



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η Βιολογία της μνήμης και της μάθησης»



Ευτυχιάνα Παπαστάθη (Α.Μ.: 20 60 22)
Βιολόγος

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Ισιδώρα Σ. Παπασιδέρη
Αναπληρώτρια καθηγήτρια
Κυτταρικής και Αναπτυξιακής Βιολογίας

2012



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η Βιολογία της μνήμης και της μάθησης»

Ευτυχιάνα Παπαστάθη (Α.Μ.: 20 60 22)

Βιολόγος

Ισιδώρα Σ. Παपाσιδέρη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα).

Βασιλική Αλεπόρου-Μαρίνου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τομέας Γενετικής και Βιοτεχνολογίας, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ.

Παναγούλα Κόλλια Επίκουρη καθηγήτρια, Τομέας Γενετικής και Βιοτεχνολογίας, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ.

Τμήμα Βιολογίας - Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής

2012

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική διατριβή εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Σύγχρονες Τάσεις στη Διδακτική των Βιολογικών Μαθημάτων και Νέες Τεχνολογίες» του Τμήματος Βιολογίας (Σχολή Θετικών Επιστημών) του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αποτελεί μία προσπάθεια ανασκόπησης των γνώσεών μας γύρω από τη λειτουργία της μνήμης και της μάθησης. Το θέμα της εργασίας «Η Βιολογία της Μνήμης και της Μάθησης» επιλέχθηκε με βάση το ιδιαίτερο ενδιαφέρον που παρουσιάζουν οι νευροεπιστήμες και η λειτουργία του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος γενικότερα, καθώς και την πίστη ότι η γνώση γύρω από αυτούς τους μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μάθηση και εγκαθιδρύεται η μνήμη, βοηθάει στη διδασκαλία όχι μόνο των βιολογικών αλλά και άλλων μαθημάτων.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Ισιδώρα Παπασιδέρη για τις πολύτιμες παρατηρήσεις της καθώς και για την εμπιστοσύνη και την υπομονή που υπέδειξε απέναντι στο πρόσωπό μου. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την αναπληρώτρια καθηγήτρια Βασιλική Αλεπόρου- Μαρίνου και την επίκουρη καθηγήτρια Παναγούλα Κόλλια.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου καθώς και παλιούς καλούς φίλους που με στήριξαν έμπρακτα, ψυχολογικά και ηθικά.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1ο

Ιστορική αναδρομή.....	5
------------------------	---

Κεφάλαιο 2ο

Τι ορίζεται ως μνήμη και τι ως μάθηση.....	13
--	----

Είδη της μνήμης	14
-----------------------	----

Είδη της μάθησης	21
------------------------	----

Σχέση μεταξύ άδηλων και έκδηλων μορφών μνήμης και μάθησης	25
---	----

Κεφάλαιο 3ο

Ανατομία των νευρικών κυττάρων.....	27
-------------------------------------	----

Κύριοι νευροδιαβιβαστές.....	31
------------------------------	----

Κεφάλαιο 4ο

Ανατομία του νευρικού συστήματος.....	35
---------------------------------------	----

Στέλεχος.....	36
---------------	----

Παρεγκεφαλίδα.....	37
--------------------	----

Εγκεφαλικά ημισφαίρια.....	38
----------------------------	----

Διεγκέφαλος	42
-------------------	----

Κεφάλαιο 5^ο

Μνήμη, μάθηση και εγκέφαλος.....	43
----------------------------------	----

Ενεργός μνήμη και εγκέφαλος.....	44
----------------------------------	----

Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στη μάθηση.....	45
--	----

Ο ρόλος της αμυγδαλής στη μνήμη και τη μάθηση.....	46
--	----

Ο ρόλος του ιππόκαμπου στη μνήμη και τη μάθηση.....	47
Κυτταρικοί μηχανισμοί μάθησης και μνήμης.....	50
Κυτταρικοί μηχανισμοί και εθισμός.....	54
Κυτταρικοί μηχανισμοί και ευαισθητοποίηση.....	57
Σχέση μεταξύ της βραχύχρονης και της μακρόχρονης μνήμης.....	60
Κυτταρικοί μηχανισμοί και κλασσική εξαρτημένη μάθηση.....	64
Κυτταρικοί μηχανισμοί του ιππόκαμπου και πρόκληση μακροχρόνιας ενδυνάμωσης (LTP).....	67
Μνήμη, μάθηση και γονίδια.....	75
Ρόλος των απαραίτητων λιπαρών οξέων στη μνήμη και τη μάθηση.....	78
 Κεφάλαιο 6ο	
Διαταραχές μνήμης.....	80
Άνοια τύπου Alzheimer.....	81
Σύνδρομο του Korsakoff.....	86
Μαθησιακές διαταραχές.....	87
Βιβλιογραφία.....	92

Κεφάλαιο 1ο

Ιστορική αναδρομή

Ήδη από την εποχή του Βυζαντίου αρχίζει να συστηματοποιείται και να διαμορφώνεται η ψυχολογία του ανθρώπου. Σύμφωνα με το Νεμέσιο Εμέση η μνήμη εδρεύει στον εγκέφαλο. Ο ίδιος αναφέρει ότι οι διάφορες βλάβες επηρεάζουν την μνήμη αλλά και τις βοηθητικές σε αυτήν λειτουργίες. Οι θέσεις και οι γνώσεις του Νεμέσιου είναι φανερές στη «φρενίτιδα» και είναι σίγουρο ότι προϋποθέτουν γνώσεις παθολογικής ανατομίας: «Όργανον της μνήμης η όπισθεν κοιλία του εγκεφάλου. Η μνήμη χάνεται μόνο αν υπάρξουν βλάβες στην πρόσθια, μέση και όπισθεν κοιλία...» (Θεοχαράκης κ.α., 2004).

Για τους Βυζαντινούς η γνώση διαχωρίζεται από την πίστη. Ο Μάξιμος ο Ομολογητής διακρίνει δύο είδη γνώσεων, τις εμπειρικές (με αισθήσεις και νου) που είναι όμως απατηλές και τις πραγματικές που συλλαμβάνονται με ενόραση(Θεοχαράκης κ.α., 2004).

Ωστόσο μέχρι τα μέσα του 20^{ου} αιώνα οι περισσότεροι ερευνητές αμφέβαλλαν για το εάν κάθε λειτουργία της μνήμης ήταν δυνατόν να εντοπισθεί σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Πολλοί ερευνητές της συμπεριφοράς αμφέβαλλαν ακόμη και για το εάν η μνήμη ήταν σαφής λειτουργία του νου ανεξάρτητη από την προσοχή, τη γλώσσα και την αντίληψη. Η άποψη ότι η αποθήκευση της μνήμης κατανέμεται ευρέως σε ολόκληρο τον εγκέφαλο ερχόταν σε αντίθεση με την εμφανιζόμενη άποψη της εντόπισης για άλλες νοητικές λειτουργίες («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η κρατούσα αντίληψη για τα νευρικά κύτταρα, τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά προέκυψε τον 19^ο αιώνα από πέντε κύριους πειραματικούς κλάδους: την ανατομική, την εμβρυολογία, τη φυσιολογία, τη φαρμακολογία και την ψυχολογία. Πριν από την εφεύρεση του σύνθετου μικροσκοπίου τον 18^ο αιώνα, ο νευρικός ιστός θεωρούνταν αδενικός ως προς τη λειτουργία – μία άποψη που μπορεί να ανιχνευθεί στην αρχαιότητα και στην πεποίθηση του Γαληνού ότι τα νεύρα είναι αγωγοί μεταφοράς υγρού που εκκρίνεται από τον εγκέφαλο και από τον νωτιαίο μυελό προς την περιφέρεια του σώματος. Το μικροσκόπιο αποσαφήνισε την

