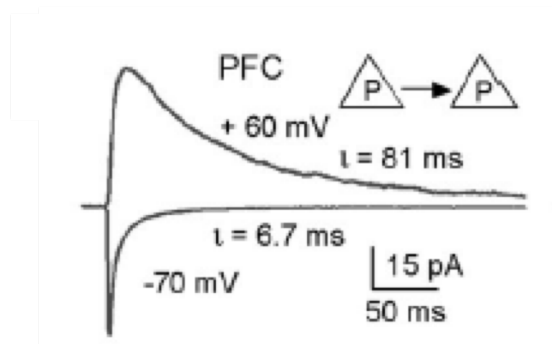
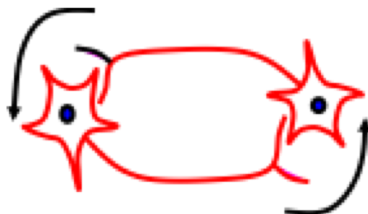
Από τη στιγμή που πρωτοανακαλύφθηκε, η «παραμένουσα δραστηριότητα» έχει εντοπιστεί και σε πολλές άλλες φλοιικές και υποφλοιικές δομές, γεγονός που υποδηλώνει ότι η δημιουργία και η διατήρησή της μπορεί να στηρίζεται σε κάποιο μηχανισμό που αξιοποιεί ένα ευρέως εκτεταμένο νευρωνικό κύκλωμα. Το πώς ακριβώς δημιουργείται και ρυθμίζεται η παραμένουσα δραστηριότητα των νευρώνων στον εγκέφαλο των θηλαστικών δεν έχει, ακόμη, πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί, και όχι αναγκαστικά αλληλοαποκλειόμενοι, μηχανισμοί που εξηγούν αυτό το φαινόμενο. Μια υπόθεση είναι ότι η «παραμένουσα δραστηριότητα» προκύπτει από ισχυρές ανατροφοδοτούμενες συνδέσεις μεταξύ πολλών πυραμιδικών νευρώνων (εκατοντάδων). Σε ένα ανατροφοδοτούμενο δίκτυο η αρχική δραστηριότητα από το εισερχόμενο ερέθισμα παρατείνεται και διατηρείται μέσω αμοιβαίας θετικής ανάδρασης στα πλαίσια ενός πληθυσμού νευρώνων. Μια δεύτερη υπόθεση υποστηρίζει ότι μικροκυκλώματα νευρώνων θα μπορούσαν επίσης να υποστηρίξουν την παραμένουσα δραστηριότητα αν περιέχουν επαρκή αριθμό NMDA υποδοχέων στις μεταξύ τους συνάψεις. Το ρεύμα που εισέρχεται μέσα από τους NMDA υποδοχείς αποσβένει αργά, γεγονός που επιτρέπει τη διατήρηση της δραστηριότητας των νευρώνων και μετά την απομάκρυνση του εισερχόμενου αισθητικού ερεθίσματος. Μια τρίτη υπόθεση υποστηρίζει ότι ακόμη και μεμονωμένος νευρώνας θα μπορούσε να υποστηρίξει την παραμένουσα δραστηριότητα, μέσω εξειδικευμένων ιοντικών διαύλων οι οποίοι να εξακολουθούν να λειτουργούν και μετά το πέρας του ερεθίσματος που προκαλεί την άμεση διέγερση του νευρώνα. Ένα ιοντικό ρεύμα με αυτά τα χαρακτηριστικά έχει καταγραφεί από νευρώνες του προμετωπιαίου φλοιού, και είναι γνωστό ως ασβεστο-εξαρτώμενο μη επιλεκτικό ρεύμα κατιόντων (calcium-activated non-selective cation current ή CAN ρεύμα). Αυτό το ρεύμα ενεργοποιείται μετά από δράση υποδοχέων που προσδένουν τη Gq πρωτεΐνη και οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο νευρώνα, αλλά και ταυτόχρονη εκπόλωση του νευρώνα μέσω δυναμικών ενεργείας. Το CAN ρεύμα υποστηρίζει και ένα φαινόμενο, γνωστό ως αργή μετεκπόλωση (slow ή delayed afterdepolarization, dADP). Τόσο το CAN ρεύμα όσο και η dADP αποσβένουν με χρονική σταθερά της τάξης των δευτερολέπτων, επομένως επαρκούν για τη διατήρηση της παραμένουσας δραστηριότητας ακόμη και σε ένα μεμονωμένο νευρώνα (Papoutsi, Sidiroπούλου, & Poirazi, 2014; Papoutsi, Sidiroπούλου, Cutsuridis, & Poirazi, 2013; Sidiroπούλου et al., 2009).

Η «παραμένουσα δραστηριότητα» είναι μια ιδιότητα επιλεκτική ως προς το ερέθισμα. Αυτό σημαίνει ότι σε μια δοκιμή χωρικής μνήμης εργασίας για παράδειγμα, ένας συγκεκριμένος πυραμιδικός νευρώνας θα εμφανίσει παραμένουσα δραστηριότητα, μόνο στην περίπτωση ερεθίσματος που θα παρουσιαστεί σε ένα ειδικό σημείο του οπτικού πεδίου, το οποίο αντιστοιχεί στο μνημονικό πεδίο του νευρώνα. Παρά το μεγάλο αριθμό ερευνών τα τελευταία χρόνια που έχουν εστιάσει σε αυτό το πεδίο, δεν έχουν ακόμη διασαφηνιστεί οι κυτταρικοί μηχανισμοί, στους οποίους στηρίζεται αυτή η επιλεκτικότητα (Funahashi, 2015; Sidiroπούλου & Poirazi, 2012).

A. Παραμένουσα δραστηριότητα

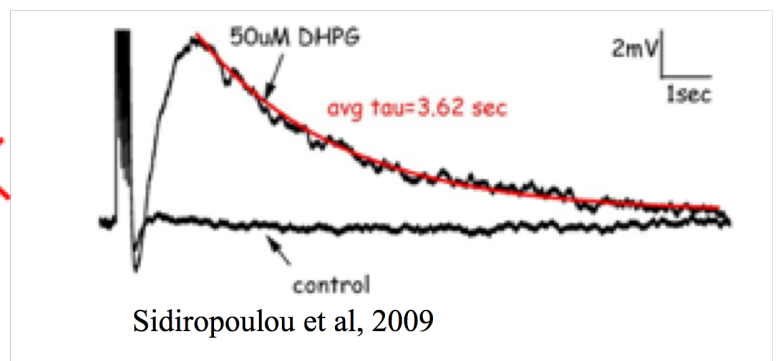


B. Το ρεύμα του NMDA υποδοχέα



Wang et al,
2008

Γ. Η αργή μετεκπόλωση



Sidiropoulou et al, 2009

Εικόνα 9.3 Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν την παραμένουσα δραστηριότητα

9.5 Ανασταλτικός έλεγχος

Ο ανασταλτικός έλεγχος μπορεί να αφορά την καταστολή γνωστικών στοιχείων ή διαδικασιών που έχουν ενεργοποιηθεί πρωτύτερα και στην αντίσταση ενάντια παρεμβολή αισθητικών ερεθισμάτων, συναισθημάτων, ανεπιθύμητων μνημών ή άλλων διαδικασιών στο πεδίο εστίασης της προσοχής (γνωστική αναστολή) αλλά και τον έλεγχο της άσκοπης συμπεριφοράς, όπως η καθυστέρηση της ικανοποίησης και η κατανίκιση εσωτερικών τάσεων, παρορμήσεων ή ενστικτωδών συμπεριφορών (συμπεριφορική αναστολή). Ο

ανασταλτικός έλεγχος είναι απαραίτητη διαδικασία για τη σωστή εκτέλεση μιας δραστηριότητας. Ο προφανής φυσιολογικός σκοπός του ανασταλτικού ελέγχου είναι η καταστολή όλων των πιθανών μη συσχετιζόμενων εσωτερικών ή εξωτερικών ερεθισμάτων που μπορεί να αναμιχθούν και να παρεμποδίσουν οποιαδήποτε πτυχή της συμπεριφοράς, του λόγου ή της γνωστικής λειτουργίας προετοιμάζεται μια δεδομένη στιγμή να εκτελεστεί. Επιστημονικά δεδομένα από το χώρο της γνωστικής νευροεπιστήμης συγκλίνουν τα τελευταία χρόνια στο ότι διάφορες υποπεριοχές του προμετωπιαίου φλοιού συνεισφέρουν με ποικίλους τρόπους στον ανασταλτικό έλεγχο, ο οποίος αποτελεί απαραίτητη διαδικασία ενσωμάτωσης πληροφοριών για τη σωστή εκτέλεση μιας δραστηριότητας (Fuster, 2001).

Στην περίπτωση που οι παράγοντες παρεμβολής είναι τυχαία οπτικά, ακουστικά, απτικά ή άλλα ερεθίσματα που φθάνουν στον PFC από τα αισθητικά συστήματα, ενεργοποιείται το «στοιχείο αποκλεισμού» της προσοχής. Η δράση των αισθητικών περιοχών που επεξεργάζονται και στέλνουν τα ανεπιθύμητα σήματα στον προμετωπιαίο φλοιό πιθανότατα καταστέλλεται από ένα σύστημα ανασταλτικής ανατροφοδότησης του μεσοκογχιαίου PFC, το οποίο αποτελεί τμήμα του ευρύτερου δικτύου ελέγχου της προσοχής. Ο μεσοκογχιαίος φλοιός φαίνεται να έχει ρόλο και στην παρεμπόδιση των εσωτερικών παρωθήσεων από το να παρεμβληθούν στην εκτέλεση των στοχευμένων δράσεων. Οι βιολογικές παρορμήσεις πηγάζουν από το διεγκέφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Βρίσκονται όμως υπό τον έλεγχο του μεσοκογχιαίου PFC, μέσω ανατομικά ταυτοποιημένων απαγωγών συνδέσεων προς τις υποφλοιικές περιοχές αυτές και ειδικά προς τον υποθάλαμο. Τέλος, μια ακόμη πηγή παρεμβολής είναι οι αναπαραστάσεις κινητικών ενεργειών που είναι άσχετες ή ασυμβίβαστες με ενέργειες που βρίσκονται στη διαδικασία χρονικής οργάνωσης πριν την εκτέλεσή τους. Πρόκειται για κινητικές συνήθειες και τάσεις που έχουν εγκαθιδρυθεί στην μακρόχρονη μνήμη και κατ'επέκτασιν στο φλοιικό και υποφλοιικό δίκτυο των κινητικών συστημάτων. Η καταστολή τους αποτελεί τον πυρήνα του «στοιχείου αποκλεισμού» της κινητικής προσοχής (Fuster, 2001).

Παρά το γεγονός ότι ο κεντρικός ρόλος του προμετωπιαίου φλοιού στην καταστολή ανεπιθύμητων ερεθισμάτων θεωρείται πλέον επιβεβαιωμένος, ο μηχανισμός στον οποίο στηρίζεται η λειτουργία αυτή εξακολουθεί να παραμένει ασαφής. Ένας μηχανισμός που προτάθηκε πρόσφατα από την Munakata και τους συνεργάτες της (2011) υποστηρίζει ότι υπάρχουν 2 τύποι ανασταλτικής επίδρασης του PFC σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Ο πρώτος έγκειται στην άμεση καθολική αναστολή της δράσης ολόκληρων περιοχών όπου προεκβάλλει και συντελεί στην ανοχή στρεσογόνων παραγόντων και στην καταστολή ανεπιθύμητων αποκρίσεων και ανάκλησης μνημών. Τέτοιο είδος αναστολής υφίστανται ορισμένες υποφλοιικές και αρχιφλοιικές περιοχές, όπου οι προβολές του PFC ενεργοποιούν GABAεργικούς διάμεσους νευρώνες και καταστέλλουν τη δράση ολόκληρης της περιοχής – στόχου. Η ενεργοποίηση των GABAεργικών διάμεσων νευρώνων μπορεί να γίνει είτε άμεσα μέσω συνάψεων με διεγερτικούς νευρώνες του PFC, όπως στην αντιμετώπιση των στρεσογόνων, είτε έμμεσα. Σε αυτή την περίπτωση οι διεγερτικοί νευρώνες του PFC συνάπτονται με διεγερτικά κύτταρα της περιοχής προβολής και αυτά με τη σειρά τους με τους ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες, κάτι που συμβαίνει στην καταστολή αποκρίσεων. Ο δεύτερος τύπος ανασταλτικής επίδρασης αφορά σε νεοφλοιικές και ορισμένες υποφλοιικές δομές και στηρίζεται σε ένα μηχανισμό έμμεσης, ανταγωνιστικής ανασταλτικής δυναμικής. Στα πλαίσια αυτού του τύπου ανασταλτικού ελέγχου νευρώνες του προμετωπιαίου φλοιού διεγείρουν άμεσα περιοχές που σχετίζονται με την επεξεργασία της επιθυμητής στοχευμένης συμπεριφοράς. Με αυτόν τον τρόπο, τα επιθυμητά μονοπάτια επεξεργασίας καθίστανται «ανταγωνιστικότερα» από άλλα πιθανά μη συσχετιζόμενα μονοπάτια και παράλληλα ασκούν ανασταλτική επίδραση σε αυτά. Τέτοιου είδους έμμεσοι ανταγωνιστικοί μηχανισμοί αναφέρονται συχνά σε θεωρίες που αφορούν στις διαδικασίες επιλογής και προσοχής (Munakata et al., 2011).

Όποιος και αν είναι ο συγκεκριμένος μηχανισμός, από τον οποίο εξαρτάται ο ανασταλτικός έλεγχος, το βασικό στοιχείο που καθιστά τον προμετωπιαίο φλοιό ικανό να τον ασκεί είναι η εξαιρετική του συνδεσιμότητα με πολυάριθμες εγκεφαλικές περιοχές που επεξεργάζονται πληροφορίες προερχόμενες από όλα τα αισθητικά συστήματα ή άλλες που προέκυψαν μέσω της εμπειρίας και αποθηκεύτηκαν στη μνήμη. Επιπλέον, εξαιρετική σημασία έχει και η στενή επικοινωνία του προμετωπιαίου με δομές που σχετίζονται με την επεξεργασία του συναισθήματος, δεδομένου ότι η στοχευμένη συμπεριφορά είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τα κίνητρα και το συναισθηματικό τους πλαίσιο (Zikopoulos & Barbas, 2007).

9.6 Χρονική ολοκλήρωση

Ο προμετωπιαίος φλοιός λαμβάνει εισόδους από όλες τις υπόλοιπες περιοχές του νεοφλοιού και τις ολοκληρώνει για το σχεδιασμό και την καθοδήγηση σύνθετων κινητικών, μαθησιακών, συναισθηματικών και

κοινωνικών πτυχών της συμπεριφοράς. Η θεμελιώδης και γενικότερη λειτουργία του, δηλαδή, είναι η χρονική οργάνωση διαφόρων δραστηριοτήτων προς την επίτευξη βιολογικών ή μαθησιακών στόχων. Η περιοχή αυτή ειδικεύεται στην δόμηση της χρονικής διαδοχής μιας νέας σειράς σύνθετων, στοχευμένων δράσεων, οι οποίες έχουν να κάνουν με τη συμπεριφορά, το λόγο ή τη λογική. Δεδομένης της συνθετότητας και της καινοτομίας της λειτουργίας αυτής ο προμετωπιαίος φλοιός έχει αποκαλεσθεί 'το όργανο της δημιουργικότητας'. Επιπλέον, λόγω της συμμετοχής του στην επιλογή μεταξύ εναλλακτικών, στη λήψη αποφάσεων και στην εκτέλεση χρονικά δομημένων ενεργειών, θεωρείται επίσης το 'κέντρο εκτέλεσης' του εγκεφάλου. Η πολυπλοκότητα των λειτουργιών του PFC είναι μεγαλύτερη στον άνθρωπο και πολύ απλούστερη στα θηλαστικά, όπως για παράδειγμα στα τρωκτικά. Μολαταύτα, σε κάθε τάξη θηλαστικών υπάρχουν ορισμένες λειτουργίες που απαιτούν την παρουσία της δομής αυτής (Kolb et al., 2012).

Στη βάση της χρονικής οργάνωσης των ενεργειών βρίσκεται η νευρική διαδικασία της ενσωμάτωσης πληροφοριών από χρονικά διακριτά ερεθίσματα, δράσεις και σχέδια δράσεων που θα αξιοποιηθούν για την πραγματοποίηση μιας στοχευμένης αλληλουχίας συμπεριφορών. Για να διεκπεραιώσει το ρόλο αυτό, ο προμετωπιαίος φλοιός πρέπει να έχει πρόσβαση σε αισθητικά, κινητικά, μνημονικά και γενικότερα σε όλα τα στοιχεία που δομούν μια συμπεριφορά. Για να γίνει καλύτερα κατανοητός ο εν λόγω μηχανισμός, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι οι πληθυσμοί νευρώνων του PFC αποτελούν τα κυτταρικά συστατικά ευρέως εκτεταμένων φλοιικών δικτύων, τα οποία αντικατοπτρίζουν τη χρονική δομή της συμπεριφοράς και τις συσχετίσεις μεταξύ των συστατικών της στοιχείων. Η διαδοχική χρονική ενεργοποίηση επιμέρους τμημάτων αυτών των δικτύων, με συγκεκριμένο λειτουργικό ρόλο, είναι αυτή που οδηγεί εν τέλει σε μια σειρά αλληλάλληλων δράσεων – μια χρονικά δομημένη συμπεριφορά. Τα νευρωνικά αυτά δίκτυα σχηματίζονται και αναδιαμορφώνονται από τις εμπειρίες που αποκτώνται κατά την έκθεση στο περιβάλλον (Fuster, 2001).