πραγματική κυτταρική υφή του νευρικού συστήματος. Παρ' όλα αυτά, ο νευρικός ιστός δεν αποτέλεσε αντικείμενο λεπτομερούς επιστημονικού ελέγχου μέχρι τα τελευταία χρόνια του 19^{ου} αιώνα, όταν ο Ιταλός γιατρός Camillo Golgi και ο Ισπανός ιστολόγος Santiago Ramon y Cajal, περιέγραψαν λεπτομερώς την υφή των νευρικών κυττάρων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ο Golgi ανέπτυξε μία τεχνική χρώσεως αργύρου η οποία αποκάλυπτε υπό το μικροσκόπιο το σύνολο του νευρώνα, με το κυτταρικό του σώμα και τους δύο κύριους τύπους προεκβολών (ή αποφυάδων), τους δενδρίτες και τον νευροάξονα. Ο Ramon y Cajal χρησιμοποίησε αυτήν την τεχνική της χρώσεως αργύρου για να σημάνει χωριστά κύτταρα, αποδεικνύοντας έτσι ότι ο νευρικός ιστός δεν είναι μία συνεχής μάζα αλλά ένα δίκτυο ανεξάρτητων κυττάρων. Στην πορεία της εργασίας αυτής ανέπτυξε μερικές από τις βασικές έννοιες και πολλά από τα πρώιμα αποδεικτικά στοιχεία για τη νευρωνική θεωρία – την αρχή ότι χωριστοί νευρώνες είναι στοιχειώδεις μονάδες μετάδοσης σημάτων στο νευρικό σύστημα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Πρόσθετη πειραματική υποστήριξη στη νευρωνική θεωρία προσέφερε ο Αμερικανός εμβρυολόγος Ross Harrison, ο οποίος επινόησε μεθόδους ιστοκαλλιέργειας προκειμένου να αποδείξει ευθέως ότι οι δενδρίτες και ο νευράξονας είναι συνέχεια του κυτταρικού σώματος και εκφύονται από αυτό. Ακολουθώντας το δρόμο που χάραξε ο Ramon y Cajal, ο Harrison απέδειξε ότι το ελεύθερο άκρο του νευράξονα σχηματίζει τον αυξητικό κώνο, ο οποίος οδηγεί τον αναπτυσσόμενο νευράξονα στον στόχο του (μυϊκά ή άλλα νευρικά κύτταρα) («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η έρευνα της φυσιολογίας του νευρικού συστήματος άρχισε προς τα τέλη του 18^{ου} αιώνα, όταν ο Ιταλός γιατρός και φυσικός Luigi Galvani ανακάλυψε ότι ζωντανά διεγέρσιμα μυϊκά και νευρικά κύτταρα παράγουν ηλεκτρισμό. Κατά τη διάρκεια του 19^{ου} αιώνα, τα θεμέλια της ηλεκτροφυσιολογίας τέθηκαν από τρεις Γερμανούς φυσιολόγους – τον Emil Dubois-Reymond, τον Johannes Muller και τον Hermann von Helmholtz – οι οποίοι ανακάλυψαν ότι η ηλεκτρική δραστηριότητα ενός νευρικού

κυττάρου επηρεάζει τη δραστηριότητα ενός άλλου κυττάρου με προβλέψιμους τρόπους («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η επίδραση της φαρμακολογίας στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβανόμαστε το νευρικό σύστημα και τη συμπεριφορά άρχισε προς τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, όταν ο Claude Bernard στη Γαλλία, ο Paul Ehrlich στη Γερμανία και ο John Langley στην Αγγλία απέδειξαν ότι ορισμένα φάρμακα αλληλεπιδρούν με ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων. Η ανακάλυψη αυτή αποτέλεσε τη βάση για την εξαιρετικής σπουδαιότητας μελέτη της χημικής φύσης της επικοινωνίας μεταξύ των νευρικών κυττάρων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η έρευνα της συμπεριφοράς από τη σκοπιά της ψυχολογίας έχει τις ρίζες της στις αρχές της δυτικής επιστήμης, στην κλασική ελληνική φιλοσοφία. Πολλά καίρια ζητήματα στη σύγχρονη έρευνα της συμπεριφοράς, ιδιαίτερα στον χώρο της αντίληψης, σχηματοποιήθηκαν στα γραπτά των Rene Descartes (απεβίωσε το 1704) και David Hume (απεβίωσε το 1776). Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, οι έρευνες του Charles Darwin για την εξέλιξη άνοιξαν το πεδίο για τη συστηματική παρατήρηση των ενεργειών και της συμπεριφοράς. Αυτή η νέα προσέγγιση προκάλεσε τη γέννηση της πειραματικής ψυχολογίας, δηλαδή της μελέτης της συμπεριφοράς του ανθρώπου και των ζώων υπό ελεγχόμενες συνθήκες, και της ηθολογίας, της μελέτης της συμπεριφοράς των ζώων στο φυσικό τους περιβάλλον («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι πρώτες προσπάθειες σύζευξης βιολογικών και ψυχολογικών εννοιών κατά τη μελέτη της συμπεριφοράς εκδηλώθηκαν προς τα τέλη του 18^{ου} αιώνα, όταν ο Γερμανός γιατρός και νευροανατόμος Franz Joseph Gall υποστήριξε ότι χωριστές περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων ελέγχουν συγκεκριμένες λειτουργίες. Ο Gall υποστήριζε ότι ο εγκέφαλος δεν ενεργεί ως ενιαίο όργανο αλλά διαιρείται σε 35 τουλάχιστον όργανα (αργότερα προστέθηκαν και άλλα), καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο νοητικό χαρακτηριστικό. Πίστευε ότι ακόμη και οι πιο αφηρημένες ανθρώπινες συμπεριφορές, όπως είναι η γενναιοδωρία και η κρυψίνοια, προέρχονται από χωριστές περιοχές του εγκεφάλου. Ο Gall υποστήριζε επίσης ότι το κέντρο για κάθε νοητική λειτουργία μεγαλώνει σε

μέγεθος με τη χρήση, όπως περίπου αυξάνονται οι διαστάσεις ενός μυός με την άσκηση. Υπήρχε η εντύπωση ότι καθώς κάθε κέντρο μεγαλώνει, πιέζει το υπερκείμενο κρανίο, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται σε αυτό εξογκώματα και ακρολοφίες που φανερώνουν ποιες περιοχές του εγκεφάλου είναι οι πιο ανεπτυγμένες (Εικόνα 1-2). Συσχετίζοντας την προσωπικότητα των ατόμων με τα εξογκώματα του κρανίου τους, ο Gall επιδίωκε να αναπτύξει μία ανατομική βάση για την περιγραφή των γνωρισμάτων του χαρακτήρα. Την ανατομική αυτή προσωπολογία ο Gall την ονόμασε αργότερα φρενολογία («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι ιδέες του Gall υποβλήθηκαν σε πειραματική ανάλυση από τον Pierre Flourens στη Γαλλία, προς τα τέλη της δεκαετίας του 1820. Ο Flourens επιχείρησε να απομονώσει τη συμβολή διαφόρων περιοχών του νευρικού συστήματος στη συμπεριφορά, αφαιρώντας από τον εγκέφαλο πειραματόζωνων τα λειτουργικά κέντρα που αναγνώριζε ο Gall. Από τα πειράματα αυτά ο Flourens συμπέρανε ότι συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου δεν διευθύνουν, κατ' αποκλειστικότητα, συγκεκριμένες συμπεριφορές, αλλά ότι όλες οι περιοχές του εγκεφάλου- ειδικά τα εγκεφαλικά ημισφαίρια του πρόσθιου εγκεφάλου – συμμετέχουν σε κάθε νοητική λειτουργία. Υποστήριξε επίσης ότι κάθε περιοχή του εγκεφαλικού ημισφαιρίου είναι ικανή να εκτελέσει όλες τις λειτουργίες του ημισφαιρίου. Βλάβη σε μία συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφαλικού ημισφαιρίου θα επηρέαζε, επομένως, στον ίδιο βαθμό όλες τις ανώτερες λειτουργίες («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Προς τα τέλη του 19^{ου} και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα ο Γερμανός νευρολόγος Karl Wernicke, ο Άγγλος φυσιολόγος Charles Sherrington και ο Ramon y Cajal, διαμόρφωσαν μία άποψη για τη λειτουργία του εγκεφάλου, η οποία ονομάστηκε κυτταρικός συνδετισμός. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, χωριστοί νευρώνες είναι οι μονάδες μετάδοσης μηνυμάτων του εγκεφάλου. Διατάσσονται συνήθως σε λειτουργικές ομάδες και συνδέονται μεταξύ τους με ακριβή τρόπο. Ειδικά για το έργο του Wernicke απέδειξε ότι διαφορετικές συμπεριφορές διεκπεραιώνονται από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με χωριστές νευρικές οδούς («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