9.7 Προετοιμασία κινητικής προσοχής

Βάσει στοιχείων από διάφορες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε πιθήκους, μια ακόμα λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού - και κυρίως του πλευρικού τμήματός του φαίνεται να αποτελεί το «σετ δραστηριοτήτων προετοιμασίας» της κινητικής προσοχής (preparatory set of motor attention) (Niki & Watanabe, 1979; Quintana & Fuster, 1999). Πρόκειται για μια ορθόδρομη χρονικά διαδικασία που προετοιμάζει τον οργανισμό για κάποια δραστηριότητα εξαρτώμενη από την πληροφορία που βρίσκεται στη ενεργός μνήμη του. Το σετ προετοιμασίας μπορεί να εκληφθεί και ως το «στοιχείο εγκλεισμού» της κινητικής προσοχής (ενώ αντίστοιχα το στοιχείο αποκλεισμού θεωρείται ο ανασταλτικός έλεγχος της προσοχής που θα αναλυθεί παρακάτω) (Fuster, 1997).

Μεταξύ ενός αισθητικού στοιχείου και της επακόλουθης κινητικής απόκρισης, καταγράφονται από την επιφάνεια του μετωπιαίου φλοιού αργά δυναμικά, των οποίων το μέγεθος συνδέεται με το χρόνο και την ακρίβεια της απόκρισης (Brunia et al., 1985). Έχουν αναγνωριστεί δύο ειδών δυναμικά, τα οποία ανήκουν στο ίδιο συνεχές. Το πρώτο είναι το επονομαζόμενο «κύμα προσμονής» (expectancy wave), ή αλλιώς η εξαρτώμενη αρνητική μεταβολή (contingent negative variation – CNV), η οποία εξαρτάται από την ανάγκη διαμεσολάβησης μεταξύ του αισθητικού ερεθίσματος και της χρονικά διακριτής απόκρισης. Το δεύτερο δυναμικό, το οποίο αποκαλείται «δυναμικό ετοιμότητας» (readiness potential – RP), εξαρτάται από την ανάγκη προετοιμασίας για μια κινητική δράση. Η πηγή του CNV βρίσκεται πιο πρόσθια, σε κάποια προμετωπιαία περιοχή, από αυτήν του RP, η οποία φαίνεται να δημιουργείται στην περιοχή του προκινητικού ή του κινητικού φλοιού. Και τα δύο δυναμικά αυξάνονται σε μέγεθος με το χρόνο, όσο πλησιάζει η στιγμή της απόκρισης και πιθανώς αναπαριστούν την αυξανόμενη δραστηριότητα των υπεύθυνων νευρώνων κατά την προετοιμασία για την εκδήλωση της απόκρισης.

Είναι σχεδόν βέβαιο, ότι η εμπλοκή του προμετωπιαίου φλοιού στην προπαρασκευή των εκτελεστικών δραστηριοτήτων είναι αλληλένδετη με το ρόλο του πλευρικού μετωπιαίου λοβού του ανθρώπου στον σχεδιασμό μελλοντικών δράσεων. Ένα από τα πιο σταθερά κλινικά συμπτώματα ασθενών με κακώσεις σε αυτή την περιοχή του εγκεφάλου είναι η ανικανότητα διαμόρφωσης και εκτέλεσης σχεδίων δράσης, η οποία φαίνεται να αντικατοπτρίζει, σε μεγαλύτερη χρονική κλίμακα, μια δυσλειτουργία στο βραχύχρονο σετ προετοιμασίας δράσεων.

9.8 Συμπεριφορική ευελιξία

Η συμπεριφορική ευελιξία αναφέρεται στην ικανότητα ενός οργανισμού να προσαρμόσει την συμπεριφορά του σε απόκριση αλλαγών του εξωτερικού ή εσωτερικού περιβάλλοντος. Η συμπεριφορική ευελιξία, αντίθετα με την παρορμητικότητα, αντικατοπτρίζει μια αλλαγή στη νοητική κατάσταση ως αποτέλεσμα των περιεχομένων του περιβάλλοντος. Αυτή η νοητική αλλαγή μπορεί να έρχεται ως απάντηση

σε αλλαγές του εσωτερικού περιβάλλοντος (όπως η αναζήτηση τροφής σε απόκριση της πείνας) ή του εξωτερικού περιβάλλοντος (όπως ο σχεδιασμός μιας διαδρομής για την αποφυγή ενός απειλητικού ερεθίσματος).

Η συμπεριφορική και νοητική ευελιξία δεν είναι συνώνυμες ορολογίες, καθώς η νόηση δεν είναι άμεσα παρατηρήσιμη, αλλά μπορεί να προκύψει παρατηρώντας την εμφανή συμπεριφορά. Αυτό σημαίνει ότι ενώ κάποιος μπορεί να αντιληφθεί την νοητική ευελιξία στην απουσία συμπεριφορικών ενδείξεων, γενικά όποτε κάποιος συζητάει για νοητική ευελιξία αυτό προκύπτει από την παρατηρούμενη ευέλικτη συμπεριφορά. Από την άλλη το αντίστροφο δεν ισχύει, διότι είναι δυνατό να παρατηρούμε μια συμπεριφορά που φαίνεται ως ευέλικτη, αλλά αυτό να μην αντικατοπτρίζει νοητική ευελιξία. Επιπλέον στον άνθρωπο και στα υπόλοιπα ζώα, η νοητική ευελιξία και η ικανότητα κάποιου να εναλλάσσεται μεταξύ λειτουργικών ενοτήτων της σκέψης ενώ ταυτόχρονα σκέφτεται πολλαπλές ιδέες έχει δείχθει ότι είναι ζωτικής σημασίας συστατικό της μάθησης.

Στη συμπεριφορική νευροεπιστήμη, η πιο συνήθης μέτρηση της συμπεριφορικής ευελιξίας γίνεται μέσω ελέγχων στην μετατόπιση της προσοχής, εναλλαγής κανόνων και αντίστροφης μάθησης. Και στις τρεις περιπτώσεις ο κοινός παρονομαστής είναι ότι η επιτυχία σε αυτές της δοκιμασίες βασίζεται στην προσαρμοστική συμπεριφορά του οργανισμού.

Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ξεκάθαρη διάκριση μεταξύ των ραχιαίων και κοιλιακών υποδιαίρεσεων του έσω προμετωπιαίου φλοιού και του κογχικομετωπιαίου φλοιού, με τον κογχικομετωπιαίο φλοιό να έχει πιο ενεργό ρόλο στη διαδικασία της νοητικής ευελιξίας. Μαζί με τον έσω προμετωπιαίο φλοιό και κογχικομετωπιαίο φλοιό, τα βασικά γάγγλια επίσης παίζουν ρόλο στην ευέλικτη συμπεριφορά και νόηση (Dajani & Uddin, 2015).

9.9 Επεξεργασία απώτερης μνήμης

Οι μνήμες από τα νέα ερεθίσματα που προσλαμβάνει διαρκώς ο εγκέφαλος εναπόκεινται αρχικά στο σύστημα του μέσου κροταφικού λοβού, συμπεριλαμβανομένου και του ιπποκάμπου, ο οποίος λειτουργεί ως προσωρινή αποθήκη νέων μνημών, μέσω της αρχικής εδραίωσής τους σε συναπτικό επίπεδο. Όσο όμως οι μνήμες αυτές ωριμάζουν, η εδραίωσή τους εξαρτάται ολοένα και περισσότερο από άλλες περιοχές του φλοιού. Φαρμακολογικές και ανατομικές προσεγγίσεις, σε συνδυασμό με τη χρήση διαγονιδιακών μοντέλων και σύγχρονων μεθόδων απεικόνισης, αρχίζουν και καθιστούν σαφές τα τελευταία χρόνια, ότι ο προμετωπιαίος φλοιός πιθανότατα διαδραματίζει αξιοσημείωτο ρόλο στην επεξεργασία απώτερων μνημών.

Όταν περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού υφίστανται εκτομές ή φαρμακολογική απενεργοποίηση, παρατηρείται διαταραχή στην ανάκληση απώτερων, αλλά όχι πρόσφατων μνημών. Αντίστροφα, όταν αντίστοιχες παρεμβάσεις πραγματοποιούνται σε περιοχές του ιπποκάμπου διαταράσσεται η ανάκληση πρόσφατων, αλλά όχι απώτερων μνημονικών γεγονότων. Βάσει αυτών των δεδομένων, το προτεινόμενο μοντέλο υποστηρίζει ότι ο προμετωπιαίος φλοιός συμβάλλει στην μακρόχρονη αποθήκευση μνημών με δυο τρόπους. Κατά πρώτον, αφού οι νέες μνήμες κωδικοποιηθούν στα δίκτυα μεταξύ φλοιού και ιπποκάμπου, οι αμφίδρομες συνδέσεις μεταξύ του PFC με διάφορες αισθητικές, κινητικές και μεταιχμιακές δομικές ενότητες (modalities) του φλοιού αρχίζουν να ενισχύονται, επιτρέποντας στις μνήμες να λειτουργούν ανεξάρτητα από τον ιππόκαμπο. Στο σημείο αυτό ο PFC αναλαμβάνει τα ηνία για την ενσωμάτωση των πληροφοριών στην απώτερη μνήμη. Κατά δεύτερον, ο προμετωπιαίος φλοιός πιστεύεται ότι ρυθμίζει την δραστηριότητα του ιπποκάμπου, μέσω της ανάκλησης μνημών. Ο ιππόκαμπος δραστηριοποιείται φυσιολογικά κατά την επεξεργασία εξωτερικών ερεθισμάτων από το περιβάλλον. Όταν όμως η εισερχόμενη πληροφορία ταιριάζει με μια ήδη αποθηκευμένη, απώτερη, φλοιική μνήμη, ο προμετωπιαίος φλοιός αναστέλλει τη λειτουργία του ιπποκάμπου, με άμεσες ή έμμεσες προβολές, ώστε να προληφθεί η κωδικοποίηση περιττής πληροφορίας. Αν το ερέθισμα απαντάται για πρώτη φορά, ή έχει ξεχαστεί και άρα το εισερχόμενο μήνυμα δεν ταιριάζει με καμία αποθηκευμένη μνήμη, δεν πραγματοποιείται αναστολή από τον PFC και ο ιππόκαμπος επιστρατεύεται κανονικά (Frankland & Bontempi, 2005).

9.10 Απόσβεση μνήμης του φόβου

Ο όρος απόσβεση αναφέρεται κατά κανόνα στην αποδυνάμωση μιας απόκρισης ως προς ένα ερέθισμα, το οποίο είχε αρχικά αποκτήσει ιδιότητες αποστροφής μέσω της εξαρτημένης μάθησης (όπως αναφέρθηκε πιο αναλυτικά στο Κεφάλαιο 8 αυτού του βιβλίου). Η απόσβεση του φόβου ως προς ένα τέτοιο ερέθισμα αποτελεί κατά βάση μια αναπροσαρμογή της συμπεριφορικής «στρατηγικής» που ακολουθείται, όταν αυτό επανεμφανιστεί. Η εναλλαγή μεταξύ διαφορετικών στρατηγικών απόκρισης είναι μια από τις λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού, όπως επιβεβαιώνουν και πολυάριθμα κλινικά και πειραματικά

δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία άνθρωποι και ζώα με κακώσεις σε περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού αδυνατούν να μεταβάλλουν τις συμπεριφορικές τους επιλογές, όταν οι συνθήκες αλλάζουν (διατήρηση) (Quirk & Beer, 2006). Συγκεκριμένα, αρουραίοι με βλάβες σε περιοχές του μέσου προμετωπιαίου φλοιού απαιτούσαν πολύ μεγαλύτερο αριθμό παρουσιάσεων του CS, μη συνοδευόμενου από επώδυνο US, μέχρι να σταματήσουν να εκδηλώνουν αποκρίσεις φόβου ως προς το CS. Εμφάνιζαν δηλαδή αντίσταση ενάντια στην απόσβεση του φόβου, την οποία και όρισαν ως «συναισθηματική διατήρηση».

Τα αποτελέσματα πιο σύγχρονων ερευνών που αφορούν στο πεδίο αυτό συγκλίνουν στο ότι η απόσβεση του φόβου στηρίζεται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλοιικών και υποφλοιικών περιοχών του εγκεφάλου και ειδικά μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής (Rosenkranz, Moore, & Grace, 2003). Κυκλώματα νευρώνων της αμυγδαλής ευθύνονται για την εκμάθηση του φόβου. Ειδικά η πλευρική της περιοχή είναι το κεντρικό σημείο συσχέτισης ενός εξαρτημένου ερεθίσματος με ένα μη εξαρτημένο, επώδυνο ερέθισμα. Η σύνδεση αυτή απαιτείται για την εκδήλωση μιας εξαρτημένης απόκρισης που φανερώνει φόβο, όπως είναι η πλήρης ακινησία. Η πλευρική αμυγδαλή στη συνέχεια στέλνει σήματα στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, ο οποίος ασκεί έλεγχο στην έκφραση του φόβου, μέσω άμεσων ή έμμεσων προβολών του σε ειδικά κυκλώματα που μεσολαβούν σε διαφορετικές πτυχές αντίδρασης, όπως το freezing, οι αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος και οι ενδοκρινικές αποκρίσεις. Η συμμετοχή του προμετωπιαίου φλοιού - και ειδικότερα του υπομεταιχμιακού φλοιού, του μέσου κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού - στη διαδικασία απόσβεσης του φόβου, έγκειται στη ρύθμιση της επικοινωνίας μεταξύ του πλάγιου και κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής, και κατ' επέκταση στην ικανότητα του εξαρτημένου ερεθίσματος να προκαλεί εξαρτημένη απόκριση φόβου. Η ρυθμιστική αυτή δράση θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μέσω διεγερτικών σημάτων του μεσο-κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, είτε σε ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες της πλευρικής αμυγδαλής, είτε σε ανασταλτικές προβολές και ενδιάμεσες κυτταρικές μάζες που συνδέουν την πλευρική αμυγδαλή με τον κεντρικό πυρήνα. Οι λεπτομέρειες ωστόσο του μηχανισμού αυτού εξακολουθούν να είναι εν πολλοίς άγνωστες.

9.11 Γλώσσα

Η ικανότητα επικοινωνίας μεταξύ ατόμων υπάρχει σε πολλά είδη θηλαστικών. Παρόλ' αυτά, ο άνθρωπος είναι το μόνο είδος που έχει τόσο μεγάλη ποικιλομορφία στην επικοινωνία του, κυρίως μέσω της ανάπτυξης της γλωσσικής επικοινωνίας. Η γλωσσική επικοινωνία, προφορική και γραπτή, δίνει τη δυνατότητα έκφρασης των σκέψεων και των συναισθημάτων του κάθε ατόμου, και ενισχύει τη δυνατότητα αφαιρετικής σκέψης, που εμφανίζουν οι άνθρωποι σε σχέση με τα άλλα ζώα. Για την υποστήριξη της γλώσσας, στον άνθρωπο έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένες εγκεφαλικές περιοχές για τη γλώσσα, συγκεκριμένα μόνο στο αριστερό ημισφαίριο. Η περιοχή που συμμετέχει στην κατανόηση του προφορικού και γραπτού λόγου είναι η περιοχή Wernicke, η οποία βρίσκεται στον κροταφικό λοβό. Η περιοχή που συμμετέχει στην παραγωγή του προφορικού λόγου είναι η περιοχή Broca, η οποία βρίσκεται στο μετωπιαίο λοβό, κοιλιακά της προκινητικής περιοχής. Οι δύο περιοχές επικοινωνούν μεταξύ τους με την τοξοειδή δεσμίδα, η οποία υπάρχει τόσο ραχιαία όσο και κοιλιακά. Στους ανθρώπους, είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένη η ραχιαία τοξοειδή δεσμίδα (Hickok & Poeppel, 2004).

Η μελέτη του νευροβιολογικού υπόβαθρου της γλώσσας είναι δύσκολη καθώς δεν υπάρχουν ικανοποιητικά μοντέλα ζώων που να χρησιμοποιούν τόσο πολύπλοκο σύστημα γλώσσας με αντίστοιχο λεξιλόγιο και τρόπους σύνταξης. Κακώσεις στις περιοχές που εμπλέκονται στη γλώσσα προκαλούν παθολογικές καταστάσεις γνωστές ως αφασίες. Αν η κάκωση επικεντρώνεται στην περιοχή Wernicke, προκαλείται η αφασία Wernicke. Άτομα με αφασία Wernicke εμφανίζουν πρόβλημα στην κατανόηση της γλώσσας, χωρίς κάποιο πρόβλημα στην ομιλία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα προβλήματα στην έκφραση του λόγου, για παράδειγμα, άτομα με αφασία Wernicke εμφανίζουν δυσκολία στην εύρεση των κατάλληλων λέξεων, δημιουργούν νέες λέξεις, ενώ κάνουν και λάθος συνδυασμούς λέξεων. Επιπλέον, άτομα με αφασία Wernicke έχουν δυσκολία στην επανάληψη λέξεων ην ασυρνάτηση γλωσσική έκφραση, τη λογόρροια, τη χρήση νέων (ανύπαρκτων) λέξεων.

Κακώσεις στην περιοχή Broca δεν επηρεάζουν την κατανόηση της γλώσσας αλλά μειώνουν σημαντικά την ομιλία και την προφορική έκφραση του λόγου. Πολλές φορές κακώσεις στην περιοχή Broca συνοδεύονται και από κινητικά προβλήματα, καθώς η περιοχή Broca βρίσκεται πολύ κοντά στις ανώτερες κινητικές περιοχές. Άτομα με κακώσεις στην περιοχή Broca εμφανίζουν αργή, μειωμένη ή καθόλου ομιλία, χρησιμοποιούν πολύ απλές λεξικές μορφές (π.χ. χωρίς άρθρα).

Βιβλιογραφία

- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. <http://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 38(9), 571–578. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), 119–130. <http://doi.org/10.1038/nrn1607>
- Funahashi, S. (2015). Functions of delay-period activity in the prefrontal cortex and mnemonic scotomas revisited, 1–14. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00002/abstract>
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 61(2), 331–349.
- Fuster, J. M. (2001). The Prefrontal Cortex—An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*, 30, 319–333.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular Basis of Working Memory. *Neuron*, 14, 477–485.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 13473–13480.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92, 67–99.
- Kolb, B., Mychasiuk, R., Muhammad, A., Li, Y., Frost, D. O., & Gibb, R. (2012). Experience and the developing prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(Supplement_2), 17186–17193. <http://doi.org/10.1073/pnas.1121251109>
- Munakata, Y., Herd, S. A., Chatham, C. H., Depue, B. E., Banich, M. T., & O'Reilly, R. C. (2011). A unified framework for inhibitory control. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 453–459. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.011>
- Papoutsis, A., Sidiropoulou, K., & Poirazi, P. (2014). Dendritic nonlinearities reduce network size requirements and mediate ON and OFF states of persistent activity in a PFC microcircuit model. *PLoS Computational Biology*, 10(7), e1003764. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003764>
- Papoutsis, A., Sidiropoulou, K., Cutsuridis, V., & Poirazi, P. (2013). Induction and modulation of persistent activity in a layer V PFC microcircuit model. *Frontiers in Neural Circuits*, 7, 1–14. <http://doi.org/10.3389/fncir.2013.00161/abstract>
- Quirk, G. J., & Beer, J. S. (2006). Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 723–727. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2006.07.004>
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. T. (2009). The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function: Monoaminergic Modulation. *Annual Review of Neuroscience*, 32(1), 267–287. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135535>
- Rosenkranz, J. A., Moore, H., & Grace, A. A. (2003). The Prefrontal Cortex Regulates Lateral Amygdala Neuronal Plasticity and Responses to Previously Conditioned Stimuli. *Journal of Neuroscience*, 23(35), 11054–11064.
- Sidiropoulou, K., & Poirazi, P. (2012). Predictive Features of Persistent Activity Emergence in Regular Spiking and Intrinsic Bursting Model Neurons. *PLoS Computational Biology*, 8(4), e1002489. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002489.s007>
- Sidiropoulou, K., Lu, F.-M., Fowler, M. A., Xiao, R., Phillips, C., Ozkan, E. D., et al. (2009). Dopamine modulates an mGluR5-mediated depolarization underlying prefrontal persistent activity. *Nature Neuroscience*, 12(2), 190–199. <http://doi.org/10.1038/nn.2245>
- Uylings, H. B. M., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*, 146(1-2), 3–17. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- Vertes, R. P. (2003). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, 51(1), 32–58. <http://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2007). Parallel driving and modulatory pathways link the prefrontal cortex and thalamus. *PLoS ONE*, 2(9), e848. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000848>

Κεφάλαιο 10 -Το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου

Σύνοψη

Το μεταιχμιακό (ή αλλιώς στεφανιαίο) σύστημα του εγκεφάλου εμπλέκεται στη κωδικοποίηση και ρύθμιση συναισθηματικών λειτουργιών του οργανισμού, όπως ο φόβος, η ευχαρίστηση, η κινητοποίηση, το άγχος. Θα γίνει περιγραφή των περιοχών του εγκεφάλου που απαρτίζουν το μεταιχμιακό σύστημα, όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, ο υποθάλαμος, διάφοροι πυρήνες του μεσεγκεφάλου, ο κερκοφόρος πυρήνας ο στεφανιαίος και προμετωπιαίος φλοιός. Θα δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στις δράσεις της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης, οι οποίες διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στο μεταιχμιακό σύστημα. Τέλος, θα αναλυθεί ο ρόλος του στεφανιαίου και προμετωπιαίου φλοιού στη ρύθμιση των συναισθημάτων.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου απαιτείται η προηγούμενη γνώση των κεφαλαίων αυτού του βιβλίου.

10.1 Εισαγωγή

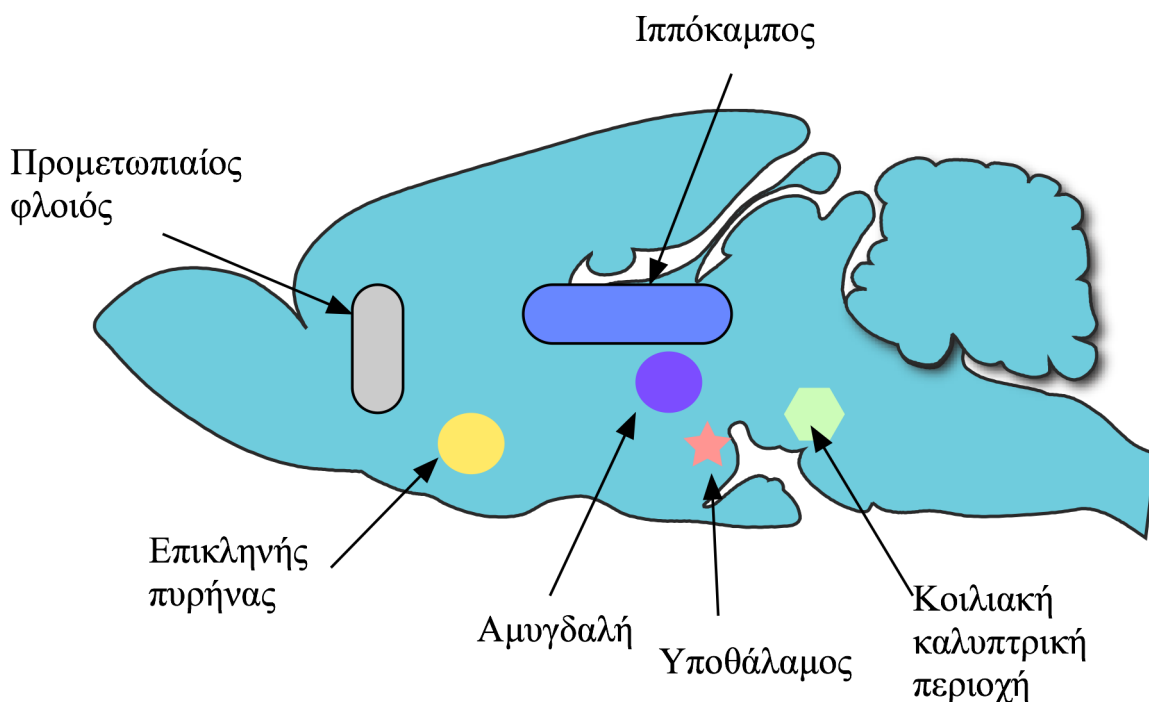
Το συναίσθημα (όπως ή χαρά, ο φόβος, ο θυμός, η αρέσκεια, η ευχαρίστηση, και άλλα) παριστάνει πολύπλοκες ψυχολογικές και φυσιολογικές καταστάσεις οι οποίες δημιουργούνται ως απόκριση του οργανισμού στα στοιχεία του περιβάλλοντός του. Το φάσμα των ερεθισμάτων στα οποία ένας οργανισμός είναι ευπαθής αντανακλούν σε ένα βαθμό την πολυπλοκότητα της προσαρμοστικής του θέσης. Το συναίσθημα περιλαμβάνει τόσο τις φυσιολογικές αποκρίσεις του οργανισμού όσο και την γνωστική αντίληψη για αυτό που αισθάνεται ο οργανισμός. Το αν το συναίσθημα είναι αποτέλεσμα της φυσιολογικής απόκρισης του οργανισμού ή της γνωστικής αντίληψης είναι θέμα διαμάχης για πολλούς επιστήμονες. Η θεωρία των James και Langue εστίαζε στη σημασία των φυσιολογικών αποκρίσεων και θεωρούσε το συναίσθημα ως το αποτέλεσμα αυτών των φυσιολογικών αποκρίσεων. Η θεωρία των Cannon και Bard εστιάζει στη γνωστική αντίληψη του συναίσθηματος. Το περιβαλλοντικό ερέθισμα ενεργοποιεί νευρωνικά κυκλώματα τα οποία προκαλούν τις φυσιολογικές αποκρίσεις και προκαλούν το συναίσθημα στον οργανισμό. Το συναίσθημα αποτελεί το κύριο νόμισμα στις ανθρώπινες σχέσεις και την κινητήρια δύναμη επιλογής του τι είναι καλό ή κακό στην ανθρώπινη συμπεριφορά. Επιπλέον, ασκεί μια ισχυρή επιρροή στις γνωσιακές διεργασίες. Σε περιπτώσεις έλλειψης συναισθηματικής ισορροπίας προκαλείται διαταραχή στη λειτουργία του εγκεφάλου, της συμπεριφοράς και της ποιότητας ζωής του οργανισμού.

Το μεταιχμιακό σύστημα αποτελεί το νευροανατομικό υπόβαθρο για την έκφραση και αντίληψη συναισθηματικών καταστάσεων, την κινητοποίηση, καθώς και το συναισθηματικό μέρος της διαδικασίας της μνήμης. Στο μεταιχμιακό σύστημα περιλαμβάνονται διάφορες περιοχές του εγκεφάλου τόσο του τηλεγκεφάλου όσο και του διεγκεφάλου. Συγκεκριμένα, στο μεταιχμιακό σύστημα συμμετέχουν οι παρακάτω περιοχές:

- Εγκεφαλικός φλοιός του προσαγωγίου
- Ιππόκαμπος
- Αμυγδαλή
- Υποθάλαμος
- Μαστία

Ένα εξειδικευμένο μέρος του μεταιχμιακού συστήματος αποτελεί το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου το οποίο κωδικοποιεί και υποστηρίζει διεργασίες που αφορούν το κίνητρο ή την κινητοποίηση που εμφανίζει κάθε οργανισμός. Το κίνητρο αναφέρεται στη θέληση ενός οργανισμού να εκτελέσει μια συγκεκριμένη συμπεριφορά και σχετίζεται άμεσα με την ανταμοιβή που λαμβάνει από αυτή τη συμπεριφορά. Οι εγκεφαλικές περιοχές που συμμετέχουν στο σύστημα ανταμοιβής είναι:

- Κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area, VTA)
- Επικληνής πυρήνας (nucleus accumbens, NAc)
- Προμετωπιαίος φλοιός



Εικόνα 10.1 Περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο μεταιχμακό σύστημα του εγκεφάλου

10.2 Υποθάλαμος

Η περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος της οποίας η λειτουργία επηρεάζει άμεσα φυσιολογικές αποκρίσεις είναι ο υποθάλαμος. Ο υποθάλαμος είναι μια μικρή περιοχή του διεγκεφάλου, βρίσκεται κοιλιακού του θαλάμου και περιμετρικά της τρίτης κοιλίας. Αποτελείται από πολλούς μικρούς και ετερογενείς πυρήνες, για παράδειγμα:

- Υπερ-χιασματικός πυρήνας, που ρυθμίζει την κirkάδια έκφραση πολλών ορμονών, όπως της κορτιζόλης και της μελατονίνης
- Παρακοιλιακός πυρήνας, ο οποίος συμμετέχει στη ρύθμιση της πρόσθιας υπόφυσης
- Προ-οπτικός πυρήνας, ο οποίος συμμετέχει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας
- Μεσοκοιλιακός, ρυθμίζει την αίσθηση του κορεσμού στο φαγητό, το σωματικό βάρος και τη ρύθμιση της ινσουλίνης
- Τοξοειδής πυρήνας, ρυθμίζει το φαγητό, καθώς και τις ορμόνες της υπόφυσης

Πολλές από τους νευροδιαβιβαστές/ορμόνες που εκλύονται από τον υποθάλαμο επηρεάζουν άμεσα τη λειτουργία της υπόφυσης, η οποία κατόπιν επηρεάζει τη λειτουργία ενδοκρινών αδένων του σώματος. Ένα τέτοιο σύστημα που επηρεάζει κυρίως τα αρνητικά συναισθήματα του άγχους και του φόβου είναι το σύστημα του υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Σε αυτό το σύστημα, νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα εκλύουν τον εκλυτικό παράγοντα της κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing factor, CRF). Ο CRF δρα σε εξειδικευμένα κύτταρα της υπόφυσης τα οποία εκκρίνουν την κορτικοτροπίνη (παράγωγο της πρό-ορμόνης αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH)) στην κυκλοφορία του αίματος. Η κορτικοτροπίνη δρα στο φλοιό των επινεφριδίων και προκαλεί έκκριση της κορτιζόλης στα πρωτεύοντα και κορτικοστερόνης σε άλλα θηλαστικά, που συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Ωστόσο, παρατεταμένη και χρόνια έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή έχει συνδεθεί με μία σειρά ψυχολογικών διαταραχών (διαταραχές άγχους, διάθεσης). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια του συστήματος του CRF είναι πολύ σημαντικά στη διατήρηση της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και στη ρύθμιση της δράσης των γλυκοκορτικοειδών στο άγχος. Από την άλλη πλευρά, το άγχος έχει σημαντική επίδραση στη φυσιολογική λειτουργία του σώματος και του εγκεφάλου και παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη νοητικών και σωματικών διαταραχών, με ολόένα και περισσότερες ενδείξεις να αποκαλύπτουν τις επιπτώσεις του στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου.

10.2 Το άγχος

Με τους σύγχρονους ρυθμούς ζωής, κυρίως στις μεγάλες πόλεις όπου η διαχείριση του χρόνου είναι από μόνη της αρκετή για να στρεσάρει ένα άτομο που προσπαθεί να αντεπεξέλθει στις ποικίλες υποχρεώσεις της καθημερινότητάς του, οι αγχώδεις διαταραχές είναι πλέον το πιο κοινό και επίμονο ψυχιατρικό νόσημα. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας (NIMH) των Η.Π.Α., κάθε χρόνο περίπου 40 εκατομμύρια Αμερικανών άνω των 18 ετών (δηλαδή σχεδόν το 18% αυτής της πληθυσμιακής ομάδας) αντιμετωπίζουν διαταραχές άγχους, με μεγάλο εύρος ως προς τη συμπτωματολογία και τις επιπτώσεις τους για κάθε ασθενή.

Ανάλογα με την ένταση και τα χαρακτηριστικά του κλινικού άγχους, μπορεί να ταξινομηθεί σε συγκεκριμένες διαταραχές, οι οποίες επηρεάζουν τη διάθεση και τη συμπεριφορά μας, ενώ η κλιμάκωσή τους μπορεί να επιφέρει ακόμη και σωματικά συμπτώματα. Στην κατηγορία των διαταραχών αυτών, σύμφωνα με το DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th ed.) ανήκουν μεταξύ άλλων η διαταραχή πανικού, η διαταραχή άγχους του αποχωρισμού, η αγοραφοβία, η διαταραχή κοινωνικού άγχους (κοινωνική φοβία), άλλες εστιασμένες φοβίες καθώς και η γενικευμένη διαταραχή άγχους.