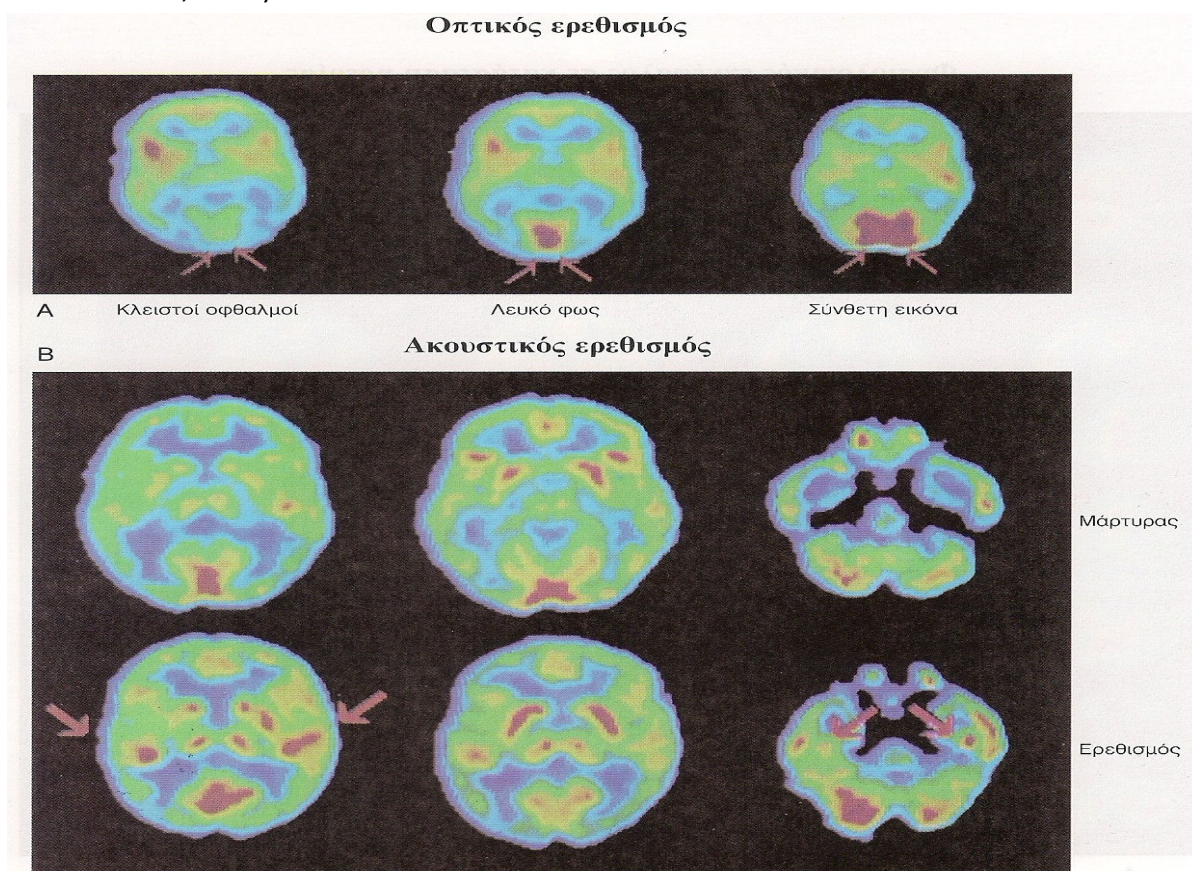
Το 1861 ο Broca είχε ανακαλύψει ότι βλάβη η οποία περιοριζόταν στην οπίσθια μοίρα του μετωπιαίου λοβού στην αριστερή πλευρά του εγκεφάλου (περιοχή Broca) προκαλούσε ένα συγκεκριμένο ελάττωμα στην γλώσσα. Μετά την εντόπιση της γλώσσας οι νευροεπιστήμονες στράφηκαν στο πρόβλημα του εάν και η μνήμη ήταν δυνατόν να εντοπιστεί («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Για μεγάλο χρονικό διάστημα επικράτησε η άποψη ότι η μνήμη ήταν γενική ιδιότητα του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων ως συνόλου ενώ πρόσφατες εργασίες έχουν αποδείξει ότι στη μνήμη παρεμβαίνουν πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι μνήμης και ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι πολύ πιο σημαντικές για ορισμένους τύπους από ότι για άλλους. Επίσης διαφορετικοί τύποι μνήμης αποθηκεύονται σε διαφορετικά νευρωνικά συστήματα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ο πρώτος που απέδειξε ότι οι μνημονικές διεργασίες στον ανθρώπινο εγκέφαλο είναι εντοπισμένες ήταν ο νευροχειρουργός Wilder Penfield. Κατά τη δεκαετία του 1940, άρχισε να χρησιμοποιεί μεθόδους ηλεκτρικού ερεθισμού για να χαρτογραφήσει την κινητική, την αισθητική και τη γλωσσική λειτουργία στον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων του ανθρώπου, σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εγχείρηση για να ανακουφιστούν από εστιακή επιληψία. Ο Penfield μελέτησε τον φλοιό σε περισσότερους από 1000 ασθενείς και μερικές φορές –αν και σπάνιες (στο 8%), διαπίστωνε ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλούσε εμπειρική απόκριση ή ανάδρομη (οι ασθενείς περιγράφουν μια συγκεκριμένη ανάμνηση προηγούμενων εμπειριών). Αυτές οι αποκρίσεις οι οποίες έμοιαζαν με μνήμη προκαλούνταν μόνο από τους κροταφικούς λοβούς και ποτέ από άλλη περιοχή («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Στις αρχές του 1950 ο ρόλος του κροταφικού λοβού στη μνήμη έγινε σαφέστερος έπειτα από τις μελέτες της Brenda Milner επί των επιδράσεων της θεραπευτικής αμφοτερόπλευρης αφαίρεσης του ιππόκαμπου και των γειτονικών περιοχών του κροταφικού λοβού σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Στη μελέτη των γνωστικών διεργασιών και των ψυχικών και νευρικών παθήσεων στον άνθρωπο, έφερε επανάσταση η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Επειδή η PET είναι ικανή να μετρά τις διαφορές στο ρυθμό κατανάλωσης στο εν λειτουργία εγκέφαλο, έχει αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο για την εντόπιση θέσεων ή δομών του εγκεφάλου οι οποίες είναι δραστήριες κατά τη διάρκεια μιας συμπεριφοράς. Έτσι παρατηρείται ότι όταν ο εξεταζόμενος ακούει και απομνημονεύει μία ιστορία, αυξάνεται η δραστηριότητα του πρωτοταγούς ακουστικού φλοιού αλλά και του υποκάμπου («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 1: Σειρά εικόνων PET στις οποίες φαίνεται ότι οπτικά (Α.) και ακουστικά (Β.) ερεθίσματα διαφορετικού βαθμού πολυπλοκότητας διεγείρουν διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και τροποποιούν τη δραστηριότητα. **Α.** Στον οπτικό ερεθισμό ο απλούστερος τύπος φωτισμού (το λευκό φως) προκαλεί διέγερση του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού (κέντρο). Ο ρυθμός της δραστηριότητας είναι εμφανώς χαμηλότερος όταν οι οφθαλμοί είναι κλειστοί (αριστερά). Ωστόσο ο οπτικός φλοιός ανώτερης τάξης δραστηριοποιείται μόνο όταν το άτομο κοιτάζει μια σύνθετη εικόνα (δεξιά). **Β.** Οι κάτω εικόνες (ερεθισμός) προέρχονται από άτομο το οποίο άκουσε μία ιστορία και του ζητήθηκε να απομνημονεύσει συγκεκριμένες φράσεις ενώ οι επάνω εικόνες προέρχονται από άτομο φυσιολογικό (μάρτυρας) το οποίο δεν άκουσε την ιστορία. Το άκουσμα της ιστορίας αυξάνει τη μεταβολική δραστηριότητα στον πρωτοταγή ακουστικό φλοιό και στον ακουστικό φλοιό ανώτερης τάξης (βέλη, κάτω αριστερή εικόνα) καθώς και στον υποκάμπο (βέλη, κάτω δεξιά εικόνα) («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Το τελευταίο ίσως όριο της επιστήμης – η έσχατη πρόκλησή της – είναι να κατανοήσει τη βιολογική βάση της συνείδησης και τις νοητικές διεργασίες με τις οποίες αντιλαμβανόμαστε, ενεργούμε και θυμόμαστε. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες παρατηρήθηκε αξιόλογη συνεργασία ανάμεσα στις βιολογικές επιστήμες, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την ένωση της νευροεπιστήμης με την υπόλοιπη κυτταρική και μοριακή βιολογία. Το επόμενο και ακόμη πιο προκλητικό βήμα στην προοδευτική αυτή ενοποίηση, είναι η ένωση τη μελέτης της συμπεριφοράς – της επιστήμης της νόησης – με τη νευροεπιστήμη, την επιστήμη του εγκεφάλου («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η κεντρική αρχή αυτής της ενοποίησης, είναι ότι αυτό που συνήθως ονομάζεται νόηση είναι μία σειρά λειτουργιών που εκτελούνται από τον εγκέφαλο. Οι ενέργειες του εγκεφάλου αποτελούν τη βάση του συνόλου της συμπεριφοράς, όχι μόνο σχετικά απλών κινητικών συμπεριφορών, όπως είναι η βάδιση και η λήψη τροφής, αλλά και όλων των σύνθετων γνωστικών δράσεων, τις οποίες συνδέουμε κατ'εξοχήν με την ανθρώπινη συμπεριφορά, όπως είναι η σκέψη, η ομιλία και η δημιουργία έργων τέχνης. Από την άποψη αυτή, οι ανωμαλίες συμπεριφοράς οι οποίες χαρακτηρίζουν τις ψυχικές ασθένειες είναι διαταραχές της λειτουργίας του εγκεφάλου («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Αποστολή της νευροεπιστήμης είναι να ερμηνεύσει τη συμπεριφορά με βάση τις δραστηριότητες του εγκεφάλου, να εξηγήσει πως εκατομμύρια ξεχωριστά νευρικά κύτταρα στον εγκέφαλο λειτουργούν για την παραγωγή της συμπεριφοράς και πως αντίστροφα, τα κύτταρα αυτά επηρεάζονται από το περιβάλλον, στο οποίο περιλαμβάνεται και η συμπεριφορά πολλών ανθρώπων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι νοητικές διεργασίες εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ή αποτελούν μία συνολικά εκδηλούμενη ιδιότητα ολόκληρου του εγκεφάλου; Εάν διάφορες νοητικές διεργασίες μπορεί να εντοπίζονται σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, ποιο κανόνες συνδέουν την ανατομική και τη φυσιολογία μίας περιοχής με την ειδική της λειτουργία στην αντίληψη, στη σκέψη ή στην κίνηση; Οι κανόνες αυτοί είναι δυνατόν να γίνουν καλύτερα κατανοητοί με την εξέταση της περιοχής