Τι κάνει όμως τον οργανισμό να εκδηλώνει μια τέτοια επιβλαβή για τον ίδιο αντίδραση; Για να απαντήσουμε σε αυτή την ερώτηση πρέπει να λάβουμε υπόψιν μια ακόμη συναισθηματική κατάσταση, το φόβο, αφού το κοινό χαρακτηριστικό των διαφόρων αγχωδών διαταραχών είναι ο υπερβολικός, παράλογος φόβος και η αποφυγή καταστάσεων που τον πυροδοτούν. Οι στενά σχετιζόμενες καταστάσεις του φόβου και του άγχους μεσολαβούνται από κοινά μονοπάτια στον εγκέφαλο, τα οποία όμως ενεργοποιούνται σε ένα συγκεκριμένο σύνολο συνθηκών. Ειδικότερα, ο φόβος είναι μια προσαρμοστική ψυχολογική, φυσιολογική και συμπεριφορική απόκριση σε ένα σαφή, άμεσο και υπαρκτό κίνδυνο, ενώ το άγχος, ως μια προσαρμοστική απόκριση σε μια απειλή, προετοιμάζει έναν οργανισμό να αντιμετωπίσει ένα πιθανό επικείμενο κίνδυνο. Με αυτή την έννοια (την έννοια της προσαρμογής), το άγχος είναι ένα φυσιολογικό συναίσθημα που εμφανίζεται όταν ένα άτομο αντιμετωπίζει μια δυνητικά επικίνδυνη κατάσταση, αποτελώντας ένα μηχανισμό εγρήγορσης που μπορεί να οδηγήσει σε στρατηγικές επιβίωσης και στην αντίδραση “μάχης ή φυγής”. Ο μηχανισμός αυτός στρέφει την προσοχή του ατόμου από την εκάστοτε ασχολία του στον εν δυνάμει κίνδυνο. Για παράδειγμα, όταν ένα άτομο αναζητά τροφή θα διακόψει την εν λόγω διαδικασία όταν με την άκρη του ματιού του εντοπίσει ένα αρπακτικό πίσω από ένα δέντρο και θα συγκεντρωθεί στο πως θα σωθεί. Το γεγονός ότι αντίστοιχοι μηχανισμοί παρατηρούνται και σε κατώτερους οργανισμούς (μικρότερης πολυπλοκότητας), υποδηλώνει πως προσφέρουν κάποια πλεονεκτήματα ως προς την επιβίωση του ατόμου και τη συνέχιση του είδους (Bishop, 2007) (Tonote et al., 2015).

Στον άνθρωπο του σήμερα, το άγχος είναι μια συνηθισμένη αντίδραση σε ήπια στρεσογόνα γεγονότα (π.χ. παραμονές εξετάσεων, αναμονή σημαντικών συναντήσεων ή μια συνέντευξη) και έχει τη μορφή έντονης ανησυχίας ή φόβου. Αυτά τα συναισθήματα είναι δικαιολογημένα και θεωρούνται φυσιολογικά εφόσον υποχωρήσουν μόλις το αγχωτικό ερέθισμα εξαφανιστεί.

Σε αντίθεση όμως με τα παραπάνω, οι διαταραχές άγχους προκύπτουν χωρίς κάποιο αναγνωρίσιμο ερέθισμα ή από κάποιο ερέθισμα που δεν αντιστοιχεί στην αντίδραση που πυροδοτείται, και χαρακτηρίζονται από ακραίες εκδηλώσεις των πτυχών του φυσιολογικού άγχους. Το άγχος αυτό εμπεριέχει μια αβεβαιότητα ως προς την προσδοκώμενη απειλή (σε αντίθεση με τον σαφή κίνδυνο που αναφέραμε στο φόβο), ενεργοποιείται από λιγότερο σαφή ή πιο γενικευμένα ερεθίσματα, και χαρακτηρίζεται από μια διάχυτη κατάσταση δυσφορίας, με συμπτώματα υπερδιέγερσης και ανησυχίας. Οι ασθενείς είναι πιθανότερο να ερμηνεύσουν συναισθηματικά διαφορούμενα ερεθίσματα ως απειλητικά. Συνήθως, τα συμπτώματα διαρκούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, ακόμα και όταν το εν λόγω ερέθισμα έχει εξαφανιστεί. Όταν η ένταση και η διάρκειά τους ξεπεράσουν τα φυσιολογικά όρια, τότε το άγχος δημιουργεί προβλήματα στην καθημερινή λειτουργικότητα, την επίτευξη επιθυμητών στόχων και τη συναισθηματική ηρεμία του ατόμου. Επομένως, αποτελεί κλινική διαταραχή. Μακροπρόθεσμα, οι επιπτώσεις του άγχους στις προσωπικές δυνατότητες αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα ψυχικής υγείας που περιλαμβάνει γνωστικές, συναισθηματικές και φυσιολογικές διαταραχές (Bishop, 2007).

10.3 Ανταμοιβή

Ανταμοιβή ονομάζεται η ευχαρίστηση που αντλείται από ένα αντικείμενο όπως π.χ. η τροφή, το ποτό, τα ναρκωτικά ή από μια συμπεριφορά όπως για παράδειγμα μια αλτρουιστική πράξη. Η ανταμοιβή αναλύεται σε τρεις ψυχολογικές συνιστώσες: τη μάθηση, το συναίσθημα και το κίνητρο. Η μάθηση αποτελεί απαραίτητη συνιστώσα της ανταμοιβής καθώς ένα άτομο πρέπει να μάθει τις σχέσεις μεταξύ των ερεθισμάτων και τις

συνέπειες των πράξεων του, ώστε να γνωρίζει ποια ερεθίσματα και ποιες πράξεις μπορούν να οδηγήσουν στην απόκτηση ανταμοιβής. Η συναισθηματική συνιστώσα της ανταμοιβής είναι η αρέσκεια, δηλαδή η ηδονική επίπτωση που έχει η ανταμοιβή στο άτομο που την αποκτά. Τέλος, το κίνητρο είναι η παρακινητική συνιστώσα της ανταμοιβής, η οποία εκφράζεται ως επιθυμία ενός ατόμου να αποκτήσει την ανταμοιβή.

Αυτές οι τρεις συνιστώσες είναι διακριτές η μία από την άλλη και ότι εξαρτώνται από διαφορετικά νευρικά κυκλώματα του εγκεφάλου. Λόγω όμως της διασύνδεσης μεταξύ των νευρικών τους κυκλωμάτων αυτές οι τρεις συνιστώσες αλληλεπιδρούν και έτσι καθορίζεται η συμπεριφορά ενός ατόμου προς την ανταμοιβή. Η αλληλεπίδραση μεταξύ μάθησης, αρέσκειας και επιθυμίας μπορεί να έχει διάφορα αποτελέσματα μερικά εκ των οποίων είναι η επαγόμενη επιθυμία, η ενίσχυση απόκρισης, το γνωστικό κίνητρο και η λειτουργία των εξαρτημένων ερεθισμάτων ως παρακινητικοί μαγνήτες.

Ως ανταμοιβή μπορούμε να ορίσουμε κάποιο αντικείμενο ή μια κατάσταση, η οποία ωθεί σε καταναλωτική και προσεγγιστική συμπεριφορά, καθώς και στην εκμάθηση αυτού του είδους συμπεριφορών, αντιπροσωπεύει εννοιικές εκβάσεις αποφάσεων. Πρόκειται για ένα στοιχείο κρίσιμο για την επιβίωση ατόμων και γονιδίων, καθώς ευθύνεται για τη στόχευση της συμπεριφοράς προς την ικανοποίηση θεμελιωδών αναγκών (πείνα, δίψα, αναπαραγωγή). Εκτός όμως από αυτό, οδηγεί και στην επιδίωξη εκπλήρωσης μη στοιχειωδών αναγκών, όπως για παράδειγμα η απόκτηση χρημάτων, η αισθητική ικανοποίηση και οι πνευματικές αναζητήσεις.

Μια ιδιαίτερη κατηγορία ανταμοιβής είναι η ανταμοιβή τροφής, δηλαδή η ευχαρίστηση που αντλεί ένα άτομο από το φαγητό. Έρευνες του Kent Berridge στο πανεπιστήμιο του Michigan έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι στην ανταμοιβή τροφής εμπλέκονται δυο διαφορετικές συνιστώσες. Η πρώτη είναι η συναισθηματική συνιστώσα (αρέσκεια) και είναι το αποτέλεσμα μιας διαδικασίας που εξαρτάται από τις αισθητήριες ιδιότητες του φαγητού και την ψυχολογική κατάστασή του ατόμου και η δεύτερη είναι η παρακινητική συνιστώσα (επιθυμία), η οποία είναι μια διαδικασία ώθησης και μπορεί να εκφραστεί ως μια κατευθυνόμενη ώθηση ή απαίτηση για ένα συγκεκριμένο φαγητό. Η διάκριση των δυο συνιστωσών της ανταμοιβής τροφής και των νευρικών τους υποβάθρων είναι πιθανόν να ρίξει φως σε θέματα όπως οι διατροφικές επιλογές, ο έλεγχος της όρεξης και η υπερκατανάλωση.

Γενικά, η ανταμοιβή παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επιβίωση, στην ανάπτυξη αλλά και στην ποιότητα ζωής του οργανισμού.

10.4 Η αμυγδαλή

Η συμβολή της αμυγδαλής στο συναίσθημα είναι σε μεγάλο βαθμό αποτέλεσμα της ανατομικής συνδεσιμότητάς της. Η αμυγδαλή (ή αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα) είναι ένα σύνολο πολλών και λειτουργικά ετερογενών πυρήνων, οι οποίοι σχηματίζουν προσαγωγούς και απαγωγούς συνδέσεις με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, καθώς και ενδογενείς συνδέσεις μεταξύ τους. Οι πυρήνες αυτοί μπορούν να ομαδοποιηθούν με βάση τις λειτουργίες και τις συνδέσεις τους στη βασοπλευρική περιοχή (basolateral amygdala, BLA), και την κεντρική περιοχή (central amygdala, CA), οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την έκφραση του φόβου, του άγχους και της συναισθηματικής εκμάθησης. Πιο συγκεκριμένα, η BLA συνεισφέρει στην εκτίμηση της συναισθηματικής αξίας ενός ερεθίσματος και εν προκειμένω πόσο απειλητικό είναι, ενώ ο κεντρικός πυρήνας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις αμυντικές αποκρίσεις που σχετίζονται με το φόβο.

Η BLA είναι η κύρια περιοχή εισόδου σημάτων στην αμυγδαλή. Λαμβάνει πληροφορίες από διάφορα αισθητήρια συστήματα (σωματοαισθητικό, οπτικό, ακουστικό, οσφρητικό), από το θάλαμο, καθώς και από τον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό, εγκαθιδρύοντας έτσι μια αμφίδρομη ρυθμιστική επίδραση στις εκτελεστικές και μνημονικές λειτουργίες αλλά και τη συναισθηματική συμπεριφορά. Τις πληροφορίες αυτές τις μεταβιβάζει μετά από επεξεργασία στη CA, η οποία αποτελεί το σημαντικότερο σταθμό απαγωγών συνδέσεων της αμυγδαλής προς κέντρα του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους, τα οποία ελέγχουν συναισθηματικές αποκρίσεις όπως εκφράσεις του προσώπου και εκφράσεις ολόκληρου του σώματος σαν το 'πάγωμα' (ακινησία λόγω φόβου). Τα μονοπάτια από την αμυγδαλή προς τον πλάγιο υποθάλαμο σχετίζονται με περιφερικές συμπαθητικές αποκρίσεις στο στρες (LeDoux, 2000).

Από λειτουργικής άποψης, η αμυγδαλή συμμετέχει σε διάφορες διεργασίες που σχετίζονται με φόβο και συναίσθημα, όπως είναι η επεξεργασία των σχετικών με συναισθήματα πληροφοριών, η ρύθμιση των συνεπειών του στρες στη μνήμη, η μάθηση με ανταμοιβή και η εξαρτημένη μάθηση φόβου. Γενικά, θεωρείται πως λειτουργεί ως ανιχνευτής απειλής, με την αρχική, σύντομη και φασική δραστηριότητά της να συνοδεύεται από παρατεταμένη τονική δραστηριότητα άλλων περιοχών του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση των συμπεριφορικών, ανατομικών, και μεταβολικών αποκρίσεων σε ερεθίσματα κινδύνου. Λόγω του ρόλου της στην κατάσταση προσήλωσης και εγρήγορσης κατά την επεξεργασία μιας απειλής,

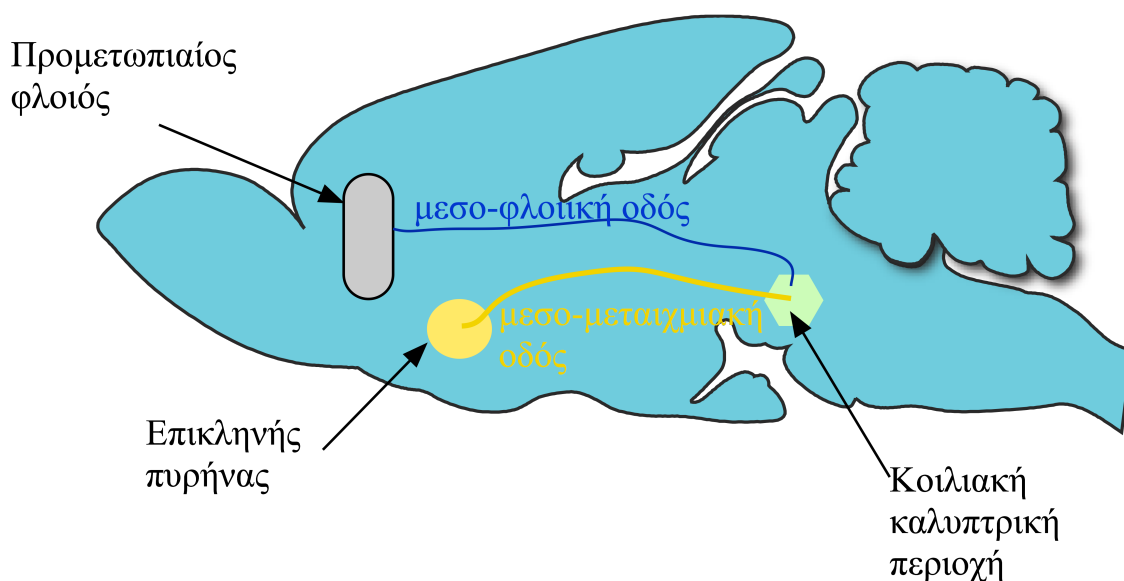
προβλήματα στη λειτουργία της μπορεί να σχετίζονται με την υπερδιέγερση και υπερ-εγρήγορση των αγγωδών διαταραχών (Etkin, 2012). Επιπροσθέτως, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι συναισθηματικές μνήμες που αποθηκεύονται στο κεντρικό τμήμα της αμυγδαλής μπορεί να παίζουν ένα ρόλο σε αγγώδεις διαταραχές που αφορούν μια ποικιλία φοβιών, όπως τις φοβίες για σκύλους, αράχνες, ή αεροπλάνα (Bishop, 2007).

Στους ανθρώπους, ηλεκτρική διέγερση της αμυγδαλής προκαλεί συμπτώματα φόβου και άγχους, δηλαδή αυξημένο καρδιακό ρυθμό, αρτηριακή πίεση και μυϊκή ένταση, τα οποία συνοδεύονται από υποκειμενικές αισθήσεις φόβου και άγχους, καθώς και αύξηση των κατεχολαμινών στο πλάσμα (η έκκριση των κατεχολαμινών επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη είναι μέρος της απόκρισης μάχης ή φυγής). Επιπλέον, κακώσεις της αμυγδαλής σχετίζονται με ανικανότητα αναγνώρισης τρομαγμένων εκφράσεων του προσώπου (Adolphs et al., 1994) και αδυναμία δημιουργίας αναμνήσεων που σχετίζονται με φόβο (Bechara et al., 1995).

10.5 Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι μια ενδογενής κατεχολαμίνη, που βιοσυντίθεται από το αμινοξύ L- τυροσίνη και διαδραματίζει πολλαπλό ρόλο: αποτελεί πρόδρομο μόριο για τον σχηματισμό της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης, δρα ως νευροορμόνη στον υποθάλαμο αναστέλλοντας την έκκριση προλακτίνης και, βέβαια, δρα ως νευροδιαβιβαστής. Συμμετέχει λοιπόν σε ένα ευρύ φάσμα συμπεριφορικών λειτουργιών (κίνηση, κινητοποίηση, ανταμοιβή-λήψη αποφάσεων και μάθηση), όπως καταδεικνύεται από τα αποτελέσματα ανατομών και ψυχοφαρμακολογικών μελετών, τα οποία συγκεντρώνονται εδώ και δεκαετίες. Τα πλαίσια του φάσματος αυτού, άρχισαν να περιορίζονται από τα ευρήματα ερευνών, οι οποίες στηρίχθηκαν στις μεθόδους της ηλεκτροφυσιολογίας, της βολταμετρίας και της in vivo μικροδιάλυσης και περιλαμβάνουν πλέον μόνο όσες λειτουργίες μπορούν να αποδοθούν στη μετάδοση ώσεων από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, προς τους μετασυναπτικούς τους στόχους. Η νευροδιαβίβαση λοιπόν μέσω ντοπαμίνης έχει αποδειχθεί ότι επιδρά δημιουργώντας συναισθήματα ανταμοιβής και συμπεριφορές προσέγγισης.

Η ντοπαμίνη εκλύεται από νευρώνες του μεσεγκεφάλου και συγκεκριμένα της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής (VTA) και της μέλαινας ουσίας (substantia nigra, SN). Υπάρχουν 2 βασικές νευροανατομικές οδοί ντοπαμίνης: α) η μεσο-μεταιχμιακή οδός, η οποία αποτελείται από νευρώνες της VTA ή SN που προβάλλουν στον επικληνή πυρήνα ή στο ραχιαίο ραβδωτό, αντίστοιχα. Η οδός VTA-NAc αφορά κυρίως πληροφορία σχετική με την ανταμοιβή και το συναίσθημα που προκαλεί η ανταμοιβή, ενώ η οδός SN-ραβδωτό αφορά κυρίως το κίνητρο για κίνηση ή για πρόκληση συμπεριφοράς του οργανισμού (Εικόνα 10.2).



Εικόνα 10.2 Η μεσο-μεταιχμιακή και η μεσο-φλοιική οδός του ντοπαμινεργικού συστήματος

Πυροδότηση νευρώνων της ντοπαμίνης και ο ρόλος τους

Οι αποκρίσεις μεσολάβησης ντοπαμίνης γενικά μπορούν να διακριθούν σε ευρύτερες ομάδες, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την χρονική τους πορεία, τον τύπο των ερεθισμάτων που τις προκαλούν, αλλά και τη μέθοδο μέτρησης και διερεύνησης τους. Σε ότι αφορά το πρώτο κριτήριο διάκρισης οι αποκρίσεις των ντοπαμινεργικών νευρώνων θα μπορούσαν να χωριστούν, κατ' αρχάς, σε *τονικές (tonic)* και *φασικές (phasic)*: Οι τονικές αποκρίσεις αφορούν στην ενεργοποίηση εκουσίων κινήσεων, όπως αυτή των χεριών και των ματιών, αλλά και σε πτυχές της μάθησης και της κινητοποίησης. Ο ερεθισμός των μετασυναπτικών υποδοχέων ντοπαμίνης στα επιθυμητά επίπεδα απαιτεί μια συγκεκριμένη, σταθερή εξωκυττάρια συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή και γι' αυτό *δεν εξαρτάται από χρονικές διακυμάνσεις της [DA]* (Grace, 1991)

Οι φασικές αποκρίσεις μεσολάβησης ντοπαμίνης, αντιθέτως, εξαρτώνται από το χρόνο, ακολουθούν ένα πρότυπο πυροδότησης κατά ριπές και είναι αποτέλεσμα εξωτερικών ερεθισμάτων. Ανάλογα με τη φύση της πληροφορίας, για τη μετάδοση της οποίας ευθύνονται, οι αποκρίσεις αυτές εμφανίζουν και *διαφορετική διάρκεια*, η οποία σχετίζεται με το διάστημα στο οποίο παρατηρείται ραγδαία μεταβολή της [DA] στη συναπτική σχισμή και άρα εκρηκτική αύξηση της συχνότητας των μεταδιδόμενων δυναμικών ενεργείας, με νευροδιαβιβαστή τη ντοπαμίνη. Οι ταχύτερες αποκρίσεις, οι οποίες κυμαίνονται σε επίπεδα μικρότερα των 200ms, συνδέονται με τα πρωτεύοντα ή εξαρτημένα (CS) ερεθίσματα *εκτίμησης ανταμοιβής* (reward prediction) και ανταμοιβής (reward). Η πρώτη κατηγορία αποτελείται από οπτικά, ακουστικά ή σωματοαισθητικά ερεθίσματα, τα οποία έχουν μέσω εκμάθησης συνδυαστεί με συναισθήματα ευχαρίστησης και ευφορίας και κατά συνέπεια ενεργούν ως θετικοί ενισχυτές. Αυτό σημαίνει ότι αυξάνουν την συχνότητα των συμπεριφορών που οδηγούν στην απόκτησή της αντίστοιχης ανταμοιβής, διαδραματίζοντας σπουδαίο ρόλο στη λήψη αποφάσεων συμπεριφοράς και στη συνειρμική μάθηση. Τα ερεθίσματα ανταμοιβής συνδέονται με τη λήψη τροφής και υγρών, με οπτικά, οσφρητικά, σεξουαλικά και άλλου είδους ερεθίσματα, λειτουργούν ως θετικοί ενισχυτές και αποτελούν προϋπόθεση για τη δημιουργία εξαρτημένων ερεθισμάτων πρόβλεψης ανταμοιβής, ενώ είναι και απαραίτητα για τον προσανατολισμό της συμπεριφοράς προς στην κάλυψη των θεμελιωδών αναγκών και στην διαδικασία προσέγγισης. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες ανταποκρίνονται στα ερεθίσματα αυτά μόνο στο βαθμό, στον οποίο η προβλεφθείσα αξία ανταμοιβής διαφέρει από την πραγματική· ένα μέγεθος γνωστό ως λάθος εκτίμησης ανταμοιβής (reward prediction error) (Schultz et al., 2000) (Schultz and Dickinson, 2000).

Έτσι μια ανταμοιβή μεγαλύτερη από την αναμενόμενη προκαλεί την ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων (θετικό λάθος εκτίμησης ανταμοιβής), μια πλήρως προβλέψιμη ανταμοιβή δεν συνοδεύεται από απόκριση, ενώ μια ανταμοιβή μικρότερη από την προσδοκώμενη προξενεί μείωση της δραστηριότητας των ντοπαμινεργικών νευρώνων (depression) (αρνητικό λάθος εκτίμησης ανταμοιβής). Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η διαφορά τόσο εντονότερα θετικό ή αρνητικό συναίσθημα θα προκληθεί (Fiorillo et al., 2003). Επιπλέον, η απόκριση στη λανθασμένη πρόβλεψη είναι ευαίσθητη και στο χρονικό διάστημα που θα μεσολαβήσει μεταξύ πρόβλεψης και λήψης της ανταμοιβής, με αποτέλεσμα μια καθυστερημένη ανταμοιβή να επάγει δυσφορία (Fiorillo et al., 2008).

Οι επόμενες, στη σειρά αυξανόμενης διάρκειας, αποκρίσεις είναι αυτές που γεννώνται από ερεθίσματα αβεβαιότητας ανταμοιβής (reward uncertainty), οι οποίες είναι της τάξεως 2-3 δευτερολέπτων, και δημιουργούνται όταν λαμβάνεται υπ' όψιν το ρίσκο μη λήψης της ανταμοιβής. Τα σήματα αυτά κωδικοποιούνται με διακριτό τρόπο από την αξία ανταμοιβής και εμφανίζουν μέγιστη ενεργοποίηση όταν οι πιθανότητες λήψης και απώλειας ανταμοιβής είναι ίσες (Tobler and Kalenscher, 2007), ενώ ασκούν ουσιαστική επιρροή στην υποκειμενική αξία της ανταμοιβής, είτε μειώνοντας (risk-averse individuals) είτε αυξάνοντάς την (risk seekers). Λίγο βραδύτερες αποκρίσεις είναι οι αυτές που ακολουθούν ύστερα από επώδυνα ερεθίσματα (aversive stimuli), όπως τσιμπήματα, ριπές αέρα, στέρση τροφής/ υγρών, ηλεκτροσόκ, περιορισμός κίνησης-ακινητοποίηση κ.ά. Αυτές οι αποκρίσεις αποτελούν ουσιαστικά μείωση της DA διαμεσολαβούμενης δραστηριότητας, δημιουργούν αρνητικές προβλέψεις και δρουν ως αρνητικοί ενισχυτές, οδηγώντας σε συμπεριφορά αποφυγής.

Τέλος οι μακράς διαρκείας διαδικασίες με χρονική πορεία αρκετών λεπτών (10-60min) αφορούν στην τιμωρία, στην κίνηση και σε άλλες βραδείες διεργασίες, όπως η πείνα και ο κορεσμός, η διάθεση, η κούραση, η υπνηλία, η εδραίωση αναμνήσεων κ.α.

Βιβλιογραφία

- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372:669–672.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR (1995) Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269:1115–1118.
- Bishop SJ (2007) Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends in Cognitive Sciences* 11:307–316.
- Etkin A (2012) Neurobiology of anxiety: from neural circuits to novel solutions? *Depress Anxiety* 29:355–358.
- Fiorillo CD, Newsome WT, Schultz W (2008) The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nature Publishing Group* 11:966–973.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898–1902.
- Grace AA (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41:1–24.
- LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155–184.
- Schultz W, Dickinson A (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23:473–500.
- Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR (2000) Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex* 10:272–284.
- Tobler PN, Kalenscher T (2007) Awfully afraid? Dissociating decision- from motor- and sensory-related brain activation during perceptual choices. *J Neurosci* 27:6081–6082.
- Tovote P, Fadok JP, Lüthi A (2015) Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 16:317–331.

Κεφάλαιο 11 - Νευροβιολογική βάση ψυχιατρικών ασθενειών

Σύνοψη

Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιαστούν οι υποθέσεις αιτιολογίας των νευροψυχιατρικών ασθενειών, όπως ο εθισμός, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, ο εθισμός, η επιληψία. Για κάθε ασθένεια θα παρουσιαστούν η νευροανατομική βάση των ασθενειών, τα γονίδια που έχουν βρεθεί να εμπλέκονται ή να συσχετίζονται με την εμφάνιση της κάθε ασθένειας, καθώς και η γνωστή νευροβιολογική παθολογία και τα μοντέλα των ασθενειών που υπάρχουν σε πειραματόζωα. Τέλος, θα παρουσιαστούν οι φαρμακευτικές ή άλλες θεραπείες που χρησιμοποιούνται καθώς και η νευροβιολογική βάση αυτών των θεραπειών.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του κεφαλαίου, χρειάζεται η κατανόηση των υπολοίπων κεφαλαίων σε αυτό το βιβλίο.

11.1 Εισαγωγή

Νευρολογικές ασθένειες αφορούν παθήσεις στις οποίες υπάρχει κάποια αλλοίωση, κάκωση ή δυσλειτουργία στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή τις νευρικές ίνες. Τέτοιες ασθένειες επηρεάζουν την κίνηση του οργανισμού, την αίσθηση, την αντίληψη του περιβάλλοντός ή την μνήμη του. Νευρολογικές ασθένειες είναι τα εγκεφαλικά επεισόδια, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Πάρκινσον, η νόσος Χάντινγκτον, η νόσος Alzheimer, η επιληψία, και άλλες. Ψυχιατρικές ή νοητικές ασθένειες ονομαζονται παθήσεις στις οποίες υπάρχει αλλοίωση της συμπεριφοράς του οργανισμού, ικανότητας λειτουργίας σε ένα κοινωνικό σύνολο, και προβλήματα στην έκφραση και αντίληψη συναισθημάτων. Στις ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνονται η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, ο εθισμός σε ουσίες, οι διάφορες φοβίες, ο αυτισμός και άλλες (<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/mentaldisorders.html>). Η αιτία εμφάνισης των ψυχιατρικών νόσων δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Οποσδήποτε, συνδέονται με αλλοιώσεις στο νευρικό σύστημα, οι οποίες όμως δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Όλες οι ψυχιατρικές νόσοι χαρακτηρίζονται ως πολυπαραγοντικές, δηλαδή υπάρχουν πολλές υποκείμενες αιτίες για την εμφάνισή τους. Για παράδειγμα, το γενετικό υπόστρωμα, οι εμπειρίες του κάθε ανθρώπου, επώδυνα γεγονότα στη ζωή, έκθεση σε τοξικές χημικές καθώς και μολύνσεις από ιούς έχουν εμπλακεί στην εμφάνιση ψυχιατρικών νόσων.

11.2 Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχιατρική ασθένεια η οποία είναι γνωστή ως διχασμένος 'νους'. Είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική ασθένεια για την οποία δεν έχει βρεθεί ακόμη ξεκάθαρα η αιτιολογία της ούτε και η αποτελεσματική αιτιολογία της. Η σχιζοφρένεια είναι από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ψυχιατρικές νόσους με μέση εμφάνιση νόσησης περίπου 1:100,σ το γενικό πληθυσμό. Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνει ανάλογα με τη συγγένεια των εξεταζόμενων πληθυσμιακών ομάδων και φτάνει στο 50% μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων. Η σχιζοφρένεια εμφανίζεται συνήθως στα τελευταία χρόνια της εφηβείας και στα αρχικά χρόνια της ενήλικης ζωής, με την εμφάνισή της στους άνδρες να συμβαίνει νωρίτερα από τις γυναίκες.

Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας χωρίζονται σε δύο ομάδες: τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα. Τα θετικά συμπτώματα σε συμπεριφορές που παρουσιάζουν μια 'μεγέθυνση' (αύξηση) στη λειτουργία τους, όπως είναι για παράδειγμα οι παραισθήσεις, οι ψευδαισθήσεις και άλλες διαταραχές της σκέψης. Τα αρνητικά συμπτώματα είναι συμπτώματα συμπεριφορών που παρουσιάζουν κάποια έλλειψη, όπως για παράδειγμα η κοινωνική απομόνωση, το αμβλύ συναίσθημα, και η έλλειψη κινήτρου. Επιπλέον, αυτοί που πάσχουν από σχιζοφρένεια συχνά εμφανίζουν και άλλα συμπτώματα διαφόρων βαθμών γνωστικής δυσλειτουργίας.

Η αιτιολογία της σχιζοφρένειας και η παθοφυσιολογία της δεν είναι πολύ καλά κατανοητά. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, υπάρχει μια γενετική βάση στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας, καθώς η εμφάνισή της είναι μεγαλύτερη σε οικογένειες με ιστορικό σχιζοφρένειας. Αυτή η γενετική βάση μάλλον αφορά πολλά διαφορετικά γονίδια. Περισσότερα από 30 γονίδια έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας. Παρόλα αυτά, ανωμαλίες σε αυτά τα γονίδια, δεν είναι ειδικά για τη διάγνωση σχιζοφρένειας καθώς πολλά σχετίζονται επίσης και με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές ειδικά με τη διπολική διαταραχή.

Επίσης πρόσφατα έχει γίνει φανερό ότι οι αναδιατάξεις της δομής του γονιδιώματος, συμπεριλαμβανομένων των διαγραφών και των διπλασιασμών, μπορεί να σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια. Στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι ασαφές πως συνδέονται τα μονοπάτια στα οποία αυτά τα γονίδια εκφράζονται, παρόλα αυτά ένα κοινό χαρακτηριστικό σε πολλά από τα εμπλεκόμενα γονίδια είναι ο ρόλος στην νευροανάπτυξη, καθώς και στην καθοδήγηση των αξόνων και στη συναπτογένεση (Weinberger et al., 2001; Winchester et al., 2014). Περιβαλλοντικά αίτια τα οποία συσχετίζονται με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας περιλαμβάνουν έκθεση σε τοξικές ουσίες κατά την κύηση, επιπλοκές κατά τη διάρκεια της γέννας, έκθεση σε φαρμακολογικές ουσίες, σε ιούς αλλά και σε έντονα αγχώδεις καταστάσεις (Limosin, 2014).

Οι βασικές θεωρίες που έχουν διαμορφωθεί για την αιτιολογία της σχιζοφρένειας είναι οι παρακάτω:

- Η θεωρία της ντοπαμίνης

Η θεωρία της ντοπαμίνης για τη σχιζοφρένεια υποστηρίζει ότι αυξημένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση ευθύνεται για τα συμπτώματα της ασθένειας. Η θεωρία αυτή βασίζεται σε 2 βασικούς, αλλά φαινομενολογικούς, πυλώνες: α) φάρμακα που είναι ανταγωνιστές των D2 υποδοχέων αποτελούν τα κλασσικά αντιψυχωσικά φάρμακα, όπως η αλλοπεριδόλη, και β) φαρμακευτικές ουσίες που αυξάνουν τη δράση της ντοπαμίνης, όπως η κοκαΐνη και η αμφεταμίνη, οδηγούν σε συμπτώματα που προσομοιώνουν εκείνα της σχιζοφρένειας. Η αυξημένη ντοπαμινεργική διαβίβαση είναι εμφανής στο ραβδωτό, και επομένως αφορά το μεσο-μειταιχιακό ντοπαμινεργικό μονοπάτι, και φαίνεται να εξηγεί καλύτερα τα θετικά συμπτώματα της ασθένειας. Επιπλέον, πολλά γονίδια που έχουν εμπλακεί ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της σχιζοφρένειας εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, όπως το ένζυμο που διασπάει τη ντοπαμίνη (COMT). Παρόλο που η ντοπαμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας αποτέλεσε την κινητήρια δύναμη για την έρευνα στον τομέα αυτό, έχει γίνει αντιληπτό ότι δεν αρκεί για να εξηγήσει την αιτιολογία και να αντιμετωπίσει τη θεραπεία της ασθένειας (Howes et al., 2004).

- Η θεωρία του γλουταμικού οξέως

Πολλά δεδομένα συγκλίνουν σε βασικό ρόλο του γλουταματεργικού συστήματος στη σχιζοφρένεια. Φαρμακολογικές ουσίες, όπως η κεταμίνη και η φαινκυκλιδίνη, οι οποίες είναι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων του γλουταμικού οξέως οι οποίες προκαλούν συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της σχιζοφρένειας όταν χορηγηθούν. Αυτές οι φαρμακολογικές ουσίες χρησιμοποιούνται ευρέως για τη μελέτη των μηχανισμών παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας σε ζώα και έχουν συνεισφέρει σημαντικά στη μέχρι τώρα γνώση σχετικά με τη νευροβιολογία της σχιζοφρένειας. Έχει πλέον γίνει αποδεκτό ότι διαταραχές στη γλουταματεργική διαβίβαση στους διάμεσους νευρώνες μπορεί να εξηγήσει μεγάλο κομμάτι της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας. Οι διαταραχές στους διάμεσους νευρώνες, και συγκεκριμένα, ελλείματα στη λειτουργία των διάμεσων νευρώνων που εκφράζουν την πρωτεΐνη παρβαλμπουμίνη (parvalbumin, PV) είναι ένα σταθερό εύρημα που βρίσκεται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (σε μεταθανάτιες μελέτες) και σε όλα τα μοντέλα ζώων σχιζοτυπικής συμπεριφοράς. Η μειωμένη λειτουργία των PV διάμεσων νευρώνων προκαλεί δυσλειτουργίας της νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκεφαλικό φλοιό, και πιο συγκεκριμένα στον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς επίσης και μειωμένη απόδοση σε διάφορες συμπεριφορικές δοκιμές μνήμης εργασίας, μακρόχρονης μνήμης, προσοχής και συμπεριφορικής αναστολής (Nakazawa et al., 2012; Schwartz et al., 2012).