στο σύνολό της ή με τη μελέτη των επιμέρους νευρικών κυττάρων; («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Κεφάλαιο 2ο

Τι ορίζεται ως μνήμη και τι ως μάθηση

Μνήμη είναι ο σχετικά μόνιμος αποθηκευτικός τύπος μαθημένης πληροφορίας αν και η διαδικασία αυτή δεν είναι ένα απλό και ενιαίο φαινόμενο («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Ένας άλλος ορισμός της μνήμης αναφέρει ότι είναι η διαδικασία της κωδικοποίησης πληροφοριών με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορούν να αναπαρασταθούν νοητικά, να αποθηκευτούν για ένα χρονικό διάστημα και έπειτα να ανακληθούν σε μια μελλοντική περίπτωση («Εισαγωγή στις γνωστικές λειτουργίες», Hayes, 1994) και αλλού ότι η μνήμη αναφέρεται στις νοητικές διεργασίες με τις οποίες το άτομο κατορθώνει να διατηρεί προς περαιτέρω χρήση τις εμπειρίες του για ένα μικρό ή/και μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την πρόσκτησή τους. Στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ πρόσκτησης και ανάκλησης, η πληροφορία αυτή πρέπει να είχε «αποθηκευθεί» κάπου εσωτερικώς. Η ικανότητα αυτή για εντύπωση, διατήρηση και ανάπλαση των προηγούμενων εμπειριών καλείται μνήμη («Εξελικτική ψυχολογία», Παρασκευόπουλος, 1985).

Μάθηση είναι η απόκτηση και η αποθήκευση πληροφορίας συνεπακόλουθης της εμπειρίας. Αποδεικνύεται με την αύξηση της πιθανότητας να δοθεί η ίδια συμπεριφορική απάντηση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Σύμφωνα με τον R. Gagné, μάθηση είναι η διαδικασία που υποβοηθά τους οργανισμούς να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά τους μέσα σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα και με μόνιμο τρόπο έτσι ώστε η ίδια τροποποίηση να μην χρειαστεί να συμβεί ξανά και ξανά σε κάθε νέα ανάλογη περίπτωση. Οι J. Kagan και S. Lang, υποστηρίζουν ότι η μεταβολή αυτή αναφέρεται στις εξωτερικές εκδηλώσεις του ατόμου, στις γνωστικές λειτουργίες και στο συναισθηματικό του κόσμο. Η τροποποίηση αυτή γίνεται αντιληπτή από τον οργανισμό που μαθαίνει, αφού μετά από την πραγματοποίησή της, είναι σε θέση να εκτελεί ορισμένες πράξεις τις οποίες δεν μπορούσε να κάνει προηγουμένως και οφείλεται σε διαδικασίες που συμβαίνουν στο εσωτερικό του οργανισμού οι οποίες δεν είναι πλήρως κατανοητές («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρή, 2002).