- Η νευροαναπτυξιακή θεωρία

Τόσο η γενετική βάση της σχιζοφρένειας καθώς και οι πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας υποδηλώνουν ότι γεγονότα που συμβαίνουν κατά την εμβρυϊκή ή παιδική ηλικία προκαλούν την εμφάνιση της νόσου στη νεαρή ενήλικη ζωή. Αυτή η παρατήρηση έχει οδηγήσει στη διαμόρφωση της νευροαναπτυξιακής θεωρίας της σχιζοφρένειας. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, γεγονότα που συμβαίνουν πολύ νωρίς στη ζωή ενός οργανισμού προκαλούν διαταραχές στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, η οποία δεν γίνεται εμφανής μέχρι την εφηλικίωση. Οι διαταραχές στην προγεννητική αλλά και μετάγεννητική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει και δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, όπως μείωση της φαιάς ουσίας, αύξηση του όγκου των κοιλιών ή λανθασμένη οργάνωση των νευρώνων σε στοιβάδες (Thompson et al., 2001) (για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να δείτε την ιστοσελίδα, <http://www.schizophrenia.com/disease.htm#>). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι όσο μεγαλύτερες είναι οι δομικές αλλαγές (π.χ. μείωση του όγκου των κοιλιών) τόσο πιο έντονα αρνητικά συμπτώματα υπάρχουν, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα είναι ιδιαίτερα μειωμένη (Limosin, 2014). Για την πιο λεπτομερή μελέτη των μηχανισμών της παθοφυσιολογίας της

σχιζοφρένειας, βάσει αυτής της υπόθεσης, έχουν αναπτυχθεί τα παρακάτω μοντέλα σχιζοφρένειας σε τρωκτικά:

- μοντέλο στο οποίο προκαλείται έντονη φλεγμονώδης αντίδραση κατά την κύηση ή στην νεαρή μεταγεννητική ηλικία (την πρώτη βδομάδα για παράδειγμα),
- μοντέλο στο οποίο προκαλείται κάποια κάκωση στη νεαρή μεταγεννητική ηλικία, κυρίως του κοιλιακού τμήματος του ιπποκάμπου
- μοντέλο αποχωρισμού των νεογέννητων ζώων από τη μητέρα
- έκθεση των ζώων, κατά τη διάρκεια της κύησης, στην μιτοτοξίνη methylazoxymethanol acetate (MAM)a

Με ποιο τρόπο ελέγχονται τα σχιζοτυπικά συμπτώματα σε ένα τρωκτικό; Για τον έλεγχο των θετικών συμπτωμάτων χρησιμοποιούνται 2 βασικές συμπεριφορικές δοκιμές: α) η αυξημένη κινητικότητα σε ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων του γλουταμικού οξέως και β) η προ-παλμική αναστολή. Η έγχυση ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων (π.χ. MK-801) προκαλεί αύξηση της κινητικότητας του ζώου. Έχει βρεθεί ότι σε μοντέλα ζώων σχιζοφρένειας, η αύξηση της κινητικότητας είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Αυτή η δοκιμή χρησιμοποιείται ως δείκτης των θετικών συμπτωμάτων, καθώς σημειώνεται «αύξηση» μιας συμπεριφοράς. Η προ-παλμική αναστολή είναι μια δοκιμή που χρησιμοποιείται τόσο στους ανθρώπους όσο και σε ζώα. Σε φυσιολογικούς οργανισμούς, ένας έντονος παλμός προκαλεί μια αναπήδηση του σώματος του οργανισμού. Η παρουσία ενός πρό-παλμού, για κάποια μόνο msec πριν από τον έντονο παλμό, προκαλεί αναστολή της αναπήδησης. Αυτή η αναστολή μειώνεται σημαντικά τόσο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όσο και σε ζωικά μοντέλα με σχιζοφρένεια. Για τον έλεγχο των αρνητικών συμπτωμάτων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπεριφορικές δοκιμές οι οποίες μελετούν την κοινωνικότητα των ζώων, όπως η δοκιμή κοινωνικής αλληλεπίδρασης ή κοινωνικής εκμάθησης. Τέλος, για τη μελέτη των διαταραχών των γνωσιακών λειτουργιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν μια πληθώρα συμπεριφορικών δοκιμών που ελέγχουν διαφορετικά είδη μνήμης και μάθησης.

11.3 Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, καθώς σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή το 2-3% του πληθυσμού πάσχει από αυτή την ασθένεια. Ασθενείς με κατάθλιψη διαπράττουν περισσότερο από το 50% του συνόλου των αυτοκτονιών, ενώ το 20-40% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά δεν αντιμετωπίζει επαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα. Αυτό υποδεικνύει ότι επιπλέον βιολογικοί μηχανισμοί έχουν σημασία για την επαγωγή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και υπογραμμίζει την ανάγκη για εναλλακτικές στρατηγικές θεραπείας.

Η κατάθλιψη προσβάλλει 350 εκατομμύρια ανθρώπους κάθε κοινωνικής τάξης, φυλής και μορφωτικού επιπέδου σε όλο τον κόσμο και αποτελεί μία από τις συνηθέστερες ψυχικές διαταραχές της εποχής μας με συνεχώς αυξανόμενους ρυθμούς. Ευθύνεται για την απώλεια του 10% των παραγωγικών ωρών παγκοσμίως. Η μία στις τέσσερις γυναίκες και ο ένας στους οκτώ άνδρες μπορούν να εμφανίσουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της ζωής τους, δηλ. περίπου το 20% του πληθυσμού, με αυξανόμενους ρυθμούς κατά την τελευταία δεκαετία, εμφανιζόμενης και στο 2% έως 5% των παιδιών και εφήβων. Σχεδόν οι μισές από όλες τις περιπτώσεις κατάθλιψης δεν αναγνωρίζονται και δεν υποβάλλονται σε θεραπεία ενώ 10% περίπου των καταθλιπτικών ασθενών αυτοκτονούν. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προβλέπει ότι μέχρι το έτος 2020 η κατάθλιψη θα είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο προσβάλλοντας πιθανόν περισσότερο από το 25% του πληθυσμού και μέχρι τότε, η βαριά κατάθλιψη θα αποτελεί το δεύτερο σημαντικότερο αίτιο θανάτου και ανικανότητας αν και η κατάθλιψη είναι θεραπεύσιμη.

Όλοι μας βιώνουν κάποια στιγμή λύπη, απελπισία, ενοχή ή έλλειψη ελπίδας. Η παθολογική, όμως, κατάθλιψη είναι κάτι διαφορετικό. Τα κύρια συμπτώματα της κατάθλιψης είναι:

- συνεχής, παρατεταμένη μειωμένη διάθεση, αυξημένη αίσθηση λύπης, αυξημένο άγχος(α)
- απελπισία, ενοχή, έλλειψη ελπίδας
- σωματικές διαταραχές (προβλήματα στον ύπνο, στην όρεξη για φαγητό, αλλαγές στο σωματικό βάρος)
- διαταραχές σκέψης, με μόνιμες δυσάρεστες σκέψεις να κυριαρχούν
- διαταραχές στην καθημερινότητα, για παράδειγμα την απομόνωση από τον κοινωνικό περίγυρο, καθώς επίσης και προβλήματα στις οικογενειακές και εργασιακές υποχρεώσεις

Η κατάθλιψη δεν αποτελεί μία μόνο ασθένεια, αλλά ένα σύνολο διαταραχών με διαφορετικά επίπεδα έντασης. Οι τύποι κατάθλιψης που αναφέρονται στο εγχειρίδιο DSM-V είναι οι παρακάτω:

- Η ήπια κατάθλιψη υποχωρεί συχνά από μόνη της. Δεν πρέπει να αγνοηθεί, γιατί μπορεί να εξελιχθεί σε μέσης βαρύτητας κατάθλιψη.

- Η μέσης βαρύτητας κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από μειωμένη λειτουργικότητα του ασθενή μέσα στο σπίτι του ή στη δουλειά του.

- Η μείζωνα κατάθλιψη είναι μια σοβαρή νόσος. Προκαλεί σημαντική και έντονη διαταραχή σε όλους τους τομείς λειτουργικότητας και συχνά συσχετίζεται με ιδέες αυτοκτονίας.

Η κατάθλιψη μπορεί να ορισθεί επιπλέον ως μονοπολική ή διπολική. Στην μονοπολική κατάθλιψη, τα άτομα μπορεί να υποφέρουν από επανειλημμένα επεισόδια κατάθλιψης. Ωστόσο, η διάθεσή τους επανέρχεται στο φυσιολογικό στο τέλος ενός επεισοδίου κατάθλιψης. Η διπολική κατάθλιψη, αντίθετα, χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενα διαστήματα κατάθλιψης και μανίας, όπου το άτομο έχει υπερβολική αίσθηση ευεξίας, που μπορεί να το καταστήσει ιδιαίτερα ρισκίνδυνο. Ο τύπος αυτός αναφέρεται επίσης ως διπολική διαταραχή (μανιοκατάθλιψη). Οι ασθενείς συνήθως χωρίζονται σε τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες, οι οποίες είναι:

- η καταθλιπτική φάση (αίσθημα λύπης, άγχος, τύψεις, οργή, απομόνωση, απελπιστικότητα, διαταραχές στον ύπνο και της όρεξης για φαγητό, εξάντληση, απάθεια κ.α.),

- η μανία (χαρακτηρίζεται συνήθως από έξαρση, υπερκινητικότητα και συναισθηματική διέγερση),

- η υπομανία (είναι μια λιγότερα υπερβολική κατάσταση από τη μανία και άτομα με υπομανία βιώνουν λιγότερα συμπτώματα από τα άτομα με μανία), και

- τα μεικτά επεισόδια, μια κατάσταση που τα συμπτώματα της μανίας και της κλινικής κατάθλιψης συμβαίνουν ταυτόχρονα. Οι τελευταίοι εμφανίζουν και τα υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονίας

Μια από τις υποθέσεις για την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης περιλαμβάνει μείωση στην αποτελεσματικότητα της νευροδιαβίβασης της σεροτονίνης. Μειωμένη δράση της σεροτονίνης είναι πιθανόν να ευθύνεται για πολλά από τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Βάσει αυτής της υπόθεσης, έχουν αναπτυχθεί και οι βασικές θεραπείες της κατάθλιψης, οι οποίες περιλαμβάνουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα οποία δρουν ως μη επιλεκτικοί αναστολείς των μεταφορέων σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, τους αναστολείς μοναμινικής οξειδάσης (MAO) οι οποίοι αυξάνουν τα επίπεδα όλων των μοναμινών νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη), καθώς και οι επιλεκτικοί αναστολείς των μεταφορέων σεροτονίνης (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI). Στην αιτιολογία της κατάθλιψης περιλαμβάνονται και γεγονότα έντονης θλίψης, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση της νόσου, όπως θάνατος αγαπημένων προσώπων ή διαζύγιο. Επιπλέον, υπάρχει και μια επιπλέον θεωρία για την εμφάνιση της κατάθλιψης η οποία εμπλέκει το ανοσοποιητικό σύστημα και τη δράση των κυτοκινών.

11.4 Επιληψία

Η επιληψία ήταν μία από τις πρώτες διαταραχές του εγκεφάλου που περιγράφηκαν 3000 χρόνια πριν, από τους Βαβυλώνιους. Οι άνθρωποι κάποτε πίστευαν ότι τα άτομα με επιληψία καταβάλλονταν από δαίμονες ή θεούς! Ωστόσο, το 400 π.Χ., ο Ιπποκράτης πρότεινε ότι επρόκειτο για μία διαταραχή του εγκεφάλου. Και δεν έκανε λάθος. Η επιληψία είναι μία από της πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, με 50 εκατομμύρια ασθενών ανά τον κόσμο. Τα τελευταία χρόνια ο αριθμός των παιδιών με τη διαταραχή σημειώνει μείωση, σε αντίθεση με τον αριθμό των μεγαλύτερων σε ηλικία. Οι περισσότεροι ασθενείς με επιληψία έχουν καλή πρόγνωση, κάτι που εξαρτάται πολύ από την υποκείμενη αιτία. Κυρίως στα παιδιά, τα συμπτώματα υποχωρούν σταδιακά. Ωστόσο σε ένα σημαντικό ποσοστό, τα συμπτώματα παραμένουν σε όλη τη διάρκεια ζωής. Το 60-70% των ασθενών που υπόκεινται σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα, σταδιακά απαλλάσσονται από τις κρίσεις, ενώ για τους υπόλοιπους, η κατάσταση παραμένει, με ποικίλες αλλαγές στην ένταση και τη συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων (Brodie, Schachter, & Kwan, 2009).

Αιτίες για την επαγωγή επιληψίας μπορεί να είναι είτε περιβαλλοντικές ή γενετικές. Για παράδειγμα, μετά από τραυματισμό στο κεφάλι ο εγκεφαλος σε μια προσπάθεια επιδιόρθωσης μίας βλάβης που προκλήθηκε, δημιουργεί ανώμαλες συνδέσεις μεταξύ των νευρικών κυττάρων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε εμφάνιση επιληψίας. Κατά παρόμοιο τρόπο, βλάβες στα πρώτα αναπτυξιακά στάδια του εγκεφάλου, μπορούν να προκαλέσουν τέτοιου είδους ανωμαλίες. Βέβαια, οι έρευνες έχουν δείξει ότι οι γενετικές ανωμαλίες είναι ίσως από τους πιο σημαντικούς παράγοντες πρόκλησης επιληψίας. Όπως θα δούμε παρακάτω, αρκετοί τύποι επιληψίας συνδέονται με ελαττωματικά γονίδια που κωδικοποιούν συνήθως για υπομονάδες ιοντικών καναλιών και υποδοχέων ή με γονίδια που ελέγχουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και

μπορούν να συμβάλλουν στην πρόκληση επιληπτικού φαινοτύπου. Ωστόσο, γίνεται όλο και πιο ξεκάθαρο ότι για πολλούς τύπους της διαταραχής, οι γενετικές ανωμαλίες αυξάνουν μόνο την ευαισθησία ενός ατόμου, καθότι το βασικό ερέθισμα των κρίσεων είναι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Πολλές φορές η επιληψία είναι επακόλουθο εγκεφαλικών βλαβών που οφείλονται σε άλλες διαταραχές, όπως για παράδειγμα όγκοι στον εγκέφαλο, η νόσος Alzheimer ή ο αλκοολισμός. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η επιληψία προκαλείται λόγω αλλαγών στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Τα εγκεφαλικά επεισόδια, τα εμφράγματα και καταστάσεις που οδηγούν σε μειωμένη παροχή οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα (υποξία), μπορούν να προκαλέσουν επιληψία, σε κάποιες περιπτώσεις. Επίσης, λοιμώδεις νόσοι όπως η μηνιγγίτιδα και οι ιϊκές εγκεφαλίτιδες, συχνά μπορούν να προκαλέσουν επιληπτικά σύνδρομα. Οι κρίσεις μπορεί να υποχωρήσουν μετά τη θεραπεία από τις νόσους αυτές, ωστόσο η πλήρης αποκατάσταση του ατόμου από την επιληψία, εξαρτάται πάντα από το είδος της διαταραχής, την περιοχή του εγκεφάλου που προσβλήθηκε και την έκταση της βλάβης, πριν την έναρξη της θεραπείας. Τέλος, ένα άτομο μπορεί να εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις ακόμα και μετά από την έκθεσή του σε χημικές ενώσεις, όπως ο μόλυβδος, το μονοξείδιο του άνθρακα και άλλες δηλητηριώδεις ουσίες, ακόμη και από υπερβολικές δόσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως τα αντικαταθληπτικά.