Από ορισμένους συγγραφείς δεν θεωρείται μάθηση οι τροποποιήσεις της συμπεριφοράς που οφείλονται αποκλειστικά στην ωρίμανση. Άλλοι ωστόσο, πιστεύουν ότι δεν είναι δυνατό να γίνει σαφής διάκριση μεταξύ τροποποιήσεων της συμπεριφοράς που οφείλεται σε αναπτυξιακούς παράγοντες και σε τροποποιήσεις που είναι αποτέλεσμα μάθησης. Οι τελευταίοι υποστηρίζουν ότι και στην πρώτη περίπτωση λαμβάνει χώρα η μάθηση, μέσω της οποίας ο οργανισμός αποκτά την ικανότητα να χειρίζεται σωστότερα τις αυξημένες εξαιτίας της ωρίμανσης δυνατότητές του («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Ορισμένοι συγγραφείς που έχουν ασχοληθεί με τη μάθηση αντί να δώσουν έναν ορισμό, περιορίζονται στην αναφορά των σημείων στα οποία οι ειδικοί συμφωνούν ως προς τι είναι μάθηση. Μέσα σε αυτά τα σημεία συγκαταλέγονται ότι η μάθηση είναι χαρακτηριστικό του ανθρώπου αλλά και άλλων ζωικών οργανισμών, ότι η διαδικασία της μάθησης δεν είναι κάτι το οποίο μπορεί να παρατηρηθεί στην ολότητά του άμεσα αλλά αντιληπτό γίνεται μόνο το αποτέλεσμά της, ότι η μάθηση επηρεάζεται από παράγοντες οι οποίοι αφορούν τόσο το υποκείμενο που μαθαίνει, όπως για παράδειγμα οι ανάγκες και τα ενδιαφέροντα, όσο και τις συνθήκες που η μάθηση και το αποτέλεσμα επιτελείται, όπως η οργάνωση των αρχικών ερεθισμάτων και η ανατροφοδότηση. Τέλος όλοι συμφωνούν ότι οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί των ατόμων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της μάθησης («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Είδη της μνήμης

Στη δεκαετία 1960-1970 οι ψυχολόγοι επηρεασμένοι από τα ερευνητικά δεδομένα διάφορων επιστημονικών κλάδων μεταξύ των οποίων και αυτού της πληροφορικής που άρχισε να γνωρίζει μεγάλη άνθιση τότε, θεωρούν ότι η μνήμη λειτουργεί με ένα τρόπο παρόμοιο με αυτό των Η/Υ και άρχισαν να εξετάζουν και να μελετούν πως τα άτομα μετασχηματίζουν τα εισερχόμενα ερεθίσματα (Input) σε πραξιακή συμπεριφορά (Output) περνώντας τα μέσα από μια διαδικασία κωδικοποίησης, επεξεργασίας, αποθήκευσης και ανάσυρσης πληροφοριών. Παράλληλα και ιδιαίτερα μετά το 1970, εμφανίζεται μια άλλη ερευνητική κατεύθυνση που μελετά

λιγότερο τα δομικά στοιχεία της μνήμης ως ανεξάρτητα συστήματα και δίνει έμφαση στη γενική λειτουργία της μνήμης ως ενιαίου μνημονικού συστήματος, δηλαδή δίνει έμφαση στον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί και επεξεργάζεται τις πληροφορίες. Από τις παραπάνω ερευνητικές κατευθύνσεις αναπτύχθηκαν διάφορα θεωρητικά μοντέλα μνήμης τα οποία διατυπώνουν υποθέσεις για τον τρόπο λειτουργίας της ανθρώπινης μνήμης και προσπαθούν να προβλέψουν την ανθρώπινη συμπεριφορά εν γένη («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Σε όλα αυτά τα μοντέλα αναφέρονται διάφορα είδη μνήμης. Ο W. James (1890) πρώτος είχε προτείνει τη διάκριση της μνήμης σε πρωτοβάθμια και σε δευτεροβάθμια. Οι Waugh και Norman (1965), επηρεασμένοι από τις θέσεις του W. James για το διμερές σύστημα της ανθρώπινης μνήμης ανέπτυξαν ένα άλλο απλό θεωρητικό μοντέλο με δύο ανεξάρτητους αποθηκευτικούς χώρους για τις πληροφορίες, την πρωτοβάθμια και τη δευτεροβάθμια μνήμη. Η πρωτοβάθμια μνήμη έχει πολύ περιορισμένη χωρητικότητα και εκεί συγκρατούνται οι προσλαμβανόμενες πληροφορίες αφού επαναληφθούν εσωτερικά. Η εσωτερική επανάληψη είναι απαραίτητη προϋπόθεση στη δευτεροβάθμια μνήμη στην οποία διατηρούνται για απεριόριστο χρονικό διάστημα χωρίς να υπάρχει ανάγκη για εσωτερική επανάληψη. Με απλές μελέτες οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αν οι πληροφορίες στην πρωτοβάθμια μνήμη δεν υποστούν την εσωτερική επανάληψη, χάνονται όχι λόγω της απόσβεσης ή της φθοράς τους από το χρόνο, αλλά λόγω της αντικατάστασής τους από τις νέες πληροφορίες που εισέρχονται στην πρωτοβάθμια μνήμη («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Στο θεωρητικό μοντέλο των Atkinson και Shiffrin (1968, 1971) περιγράφονται τρία δομικά μέρη, η αισθητηριακή συγκράτηση, η βραχύχρονη μνήμη και η μακρόχρονη μνήμη, τα οποία διαφοροποιούνται ανάλογα με τη χωρητικότητα, τη μορφή αποθήκευσης και τη διάρκεια της συγκράτησης των πληροφοριών. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, οι εισερχόμενες πληροφορίες δια μέσου των αισθητηρίων οργάνων μεταφέρονται στην αισθητηριακή συγκράτηση και παραμένουν για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, της τάξης των 1-2 δευτερολέπτων. Αν δοθεί προσοχή σε