Οι κρίσεις αποτελούν τα συμπτώματα της διαταραχής. Κάθε κρίση χαρακτηρίζεται από τη διάρκεια της και τις εκδηλώσεις του ασθενή. Επομένως, ο όρος επιληψία αναφέρεται στην ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τη χρόνια εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Οι επιληπτικές κρίσεις κατηγοριοποιούνται σε εστιακές και γενικευμένες. Οι εστιακές εμφανίζονται σε νευρωνικά δίκτυα του ενός ημισφαιρίου και μπορεί να είναι τοπικά περιορισμένες ή και πιο εκτεταμένες. Μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω με βάση το σημείο έναρξής τους: σε έναν από τους 4 λοβούς (κροταφικές, μετωπιαίες, βρεγματικές, ινιακές κρίσεις) ή σε πιο συγκεκριμένες περιοχές (στεφανιαίες, έσω κροταφικές, κ.α.), ακόμα και με βάση τη σοβαρότητα του φαινοτύπου που προκαλούν. Για παράδειγμα, εάν οδηγούν σε απώλεια συνείδησης του ατόμου ή αν προκαλούν σπασμούς. Οι γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις εμπλέκουν νευρωνικά δίκτυα και των δύο ημισφαιρίων, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν φλοιικές και υποφλοιικές περιοχές και όχι απαραίτητα ολόκληρο το φλοιό. Έχουν αναγνωριστεί διάφορα είδη γενικευμένων κρίσεων: Οι κρίσεις Absence, όπου το άτομο εμφανίζει ακίνητο βλέμμα και μυϊκές συσπάσεις, οι τονικές κρίσεις που χαρακτηρίζονται από ακαμψία των μυών του σώματος και κυρίως της πλάτης και των άκρων, οι κλονικές κρίσεις με επαναλαμβανόμενες σπαστικές κινήσεις των μυών όλου του σώματος, οι μυοκλονικές κρίσεις που περιλαμβάνουν συσπάσεις ή τικ του πάνω μέρους του κορμού και των άκρων και τέλος, οι πιο σοβαρές μορφές των ατονικών κρίσεων που εμφανίζεται απώλεια μυϊκού τόνου και πτώση του ατόμου ή πτώση της κεφαλής και των τονικών-κλονικών κρίσεων με συνδυασμό συμπτωμάτων (ακαμψία του σώματος, επαναλαμβανόμενες συσπάσεις των άνω και κάτω άκρων, απώλεια συνείδησης) (Galani, 2010).

Οποιαδήποτε διαταράσσει τη φυσιολογική νευρωνική λειτουργία του εγκεφάλου και ιδιαίτερα τη φυσιολογική ισορροπία μεταξύ αναστολής και διέγερσης, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επιληψίας. Αυξημένα επίπεδα διεγερτικών νευροδιαβιβαστών, όπως το γλουταμικό οξύ ή πολύ χαμηλά επίπεδα των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών, όπως το GABA, μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν αντίστοιχα, τη νευρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Ουσιαστικά η επιληψία προκαλείται από ομάδες κυττάρων που συχνά πυροδοτούν μη φυσιολογικά. Μάλιστα, κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων, οι νευρώνες πυροδοτούν μέχρι και 500 φορές το δευτερόλεπτο. Έτσι, η φυσιολογική νευρωνική δραστηριότητα διακόπτεται, προκαλώντας τόσο περίεργες συμπεριφορές και συναισθήματα, όσο και μυϊκούς σπασμούς και απώλεια συνείδησης. Όσον αφορά στις εστιακές κρίσεις, οι συγχρονισμένες εκπολώσεις εμφανίζονται αρχικά σε συγκεκριμένη περιοχή του φλοιού και εξαπλώνονται σε γειτονικές περιοχές. Σε επίπεδο μεμονωμένων κυττάρων, η επιληπτική δραστηριότητα προκαλείται από μεγάλη συχνότητα πυροδότησης των κυττάρων, που μπορεί να έχει προκληθεί είτε από ανωμαλίες στις παθητικές ή ενεργητικές ιδιότητες των κυττάρων.

Περίπου το 1% των ατόμων εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις χωρίς κάποιο προφανές αίτιο (π.χ. τραυματισμό της κεφαλής) ή με κάποια άλλη νευρολογική ανωμαλία. Πρόκειται για τις περιπτώσεις της ιδιοπαθούς επιληψίας που εμφανίζουν αυτοσωμικό, φυλοσύνδετο, μιτοχονδριακό ή και πιο σύνθετο τρόπο κληρονομιάς. Κατά κύριο λόγο, προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν βασικές ή βοηθητικές υπομονάδες ιοντικών καναλιών. Τα ιοντικά δίαυλοι είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες σχηματίζουν πόρους στη μεμβράνη που επιτρέπουν την επιλεκτική μετακίνηση ιόντων μέσα και έξω από τα κύτταρα. Μπορεί να είναι είτε τασεο-εξαρτώμενα, υπεύθυνα για τη δημιουργία και τον έλεγχο των δυναμικών ενεργείας, είτε ιοντικοί δίαυλοι-υποδοχείς που ενεργοποιούνται με πρόσδεση και συμμετέχουν στη συναπτική διαβίβαση. Οποιαδήποτε ανωμαλία στη φυσιολογική λειτουργία τους, κάνει προβληματική τη μετακίνηση των ιόντων, οδηγώντας σε ανισορροπία μεταξύ των μηχανισμών διέγερσης και αναστολής, με άμεσο

επακόλουθο την ανεξέλεγκτη διεγερσιμότητα των κυττάρων (Steinlein, 2004). Γονίδια των οποίων μεταλλάξεις εμπλέκονται στην εμφάνιση ιδιοπαθών επιληψιών είναι:

- γονίδια των διαύλων νατρίου

Οι διάυλοι νατρίου είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση των δυναμικών ενεργείας στους νευρώνες. Αποτελούνται από μία υπομονάδα α που σχηματίζει τον πόρο για τη ροή των Na^+ και 3 βοηθητικές β υπομονάδες που ελέγχουν το ρυθμό απενεργοποίησης και τον ενδοκυττάριο εντοπισμό του καναλιού. Μελέτες σε οικογένειες με ιστορικό επιληψίας (Γενικευμένη επιληψία, βαριά μυοκλονική επιληψία νηπιακής ηλικίας) και γενετικά μοντέλα επιληψίας κροταφικού λοβού μυών, έχουν αποκαλύψει μεταλλάξεις σε διάφορους τύπους α υπομονάδων των καναλιών Na^+ .

- γονίδια των τασσεοεξαρτώμενων διαύλων καλίου

Δύο κατηγορίες τασσεο-εξαρτώμενων καναλιών K^+ έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση επιληψίας, τα τύπου Kv και KCNQ . Και οι δύο τύποι εμπλέκονται στη φάση επαναπόλωσης, αμέσως μετά το δυναμικό ενεργείας. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί σε πειράματα απενεργοποίησης του KCN1A (Kv1.1) σε μύες, ότι τα ζώα εμφάνισαν αυθόρμητες τονικές-κλονικές επιληπτικές κρίσεις. Από μελέτες σε οικογένειες με ιδιοπαθείς μορφές επιληψίας (κληρονομήσιμη καλοήθης νεογνική επιληψία) ταυτοποιήθηκαν μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας των καναλιών KCNQ2 και 3 , που δημιουργούν το ρεύμα K^+ τύπου M και το οποίο δρα περιορίζοντας τη νευρική διεγερσιμότητα (Allen et al., 2014).

- Τασσεο-εξαρτώμενα διάυλοι ασβεστίου

Οι τασσεοελεγχόμενα διάυλοι ασβεστίου επιτρέπουν την εισροή Ca^+ , η οποία ελέγχει την ηλεκτρική διεγερσιμότητα και τα Ca -εξαρτώμενα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Στο θαλαμοφλοιϊκό κύκλωμα, η παραγωγή δυναμικών ενεργείας προκαλείται από την ενεργοποίηση των καναλιών Ca^+ τύπου T και πιστεύεται ότι, τα τελευταία εμπλέκονται στην εμφάνιση των χαρακτηριστικών εκπολώσεων που παρατηρούνται στην επιληψία τύπου absence seizures. Μεταλλάξεις τόσο στα τύπου T , όσο και στα P/Q και R τύπου διάυλοι, έχουν συνδεθεί με πολλά ζωικά μοντέλα επιληψίας (Zamponi, Lory, & Perez-Reyes, 2010).

- Υποδοχείς GABA

Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς GABA_A είναι πενταμερείς διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται από το νευροδιαβιβαστή GABA και λειτουργούν ως διάυλοι Cl^- . Αποτελούνται από 2 α και 2 β υπομονάδες και από μία από τις υπομονάδες $\gamma, \delta, \epsilon, \theta$ ή π . Διαμεσολαβούν την κύρια ανασταλτική λειτουργία στον εγκέφαλο και η λειτουργία τους εξαρτάται και αλλάζει ανάλογα με τη συγκέντρωση των Cl^- στα κύτταρα. Οι γνωστές μεταλλάξεις των υποδοχέων GABA_A συνδέονται με 3 τύπους ιδιοπαθούς επιληψίας που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία (παιδική επιληψία τύπου absence, αυτοσωμική επικρατής επιληψίας με εμπύρετους σπασμούς, αυτοσωμική επικρατής νεανική μυοκλονική επιληψία). Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων αυτών εντοπίζονται στα εξωκυττάρια τμήματα ή στην ενδοκυττάρια περιοχή που συνδέει της περιοχές M3-M4 και σπανίως στη διαμεμβρανική περιοχή M3 . Οι μεταλλάξεις μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των υποδοχέων, είτε προκαλώντας προβλήματα στη μεταφορά τους στη μεμβράνη, είτε μέσω αλλαγών στα χαρακτηριστικά του ιοντικού διαύλου, ενώ άλλες μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρο τερματισμό της έκφρασης των ίδιων των μεταγράφων. Αποτέλεσμα όλων, ωστόσο, είναι η μείωση της αποτελεσματικής GABA εργικής νευροδιαβίβασης, καθώς μικρότερος αριθμός διαθέσιμων GABA_A αναμένεται να οδηγεί σε ελάττωση της αναστολής και επομένως, σε αύξηση της διεγερσιμότητας των κυττάρων. Παράλληλα, οι μεταλλάξεις στους υποδοχείς αυτούς θα μπορούσαν να ευνοήσουν και αλλαγές στην πλαστικότητα του εγκεφάλου. Δεδομένου ότι ο εγκέφαλος, ειδικά κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, εμφανίζει έντονη πλαστικότητα και ευαισθησία, ακόμη και οι μικρότερες αλλαγές στην πλαστικότητά του, θα μπορούσαν να αυξήσουν την ευπάθεια για επιληπτικές κρίσεις (Galanopoulou, 2010).

- Νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης (nAChR)

Οι νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης των νευρικών κυττάρων αποτελούνται από 5 διαμεμβρανικές υπομονάδες: δύο α , μία υπομονάδα β , μία γ και μία δ . Οι υπομονάδες τοποθετούνται συμμετρικά, σχηματίζοντας ένα διάυλο με επιλεκτικότητα προς τα K^+ και Na^+ . Κάποιοι συνδυασμοί υπομονάδων σχηματίζουν διαύλους, οι οποίοι είναι διαπερατοί και σε κατιόντα Ca^{2+} . Συνοπτικά, ο διάυλος ανοίγει μετά από την πρόσδεση 2 μορίων ACh και ακολουθεί εισροή Na^+ και εκροή K^+ , με αποτέλεσμα την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Η εκπόλωση αυτή ανοίγει παρακείμενους τασσεο-ελεγχόμενους διαύλους Na^+ , ώστε να ξεπεραστεί ο ουδός του κυττάρου. Μία μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την $\alpha 4$ υπομονάδα του υποδοχέα (CHRNA4), προκαλεί μια κληρονομήσιμη μορφή επιληψίας. Ήταν η πρώτη μετάλλαξη που βρέθηκε να αφορά σε ανθρώπινη ασθένεια που συνδεόταν με nAChR. Οι επιληψίες που βασίζονται σε αυτούς τους υποδοχείς, έχουν σαν κύριο χαρακτηριστικό την εμφάνιση κρίσεων κατά τη

διάρκεια κυρίως της non-REM φάσης ύπνου και έχουν εστία έναρξης το μετωπιαίο λοβό, γι' αυτό και αποκαλούνται αυτοσωμικές επικρατείς νυχτερινές επιληψίες μετωπιαίου λοβού (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsies -ADNFLE). Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί πολλές ακόμα οικογένειες με μεταλλάξεις στις υπομονάδες α4 και β2 του νικοτινικού υποδοχέα. Μελέτες σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι όλες οι μεταλλάξεις έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία του υποδοχέα στην ακετυλοχολίνη (Steinlein, 2004).

Η επιληψία κροταφικού λοβού (Temporal Lobe Epilepsy-TLE) αποτελεί την πιο κοινή μορφή εστιακών επιληψιών, με ποσοστό εμφάνισης 60%. Ανάλογα με την εγκεφαλική περιοχή έναρξής της, μπορεί να χωριστεί σε υποκατηγορίες: εγγύς και νεοφλοιική, οι οποίες έχουν εστίες έναρξης τον ιππόκαμπο, την παραίποκάμπεια έλικα, την αμυγδαλή και το νεοφλοιό, αντίστοιχα. Αυτού του είδους οι επιληψίες συχνά συνδέονται με προηγούμενους τραυματισμούς του εγκεφάλου, όπως χτυπήματα της κεφαλής, εγκεφαλικά επεισόδια ή μολύνσεις, ως εκ τούτου ανήκουν στην τάξη των συμπτωματικών. Πολλές φορές ο συγκεκριμένος τύπος επιληψίας συγγέεται με την επιληψία μετωπιαίου λοβού, ωστόσο διαφοροποιούνται σε κάποια σημεία. Κύρια χαρακτηριστικά της επιληψίας κροταφικού λοβού είναι:

1. Πρόδρομα συμπτώματα, όπως πονοκέφαλος, αλλαγές στην προσωπικότητα του ατόμου, οξυθυμία, άγχος ή νευρικότητα, τα οποία μπορεί να διαρκέσουν από μερικά λεπτά, ώρες ή ίσως και μέρες.
2. Αύρα (αύρα). Πρόκειται για σωματο-αισθητικά συμπτώματα όπως αίσθηση σηκώματος του επιγαστρίου ή εμπειρίες όπως φόβος, déjà vu, ακόμη και γευστικές, οσφρητικές και οπτικοακουστικές ψευδαισθήσεις. Αυτού του είδους τα συμπτώματα διαρκούν μερικά δευτερόλεπτα ή λίγα λεπτά, πριν το άτομο χάσει τελείως την επαφή με το περιβάλλον.
3. Αλλαγές στη συνείδηση. Στο στάδιο αυτό, παρατηρείται διακοπή της συμπεριφοράς και ακίνητο βλέμμα. Το άτομο αδυνατεί να επικοινωνήσει με τον περίγυρό του.
4. Η αμνησία είναι επίσης συχνό φαινόμενο. Τα άτομα δεν έχουν μνήμες από την κρίση την οποία πέρασαν ή και από γεγονότα που συνέβησαν λίγο πριν από αυτή.
5. Αυτοματισμοί. Αποτελούν συντονισμένες ακούσιες κινήσεις που ακολουθούνται από τις αλλαγές συνείδησης και την αμνησία. Συχνά περιλαμβάνουν κινήσεις των χεριών ή του στόματος ή πραγματοποίηση των ίδιων κινήσεων, κατ' εξακολούθηση.
6. Άλλα συμπτώματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν τάσεις για εμετό, ακράτεια ούρων και ανασήκωμα τριχώματος, καθώς και αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, τα οποία ωστόσο είναι πιο σπάνια.
7. Επιπλέον κινητικά συμπτώματα, αφορούν τόσο στη στάση του κεφαλιού, όσο και στα άκρα. Συγκεκριμένα, μπορεί να παρατηρηθεί κάμψη του κεφαλιού προς μία πλευρά και δυσκαμψία στα χέρια και τα πόδια, ακόμα και πάρεση, δηλαδή ξαφνική απώλεια του μυϊκού τόνου σε ένα από τα άνω άκρα, ενώ το άλλο εξακολουθεί να πραγματοποιεί αυτόματες κινήσεις.
8. Τέλος, προβλήματα στην ικανότητα ομιλίας λίγο πριν και μετά την εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων. Με την έναρξη της κρίσης, παρατηρείται διακοπή του λόγου και ανικανότητα ομιλίας. οι ασθενείς εμφανίζουν είτε εκφραστική, είτε δεκτική ή ολική αφασία και δυσλεξία.

Τα γενετικά μοντέλα μπορούν να χωριστούν με βάση το φαινότυπο που εμφανίζουν τα ζώα. Σε αυτά που χαρακτηρίζονται από αυθόρμητες επαναλαμβανόμενες κρίσεις, ανήκουν τα *GAERS* και *tottering* ή ληθαργικά ποντίκια. Στα ζώα *GAERS* (Genetic Absence Epilepsy Rat of Strasbourg), τα διάλυτοι ασβεστίου τύπου T έχουν αλλαγμένες βιοφυσικές ιδιότητες. Τα ζώα παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες, γενικευμένες, μη σπαστικές επιληπτικές κρίσεις, συνοδευόμενες από άρση της συμπεριφοράς και ακινησία βλέμματος. Τα *tottering* ποντίκια δημιουργήθηκαν μετά από αναγνώριση μίας αυθόρμητης μετάλλαξης του γονιδίου που κωδικοποιεί το κανάλι ασβεστίου τύπου P/Q, και αποτελούν ένα σημαντικό μοντέλο για τη μελέτη της (ανθρώπινης καναλοπάθιας). Επεισοδιακή αταξία τύπου 2. Εμφανίζουν κρίσεις τύπου absence σαν πρώτο σύμπτωμα της διαταραχής (άρση συμπεριφοράς, ακίνητο βλέμμα, συσπάσεις των άκρων και κάμψη της κεφαλής). Επίσης, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μοντέλα για την επαγωγή αντανάκλαστικών κρίσεων (reflex seizures) είναι τα μοντέλα *DBA/2* ποντίκια και *GEPR*. Ανήκουν στην κατηγορία των λεγόμενων *audiogenic* ζώων, τα οποία είναι ευαίσθητα σε ακουστικο-γενετικά προκαλούμενες επιληπτικές κρίσεις (*Audiogenic seizures-AGS*) και χρησιμοποιούνται για την προσομοίωση γενικευμένων αντανάκλαστικών επιληψιών. Τα συμπτώματα που εμφανίζουν μετά την επαγωγή επιληψίας με δυνατό ήχο, περιλαμβάνουν έντονο τρέξιμο και τονική κάμψη και έκταση των μυών. Τέλος, σημαντικό εργαλείο για τη μελέτη της επιληψίας και συγκεκριμένα της σύνδεσης μεταξύ της μειωμένης αναστολής και την επαγωγή επιληπτικού φαινοτύπου, αποτελούν διαγονιδιακά ποντίκια στα οποία ποσοστό των ανασταλτικών νευρώνων απαλείφεται

(GABAergic interneuron-deficient knockout mice), με απώλεια ή βλάβη στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση ή στη μετανάστευση των πρόδρομων κυττάρων των ενδονευρώνων. Τα γενετικά αυτά μοντέλα, εκτός των άλλων, έχουν αποδείξει ότι ένα σημαντικό έλλειμμα στη GABAεργική διαβίβαση μπορεί να προκαλέσει αυθόρμητες επιληπτικές κρίσεις.