αυτές τις πληροφορίες. Τότε μεταβιβάζονται στον πρώτο αποθηκευτικό χώρο της μνήμης, δηλαδή στη βραχύχρονη και μπορούν να διατηρηθούν έως 30 δευτερόλεπτα. Αν στη συνέχεια δεν τύχουν εσωτερικής επανάληψης. Τότε σβήνουν και λησμονούνται ενώ με την εσωτερική επανάληψη η πληροφορία ανακυκλώνεται και μετατρέπεται από οπτική σε λεκτική και διατηρείται στη βραχύχρονη μνήμη για αρκετό χρονικό διάστημα. Με τη συχνή εσωτερική επανάληψη οι πληροφορίες μεταφέρονται από τη βραχύχρονη στη μακροπρόθεσμη μνήμη στην οποία καταχωρούνται ως μόνιμα οργανωμένες γνώσεις. Ωστόσο μεταγενέστερες έρευνες στη δεκαετία του 70 έχουν αμφισβητήσει αυτή τη διάκριση καθώς οι γνωστικές διαδικασίες δεν μπορούν να χωριστούν σε δομές και διαδοχικά βήματα όπως υποθέτουν τα μοντέλα που στηρίζονται στη γραμμική διάταξη που είναι ανάλογη με εκείνη του Η/Υ. Η μνήμη αποτελεί ένα ενιαίο μνημονικό σύστημα όπως επισημαίνουν άλλα μοντέλα και κατά συνέπεια η βραχύχρονη μνήμη δεν είναι οπωσδήποτε απαραίτητη για τη μεταφορά πληροφοριών στη μακρόχρονη («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Οι Baddeley και Hitch (1974) χρησιμοποιούν στο θεωρητικό μοντέλο τους την έννοια της ενεργούς μνήμης. Ουσιαστικά διατυπώνουν την άποψη ότι η βραχύχρονη μνήμη λειτουργεί ως μνήμη εργασίας. Γενικά η ενεργός μνήμη περιλαμβάνει όλες εκείνες τις ενσυνείδητες σκέψεις που θα κάνει ο άνθρωπος σε μια δεδομένη στιγμή ή όταν προσπαθεί να θυμηθεί ένα γεγονός ή να φανταστεί κάποιες σκηνές, προκειμένου να οργανώσει και να ρυθμίσει τη συμπεριφορά του. Ένα απλό παράδειγμα της μνήμης εργασίας είναι η προσπάθεια να θυμηθούμε ένα χαμένο αντικείμενο που αναζητούμε («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Η ενεργός μνήμη ή βραχυπρόθεσμη ή εργασίας, καταγράφει και κατακρατεί εισερχόμενη πληροφορία για μικρό χρονικό διάστημα (διάρκειας δευτερολέπτων) ύστερα από την εισαγωγή της, δηλαδή είναι η μνήμη που χρησιμοποιείται όταν διατηρείται κάποια πληροφορία «στα υπ' όψιν» («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η ενεργός μνήμη καθιστά άμεσα προσβάσιμη την προσωρινή εντύπωση του περιβάλλοντος και αποτελεί βασικό συστατικό τμήμα πολλών μορφών ανώτερων πνευματικών διεργασιών. Η ενεργός μνήμη συσχετίζεται με την αποκαλούμενη εκτελεστική διαδικασία η οποία επιδρά στο περιεχόμενο της ενεργούς μνήμης. Οι εκτελεστικές διαδικασίες συμπεριλαμβάνουν διεργασίες όπως η επιλεκτική προσοχή, η μετατόπιση της προσοχής μεταξύ των τμημάτων μιας σύνθετης διαδικασίας και ο σχεδιασμός της αλληλουχίας των ενεργειών που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη ενός συγκεκριμένου στόχου («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Στα θεωρητικά μοντέλα των σημασιολογικών ή διασυνδεδετικών δικτύων εμφανίζεται η σημασιολογική μνήμη. Σύμφωνα με αυτά τα μοντέλα, οι έννοιες που είναι μνημονικές ενότητες και αποκτούν τη σημασία τους διά μέσου των λέξεων, συγκρατούνται στην σημασιολογική μνήμη με μορφή καλά οργανωμένων δικτύων. Σε αυτή την κατηγορία μοντέλου ανήκει και το δίκτυο σημασιολογικής συγγένειας των Collins και Loftus (1975) οι οποίοι εισάγουν την έννοια της λεξικής μνήμης στην οποία οργανώνεται και συγκρατείται υπό μορφή δικτύου η σημασιολογική μνήμη, δηλαδή τα ονόματα των εννοιών («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Σαφέστατα υπάρχουν και σύγχρονα μοντέλα, τα οποία άρχισαν να ανθούν στα μέσα της δεκαετίας του 1980, όπως τα διανευρωνικά ή διασυνδεδετικά μοντέλα και τα οποία διατυπώνουν την υπόθεση της προσομοίωσης της μνημονικής συσκευής του ανθρώπου με την αντίστοιχη πραγματική λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου σε καθαρά νευροβιολογική βάση («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκει το τριμερές σύστημα ταξινόμησης του Tulving. Ο Tulving υποστηρίζει ότι το μνημονικό σύστημα του ανθρώπου είναι ένα τριμερές σύστημα ταξινόμησης των μνημονικών λειτουργιών το οποίο περιλαμβάνει τη μνήμη επεισοδίων, τη σημασιολογική μνήμη και τη διαδικαστική μνήμη. Η διαδικαστική μνήμη εμπεριέχει τη σημασιολογική, ενώ η σημασιολογική εμπεριέχει τη μνήμη επεισοδίων. Παρόλο που το καθένα από τα παραπάνω μνημονικά

τμήματα έχει τις δικές του δυνατότητες και δρα ανεξάρτητα, αλληλεπιδρά και συνεργάζεται με τα άλλα δύο τμήματα. Η μνήμη επεισοδίων επιτρέπει την πρόσκτηση και διατήρηση της γνώσης για προσωπικά βιωμένα γεγονότα. Αποθηκεύει και ανασύρει γεγονότα, περιστατικά, προσωπικά βιώματα και εμπειρίες που συνέβησαν σε συγκεκριμένο χώρο και χρόνο στο παρελθόν και τις σχέσεις ανάμεσα σε αυτά τα γεγονότα («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Επίσης σε αυτή την μορφή της μνήμης περιλαμβάνεται η «αυτοβιογραφική μνήμη», η μνήμη της καθημερινής ζωής, οι εντελώς προσωπικές αναμνήσεις ενός ατόμου από το παρελθόν του που παρουσιάζουν έντονο συναισθηματικό χαρακτήρα όπως για παράδειγμα το γαμήλιο ταξίδι, το πρώτο αυτοκίνητο, το πρώτο ραντεβού. Ως ιδιαίτερες μορφές αυτής της μνήμης αναφέρονται η «διάττουσα μνήμη», δηλαδή οι έντονες, απρόσμενες και συναρπαστικές αναμνήσεις και η αυτοπτική μαρτυρία. Στις έντονες αναμνήσεις το άτομο θυμάται συναισθηματικά φορτισμένα και σημαντικά για τον εαυτό του γεγονότα που συνέβησαν απρόσμενα και ξαφνικά στο παρελθόν για σύντομο χρονικό διάστημα και του προκάλεσαν έκπληξη και έντονη συναισθηματική φόρτιση. Αυτού του είδους οι αναμνήσεις είναι μεν πλήρεις από πληροφορίες αλλά οι λεπτομέρειες των γεγονότων αλλοιώνονται με το πέρασμα του χρόνου και συνεπώς η ανάσυρσή τους δεν είναι ακριβής και επιτυχής. Γενικά η μνήμη επεισοδίων αναφέρεται στο πότε και το που το άτομο είδε ή άκουσε ένα γεγονός. Επισημαίνεται επίσης ότι το μνημονικό αυτό σύστημα περιλαμβάνει γεγονότα που έχουν συμβεί αλλά και γεγονότα που θα συμβούν στο μέλλον όπως για παράδειγμα ένα προγραμματισμένο ραντεβού («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Σε αντίθεση με τη μνήμη των επεισοδίων, όπου καταχωρούνται εναλλασσόμενα γεγονότα της εμπειρίας, η σημασιολογική μνήμη περιλαμβάνει τη σχετικά σταθερή, τεκμηριωμένη και οργανωμένη μορφή γνώσης για το κόσμο. Δηλαδή περιλαμβάνει τις λέξεις, άλλα λεκτικά σύμβολα, αλγόριθμους, έννοιες, κανόνες, τις σημασίες και τις σχέσεις μεταξύ τους κλπ. Στην καθημερινή ζωή το άτομο ανασύρει πληροφορίες από τη σημασιολογική μνήμη, που τις χρησιμοποιεί στη λεκτική επικοινωνία, στην επίλυση προβλημάτων, στην ανάγνωση και κατανόηση ενός κειμένου κοκ.

(«Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Ενώ οι προηγούμενες κατηγορίες μνήμης εστιάζονται κατά κύριο λόγο σε πραγματικές πληροφορίες και σε γεγονότα, η τρίτη κατηγορία μνήμης, η οποία προστέθηκε αργότερα από τον Tulving στο τριμερές του σύστημα, αναφέρεται στο «πως», δηλαδή στις διαδικασίες της γνώσης για την εκτέλεση μιας δραστηριότητας ή στη μάθηση συζεύξεων (συνειρμικών συνεξαρτήσεων) ανάμεσα στα ερεθίσματα και στις αντιδράσεις. Η διαδικαστική μνήμη διατηρεί τις συζεύξεις των ερεθισμάτων-αντιδράσεων και για το λόγο αυτό μπορεί να ονομαστεί και συνειρμική μνήμη («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Με βάση τα νεότερα νευροβιολογικά δεδομένα οι Cohen και Squire έκαναν διάκριση ανάμεσα στη δηλωτική και στη μη δηλωτική ή διαδικαστική μνήμη. Η δηλωτική μνήμη αναφέρεται στο «γνωρίζω τι», ενώ η διαδικαστική μνήμη στο «γνωρίζω πως». Η διαδικαστική μνήμη του μοντέλου αυτού περιλαμβάνει τη σημασιολογική μνήμη και τη μνήμη επεισοδίων του συστήματος του Tulving, ενώ η διαδικαστική μνήμη απαντά και στα δύο μοντέλα με την ίδια μορφή («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Η διάκριση της μνήμης σε αυτές τις δύο κατηγορίες, τη δηλωτική μνήμη και στην άδηλη μνήμη συναντάται και αλλού («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η δηλωτική μνήμη ενέχεται στην απάντηση σε ερωτήματα «τι;» «πότε;» και «που;» και βασίζεται στις παλαιότερες εμπειρίες του ατόμου. Παραδείγματα αποτελούν η ανάμνηση ενός αντικειμένου ή γεγονότος, η αναγνώρισή του ως οικείο, ίσως και η ανάμνηση του συγκεκριμένου χρόνου και χώρου που χαρακτήριζε η μνήμη καθώς και η γενική γνώση του κόσμου όπως ονόματα και γεγονότα («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Στο μνημονικό αυτό σύστημα αποθηκεύονται τεκμηριωμένες γνώσεις και πληροφορίες, καθώς και αυτοβιογραφικά γεγονότα που μπορούν με σχετική ευχέρεια και ευελιξία να ανασυρθούν έκδηλα (συνειδητά) και

κατά συνέπεια μπορούν να εκφραστούν και να παρουσιαστούν με σύμβολα και λεκτικούς κώδικες, δηλαδή να περιγραφούν με γραπτό ή προφορικό λόγο για αυτό και ο όρος «δηλωτική μνήμη». Η ευελιξία της δηλωτικής μνήμης έγκειται στο γεγονός ότι επιτρέπει την απομνημόνευση πληροφοριών που σχετίζονται μεταξύ τους, δηλαδή οι νεοεισερχόμενες πληροφορίες ενεργοποιούν τις ήδη εννοιολογικά σχετικές καταχωρισμένες πληροφορίες και μπορούν από κοινού να χρησιμοποιηθούν σε νέες καταστάσεις («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Η δεύτερη ευρεία κατηγορία (άδηλη μνήμη) συμπεριλαμβάνει τη διαδικαστική μνήμη. Ως διαδικαστική μνήμη θεωρείται η μνήμη η οποία εξυπηρετεί τον τρόπο με τον οποίο εκτελούνται διάφορες ενέργειες δηλαδή αποτελεί την επιδέξια κινητική συμπεριφορά ανεξάρτητα από οποιαδήποτε κατανόηση όπως για παράδειγμα η ίππευση και η ισορροπία ενός ποδηλάτου («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Περιλαμβάνει την απόκτηση και εκδήλωση των διαφόρων, κυρίως αντανakλαστικών, δεξιοτήτων. Το μνημονικό αυτό σύστημα αποθηκεύει και ανακαλεί με αυτόματο τρόπο και χωρίς επίγνωση περισσότερο τις διαδικασίες μέσω των οποίων αποκτώνται οι αντιληπτικές και κινητικές δεξιότητες και τις τροποποιεί κάθε φορά που έρχεται σε επαφή με την αρχική μαθησιακή διαδικασία αυτών των δεξιοτήτων παρά με το αποτέλεσμα των διαδικασιών, δηλαδή με τη συσσώρευση της εμπειρίας. Αυτό σημαίνει ότι αυτή η μορφή μνήμης απαιτεί μακρόχρονη επανάληψη μιας ορισμένης διαδικασίας και στοχεύει στη βελτίωση της εκτέλεσής της χωρίς το άτομο να μπορεί να περιγράψει ενσυνείδητα τις ενέργειες που κάνει για να βελτιώσει αυτή τη δεξιότητα («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Αυτή η κατηγορία μνήμης περιλαμβάνει και τις συναισθηματικές απαντήσεις που μαθαίνονται όπως ο φόβος των κεραυνών ή το κλασικό παράδειγμα με τα σκυλιά του Ρανβον τα οποία έμαθαν να παράγουν σίελο με τον ήχο ενός κουδουνιού δεδομένου ότι είχε προηγηθεί η συσχέτιση της τροφής με τον ήχο («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Δηλαδή αποθηκεύονται οι μαθημένες μορφές συμπεριφοράς διά μέσου της κλασικής και συντελεστικής μάθησης, με άλλα λόγια συζεύξεις ερεθισμάτων-ερεθισμάτων και ερεθισμάτων-αντιδράσεων, καθώς επίσης

και εκείνες οι μορφές συμπεριφοράς που δεν έχουν αποκτηθεί με τις συνειρμικές συνεξαρτήσεις αλλά δια μέσου μη συνειρμικών μορφών μάθησης όπως αυτών της εξοικείωσης, δηλαδή του εθισμού και της ευαισθητοποίησης («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Στη διαδικαστική μνήμη εμπεριέχεται επίσης και ένα τμήμα στο οποίο είναι καταχωρισμένες αισθητηριακές αντιλήψεις ή αισθητηριακά εντυπώματα και αντίστοιχες εμπειρίες όπως χρώματα, σχήματα, οσμές. Στο τμήμα αυτό λαμβάνει χώρα μια προεργασία ή προετοιμασία αναγνώρισης και ενεργοποίησης των μερών μιας πληροφορίας όταν το σύνολο της πληροφορίας είναι ήδη γνωστό. Δηλαδή το τμήμα αυτό φροντίζει, προετοιμάζει και συγκεντρώνει τις επιμέρους αντιλήψεις και πληροφορίες, διευκολύνει και βελτιώνει την αναγνώριση αυτών των επιμέρους πληροφοριών που ανήκουν σε ένα σύνολο παρόμοιας αισθητηριακής κατηγορίας πληροφοριών. Το τμήμα αυτό της διαδικαστικής μνήμης καλείται και «μνημονική ευόδωση» («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Τέλος αναφέρονται δύο ακόμα είδη μνήμης, η αναγνωριστική και η ανακλητική. Στην αναγνωριστική μνήμη δίνεται στο άτομο ένα ερέθισμα και το άτομο αποφαινεται κατά πόσο το ερέθισμα αυτό προσπίπτει για πρώτη φορά στην αντίληψή του ή κατά πόσο είναι οικείο και γνώριμο. Στην ανακλητική μνήμη το άτομο ανασύρει και συνειδητοποιεί μια εσωτερική αναπαράσταση της προηγούμενης εμπειρίας χωρίς να έχει εκείνη τη στιγμή στην αντίληψη του ή στη σκέψη του την προς ανάκληση εμπειρία («Εξελικτική ψυχολογία», Παρασκευόπουλος, 1985).

Είδη της μάθησης

Η διαδικασία με την οποία λαμβάνει χώρα η μάθηση πιστεύεται ότι είναι περίπου η ίδια σε όλες τις περιπτώσεις. Ωστόσο οι εκδηλώσεις με τις οποίες γίνεται φανερό η πραγματοποίηση της μάθησης μπορεί να είναι διαφορετικές, δηλαδή οι δυνατότητες που αποκτούν οι οργανισμοί που μαθαίνουν είναι διαφορετικές. Αυτές