Στα ηλεκτρικώς και χημικώς επαγόμενα μοντέλα επιληψίας υπάρχει η επιλογή να προκληθεί μία οξεία κρίση ή μία πιο παρατεταμένη κατάσταση με την εμφάνιση χρόνιων, αυθόρμητων κρίσεων. Το τεστ του *Maximal Electroshock Seizures (MES)*, προκαλείται με την εφαρμογή μικρού ηλεκτρικού ερεθίσματος, σε φυσιολογικά ζώα, είτε μέσω κερατοειδούς είτε ακουστικά, επάγοντας τονικές-κλονικές κρίσεις, που χαρακτηρίζονται από τονικές εκτάσεις των πίσω άκρων του ζώου. Το τεστ αυτό προσομοιάζει τις γενικευμένες τονικές-κλονικές επιληπτικές κρίσεις. Ένα άλλο μοντέλο, το λεγόμενο PTZ seizure test, χρησιμοποιείται για την επαγωγή οξέων κρίσεων. Γίνεται υποδόρια ένεση pentylenetetrazole (PTZ), ενός ανταγωνιστή των GABA υποδοχέων, για την επαγωγή γενικευμένων κρίσεων χωρίς σπασμούς. Και τα δύο αφορούν στην επαγωγή οξέων κρίσεων.

Το πιο συνηθισμένο μοντέλο για την επαγωγή χρόνιων επιληπτικών κρίσεων είναι αυτό του *kindling*. Προκαλείται συνήθως, μετά από επαναλαμβανόμενη εφαρμογή μικρών ηλεκτρικών ερεθισμών σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος, οδηγώντας σε προοδευτική αύξηση της επιληπτικής δραστηριότητας (ηλεκτρογραφική και συμπεριφορική) του ζώου, καθώς ο επαναλαμβανόμενος ερεθισμός χαμηλώνει τον ουδό που πρέπει να ξεπεραστεί ώστε να λάβει χώρα μία κρίση. Χρησιμοποιείται ευρέως για την προσομοίωση της επιληψίας κροταφικού λοβού, λόγω της έντονης ομοιότητας των συμπτωμάτων με εκείνα του εστιακού και των δευτερογενώς γενικευμένων κρίσεων, ενώ μπορεί επίσης να προκληθεί και με χημικό τρόπο. Τα λεγόμενα *Post-status epilepsy* μοντέλα χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενες αυθόρμητες κρίσεις, οι οποίες αναπτύσσονται ύστερα από μία αυτοσυντηρούμενη μέγιστη επιληπτική κρίση. Με παρατεταμένη εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθισμού στην περιοχή του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής ή άλλων μεταιχμιακών περιοχών ή με τη χρήση χημικών ουσιών, όπως ο ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων, πιλοκαρπίνη ή το διεγερσιοξικό γλουταμικό ανάλογο, καϊνικό οξύ. Και οι δύο ουσίες μπορούν να χορηγηθούν είτε συστηματικά, είτε με τοπική μικροέγχυση σε συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου ή ενδοκοιλιακά. Τόσο οι *kindling* όσο και οι *post-status epilepticus* επαγόμενες επιληπτικές κρίσεις είναι εντυπωσιακά όμοιες και όπως προαναφέρθηκε, αποτελούν μοντέλα της πιο συχνής μορφής επιληψίας στους ενήλικες, της επιληψίας κροταφικού λοβού (Sato et al., 1990)

11.5 Αυτισμός

Ο αυτισμός είναι μια ετερογενής νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Η συχνότητα εμφάνισής του είναι 1/150 γεννήσεις και ποικίλει σημαντικά ως προς τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα του αυτισμού διακρίνονται σε κύρια και δευτερεύοντα. Τα κύρια συμπτώματα εμφανίζονται σε όλα τα άτομα με αυτισμό και περιλαμβάνουν προβλήματα στην αλληλεπίδραση του ατόμου με τους άλλους, μη φυσιολογική ανάπτυξη και χρήση της γλώσσας, επαναλαμβανόμενη και στερεοτυπική συμπεριφορά και μικρό εύρος ενδιαφερόντων. Στα δευτερεύοντα συμπτώματα, τα οποία δεν είναι κοινά σε όλα τα άτομα με αυτισμό, εντάσσονται η διανοητική καθυστέρηση, το άγχος, η επιληψία και οι διαταραχές της διάθεσης. Η εμφάνιση του αυτισμού γίνεται σε μικρή παιδική ηλικία, των 2-3 ετών έως 8 ετών περίπου.

Ο αυτισμός είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η οποία έχει τόσο γενετικό όσο και περιβαλλοντικό υπόβαθρο. Για παράδειγμα, η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης του αυτισμού. Τα γονίδια που εμπλέκονται ή τα περιβαλλοντικά γεγονότα επηρεάζουν την κανονική ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Πολλαπλές αλλαγές στη νευροανατομία και φυσιολογία του εγκεφάλου έχουν βρεθεί στον αυτισμό. Ένα σημαντικό εύρημα είναι η μείωση της λευκής ουσίας, κυρίως αυτής που συνδέει περιοχές που βρίσκονται μακριά ή μια από την άλλη, σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Αυτά τα ευρήματα έχουν οδηγήσει στη θεωρία ότι σε άτομα με αυτισμό η αύξηση του όγκου της λευκής ουσίας του εγκεφάλου δεν είναι ανίστοχη με εκείνη της φαιάς. Παρόλα αυτά, έχει βρεθεί ότι τα τοπικά δίκτυα νευρώνων στον εγκεφαλικό φλοιό εμφανίζουν αυξημένη συνδεσιμότητα. Επομένως, οι αλλαγές στη συνδεσιμότητα μπορεί να είναι διαφορετικές ανάλογα με τα είδη των δικτύων ή των εγκεφαλικών περιοχών.

Εγκεφαλικές περιοχές στις οποίες έχουν βρεθεί αλλοιώσεις περιλαμβάνουν την παρεγκεφαλίδα, την αμυγδαλή, τον προμετωπιαίο φλοιό, τα βασικά γάγγλια, το θάλαμο και τον ιππόκαμπο. Μια περιοχή του εγκεφάλου που έχει μελετηθεί αρκετά σε άτομα με αυτισμό είναι η παρεγκεφαλίδα. Στην παρεγκεφαλίδα, έχει παρατηρηθεί ότι ο σκώληκας της παρεγκεφαλίδας εμφανίζεται μικρότερος ή μεγαλύτερος σε σχέση με τα

φυσιολογικά άτομα, γεγονός το οποίο ενδεχομένως να σχετίζεται με την ετερογένεια του φαινοτύπου του αυτισμού. Επιπλέον, η πυκνότητα των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλίδας είναι μειωμένη σε άτομα με αυτισμό. Στην αμυγδαλή, έχει παρατηρηθεί μια μη φυσιολογική αύξηση του όγκου της τα πρώτα χρόνια της ζωής του ατόμου, η οποία όμως δεν υφίσταται κατά τη διάρκεια της προεφηβείας, όπως συμβαίνει φυσιολογικά.

Συνοπτικά, ο αυτισμός αποτελεί ένα ετερογενές σύνδρομο το οποίο μπορεί να οφείλεται τόσο σε γενετικά όσο και σε περιβαλλοντικά αίτια. Η παθοφυσιολογία του αυτισμού ακόμη δεν έχει κατανοηθεί, καθώς διαφορετικές μελέτες εμφανίζουν μια ποικιλομορφία ευρημάτων, που μπορεί να οφείλεται και στην ετερογένεια της νόσου (Pasciuto et al., 2015).

Βιβλιογραφία

- Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, King MD (2014) The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia* 55:e99–e105.
- Galanopoulou AS (2010) Mutations affecting GABAergic signaling in seizures and epilepsy. *Pflugers Arch* 460:505–523.
- Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM (2004) Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharm* 7 Suppl 1:S7–S13.
- Limosin F (2014) Neurodevelopmental and environmental hypotheses of negative symptoms of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 14:88.
- Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, Belforte JE (2012) GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology* 62:1574–1583.
- Pasciuto E, Borrie SC, Kanellopoulos AK, Santos AR, Cappuyns E, D’Andrea L, Pacini L, Bagni C (2015) Autism Spectrum Disorders: Translating human deficits into mouse behavior. *Neurobiology of Learning and Memory* 124:71–87.
- Sato M, Racine RJ, McIntyre DC (1990) Kindling: basic mechanisms and clinical validity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76:459–472.
- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM (2012) Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 3:195.
- Steinlein OK (2004) Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 5:400–408.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL (2001) Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98:11650–11655.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE (2001) Prefrontal Neurons and the Genetics of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 50:825–844.
- Winchester CL, Pratt JA, Morris BJ (2014) Risk genes for schizophrenia: translational opportunities for drug discovery. *Pharmacol Ther* 143:34–50.

Παράρτημα-Γλωσσάρι

5-hydroxytryptamin	5-υδροξυτρυπταμίνη
action potential	δυναμικό ενεργείας
Alveus	Σκάφη
Amygdala	Αμυγδαλή
amyloid precursor protein	πρωτεΐνη πρόδρομου αμυλοειδούς
anterior	πρόσθιο
aqueduct	Υδραγωγός
Basal ganglia	Βασικά γάγγλια
basket cell	καλαθοφόρο κύτταρο
bicuculine	μπικουκουλίνη
bipolar cell	δίπολο κύτταρο
blobs	κηλίδες
burst spiking	πυροδότηση κατά ριπές
caudal	ουριαίο
Caudate	Ραβδωτό
Cerebellum	Παρεγκεφαλίδα
Cervical	Αυχενικός
Cingulate cortex	Φλοιός του προσαγωγίου
cornus ammonus	αμμώνιο κέρασ
Corpus callosum	Μεσολόβιο
Cortex	Φλοιός
Cranial nerves	Κρανιακά νεύρα
delayed rectifier channel	βραδύς ανορθωτής διάυλος
Dentate gyrus	Οδοντωτή έλικα
Dentate gyrus	Οδοντωτή έλικα
Diencephalon	Διεγκέφαλος
dorsal	ραχιαία
dorsal column	ραχιαία δέσμη
Entorhinal cortex	Ενδορινικός φλοιός
excitatory	διεγερτικό
fast adapation	γρήγορη προσαρμογή
fast-spiking	γρήγορη πυροδότηση
feedback excitation	οπισθόδρομη διέγερση
feedback excitation	οπισθόδρομη διέγερση
feedback inhibition	ορθόδρομη αναστολή
feedback inhibition	οπισθόδρομη αναστολή
feedforward excitation	ορθόδρομη διέγερση
feedforward excitation	ορθόδρομη διέγερση
feedforward inhibition	οπισθόδρομη αναστολή
feedforward inhibition	ορθόδρομη αναστολή
firing patters	πρότυπα πυροδότησης
flocculonodular lobe	λοβός οζιδίου και κροκύδας

Fornix	Ψαλίδα
Frontal eye fields	Πρόσθια πεδία οφθαλμών
Frontal lobe	Μετωπιαίος λοβός
Ganglia	Γάγγλια
Globus pallidus	Ωχρή σφαίρα
glutamic acid decarboxylase	γλουταμική αποκαρβοξυλάση
granule cell	κοκκώδη κύτταρο
Grey matter	Φαία ουσία
Gyrus	Έλικά
halothane	αλλοθάνιο
Hippocampus	Ιππόκαμπος
Hypothalamus	Υποθάλαμος
inferior colliculus	κάτω διδύμιο
infralimbic	Υπομεταιχμιακός
inhibitory	ανασταλτικό
insular cortex	νησιδωτός φλοιός
intercalated cells	παρένθετα κύτταρα
internal capsule	έσω κάψα
interneuron	διάμεσος νευρώνας
inward rectifying potassium channel	έσω ανορθωτής διάυλος καλίου
irregular spiking neurons	ακανόνιστη πυροδότηση
lateral geniculate nucleus	έξω γονατώδης πυρήνας
lateral inhibition	πλάγια αναστολή
Locus coeruleus	Υπομέλανος τόπος
Lumbar	Ισχιακή
medial geniculate nucleus	έσω γονατώδης πυρήνας
medial lemniscus	έσω λημνίσκος
medium spiny neuron	μέσος ακανθώδης νευρώνας
Medulla	Προμήκης μυελός
medulla	προμήκης μυελός
Midbrain	Μεσεγκεφάλος
neurofibrillary tangles	νευροϊνιδιακά τολύπια
nucleus accumbens	επικληνής πυρήνας
Occipital lobe	Ινιακός λοβός
ocular dominance columns	στήλες οφθαλμικής επικράτησης
orbitofrontal cortex	κογχικομετωπιαίος φλοιός
orientation columns	στήλες προσανατολισμού
Paraventricular nucleus	Περικοιλιακός πυρήνας
Parietal lobe	Βρεγματικός λοβός
perforant pathway	Διατριταίνουσα οδός
periaqueductal gray	περιωδραγωγός ουσία
phasic	φασικός

picrotoxin	πικροτοξίνη
piriform cortex	απιοειδής φλοιός
Pituitary	Υπόφυση
Pons	Γέφυρα
Posterior	οπίσθιο
Posterior parietal cortex	Οπίσθιος βρεγματικός λοβός
postsynaptic current	μετασυναπτικό ρεύμα
postsynaptic potential	μετασυναπτικό δυναμικό
Prefrontal cortex	Προμετωπιαίος φλοιός
prelimbic	Προμεταιχμιακός φλοιός
Premotor cortex	Προκινητικός φλοιός
Primary auditory cortex	Πρωτοταγής ακουστικός φλοιός
Primary motor cortex	Πρωτοταγής κινητικός φλοιός
Primary somatosensory cortex	Πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός
Primary visual cortex	Πρωτοταγής οπτικός φλοιός
propofol	προποφόλη
Putamen	Κέλυφος
Putamen	Κέλυφος
pyramidal neuron	πυραμιδικός νευρώνας
Raphe nucleus	Πυρήνας της ραφής
RC circuit	κύκλωμα αντιστάτη-πυκνωτή
regular spiking	κανονική πυροδότηση
retina	αμφιβληστροειδής
Sacral	Ιερή μοίρα
Schaffer collaterals	παράπλευρες ίνες Schaffer
sensory ganglion	αισθητικό γάγγλιο
slow adaptation	αργή ή βραδεία προσαρμογή
stellate cell	αστεροειδή κύτταρο
Stratum lacunosum moleculare	Βοθριώδη-Μοριακή στοιβάδα
Stratum oriens	Πολυμορφική στοιβάδα
Stratum pyramidale	Στοιβάδα πυραμιδικών κυττάρων
Stratum radiatum	Ακτινωτή στοιβάδα
Striatum	Ραβδωτό
Striatum	Ραβδωτό
Substantia nigra	Μέλαινα ουσία
Subthalamic nucleus	Υποθαλάμιος πυρήνας
Sulcus	Αύλακα
superior colliculus	άνω διδύμιο
Supplementary motor cortex	Συμπληρωματική κινητική περιοχή
Supraoptic nucleus	Υπεροπτικός πυρήνας
Telencephalon	Τηλεγκέφαλος
temporoammonic pathway	κροταφικο-αμμωνική οδός

Temporal lobe

Κροταφικός λοβός

Thalamus	Θάλαμος
Thoracic	Θωρακικός
tonic	τονικός
ventral	κοιλιακά
Ventral tegmental area	Κοιλιακή καλυπτρική περιοχή
ventricle	Κοιλία
ventrolateral column	προσθιοπλάγια δέσμη
ventromedial nucleus of the thalamus	μεσοκοιλιακός πυρήνας του θαλάμου
vermis	σκώληκας
vesicular acetylcholine transporter	μεταφορέας ακετυλοχολίνης σε κυστίδια
vesicular GABA transporter	μεταφορέας GABA σε κυστίδια
vesicular glutamate transporter	μεταφορέας γλουταμικού σε κυστίδια
vesicular monoamine transporter	μεταφορέας μονοαμινών σε κυστίδια
White matter	Λευκή ουσία