ακριβώς οι δυνατότητες οι οποίες θεωρούνται αποτέλεσμα μάθησης ονομάζονται είδη μάθησης («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Για να υποβοηθηθεί η μελέτη του φαινομένου της μάθησης καταβλήθηκε προσπάθεια να ταξινομηθούν τα διάφορα είδη της σε κατηγορίες. Η πιο απλή κατηγοριοποίησή τους είναι εκείνη που διακρίνει τα είδη μάθησης σε κατώτερα και ανώτερα. Τα κατώτερα αναφέρονται σε συμπεριφορές που σχετίζονται με την ικανοποίηση βιολογικών αναγκών είτε σε στοιχειώδεις νοητικές δεξιότητες που χαρακτηρίζουν τόσο τον άνθρωπο όσο και τα ζώα. Τα ανώτερα είδη μάθησης χαρακτηρίζουν κυρίως τον άνθρωπο και στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι παντός είδους γνώσεις, οι γνωστικές δεξιότητες όπως η κρίση, η ανάλυση και η σύνθεση, οι ανωτέρου επιπέδου κοινωνικό-συμμετοχικές δεξιότητες και άλλα παρόμοια («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Τα είδη της ανθρώπινης ειδικά μάθησης κατατάσσονται συνήθως σε τρεις μεγάλες κατηγορίες. Έτσι διακρίνονται τα είδη που αναφέρονται στην μάθηση πληροφοριών και στην απόκτηση των δεξιοτήτων που είναι αναγκαίες για την επεξεργασία τους και την αξιοποίησή τους στην αντιμετώπιση ποικίλων προβλημάτων της καθημερινής ζωής, τα είδη που αφορούν τα συναισθήματα, τα βιώματα, τις στάσεις, τις αξίες και τις πεποιθήσεις του ατόμου και τα είδη που αναφέρονται στις κινήσεις και τις κινητικές γενικά δεξιότητες («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Άλλες κατηγοριοποιήσεις αναφέρονται περισσότερο στη μορφή της μάθησης παρά στο περιεχόμενό της. Σε αυτή την κατηγοριοποίηση ανήκουν οι συνειρμικές και μη συνειρμικές μορφές μάθησης («Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Η μη συνειρμική μάθηση παρατηρείται όταν το υποκείμενο εκτίθεται μία φορά ή επανειλημμένα σε ένα είδος ερεθίσματος. Δύο τύποι μη συνειρμικής μάθησης είναι πολύ κοινές στην καθημερινή ζωή, ο εθισμός και η ευαισθητοποίηση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006). Κατά τη διαδικασία του εθισμού ο οργανισμός μαθαίνει σταδιακά να μειώνει την αντίδρασή του σε ένα

επαναλαμβανόμενο ερέθισμα όπως για παράδειγμα ένα άτομο που μένει για πρώτη φορά σε έναν πολυσύχναστο και θορυβώδη δρόμο εξοικειώνεται και δεν το ενοχλεί ο θόρυβος με την πάροδο του χρόνου. Κατά την ευαισθητοποίηση ο οργανισμός αυξάνει και ενισχύει τις απαντήσεις του σε μια μεγάλη ποικιλία ερεθισμάτων ύστερα από ένα έντονο και επώδυνο ερέθισμα δηλαδή ένα πειραματόζωο όταν δέχεται ένα επώδυνο ερέθισμα, στη συνέχεια μαθαίνει να αντιδρά πιο έντονα σε παρόμοια άλλα επώδυνα ερεθίσματα αλλά και σε εντελώς ανώδυνα ερεθίσματα («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002). Δεν είναι όλα τα παραδείγματα της μη συνειρμικής μάθησης τόσο απλά όσο αυτά του εθισμού και της ευαισθητοποίησης. Πολλοί τύποι πιο σύνθετης μάθησης δεν έχουν εμφανή συνειρμικά στοιχεία όπως για παράδειγμα η μιμητική μάθηση που αποτελεί βασικό στοιχείο της απόκτησης της γλώσσας («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Στο συνειρμικό τύπο μάθησης ανήκουν δύο πολύ καλά μελετημένα μοντέλα, η κλασσική εξαρτημένη μάθηση και η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση. Η κλασσική εξαρτημένη μάθηση συνίσταται στην εκμάθηση της σχέσης μεταξύ δύο ερεθισμάτων ενώ η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση συνίσταται στην εκμάθηση μιας σχέσης μεταξύ του ερεθίσματος και της συμπεριφοράς του οργανισμού («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Βάση της κλασσικής εξαρτημένης μάθησης είναι η σύζευξη δύο ερεθισμάτων, ενός εξαρτημένου (ήχος, φως κλπ.) και ενός μη εξαρτημένου (τροφή, ηλεκτρικό ερέθισμα κλπ). Οι μη εξαρτημένες αποκρίσεις (σιελόρροια, απόσυρση του άκρου κλπ.) είναι έμφυτες και παράγονται χωρίς μάθηση ενώ το εξαρτημένο ερέθισμα από μόνο του δημιουργεί είτε μη εμφανή ή ασθενή απόκριση η οποία είναι άσχετη από αυτή που τελικά ο οργανισμός θα μάθει. Με την επαναλαμβανόμενη σύζευξη του εξαρτημένου και του μη εξαρτημένου ερεθίσματος, το εξαρτημένο ερέθισμα αποκτά χαρακτήρα προειδοποιητικού σήματος για το μη εξαρτημένο ερέθισμα. Όταν αποκτήσει αρκετή πείρα, ο οργανισμός αποκρίνεται στο εξαρτημένο ερέθισμα σαν να προσδοκούσε το μη εξαρτημένο ακόμα και αν το μη εξαρτημένο δεν ακολουθήσει τελικά. Έτσι η κλασσική εξαρτημένη μάθηση είναι ένα μέσο με το οποίο το ζώο μαθαίνει να προβλέπει τα γεγονότα στο περιβάλλον του. Εάν το μη

εξαρτημένο ερέθισμα συνεπάγεται ανταμοιβή (τροφή ή νερό) η εξαρτημένη μάθηση ονομάζεται ορεκτική, ενώ εάν το μη εξαρτημένο ερέθισμα είναι βλαπτικό (ηλεκτροσόκ) η εξαρτημένη μάθηση ονομάζεται αμυντική («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η ένταση ή η πιθανότητα εμφάνισης μιας εξαρτημένης απόκρισης ελαττώνεται εάν το εξαρτημένο ερέθισμα απόκρισης εμφανίζεται επανειλημμένα χωρίς να συνοδεύεται από το μη εξαρτημένο ερέθισμα και η διεργασία αυτή είναι γνωστή ως απόσβεση. Για παράδειγμα εάν ένα φως το οποίο είχε συνδυασθεί με τροφή, εμφανίζεται κατόπιν επανειλημμένα χωρίς τροφή, βαθμιαία παύει να προκαλεί σιελόρροια. Τα δεδομένα που υπάρχουν δείχνουν ότι η απόσβεση δεν ταυτίζεται με τη λησμοσύνη αλλά αντίθετα αφορά την εκμάθηση κάτι νέου. Αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό προσαρμογής καθώς το ζώο παύει να αποκρίνεται πλέον σε μηνύματα του περιβάλλοντος τα οποία δεν είναι πλέον σημαντικά. Επιπλέον αυτό που μαθαίνεται δεν είναι απλώς ότι το εξαρτημένο ερέθισμα δεν προηγείται πλέον του μη εξαρτημένου ερεθίσματος αλλά ότι το εξαρτημένο ερέθισμα στέλνει σήματα ότι το μη εξαρτημένο ερέθισμα δεν θα υπάρξει («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Σε αντίθεση με την κλασσική εξαρτημένη μάθηση η οποία τροποποιεί τις ιδιότητες συγκεκριμένων αντανακλαστικών αποκρίσεων σε επιλεγμένα ερεθίσματα, η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση τροποποιεί τη συχνότητα των συμπεριφορών, οι οποίες παρατηρούνται αυθόρμητα και ονομάζονται δραστικές. Όταν οι δραστικές συμπεριφορές παράγουν ευνοϊκές μεταβολές στο περιβάλλον, δηλαδή υπάρχει μία ανταμοιβή ή απομάκρυνση ενός βλαπτικού ερεθίσματος, ο οργανισμός τείνει να τις επαναλάβει («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Μια άλλη έκφραση της εξαρτημένης μάθησης είναι η εξαρτημένη μάθηση θέσης. Η επιβίωση ενός οργανισμού εξαρτάται από συμπεριφορές οι οποίες μεγιστοποιούν την επαφή του με βιολογικά ασφαλή περιβάλλοντα και ελαχιστοποιούν την επαφή με επικίνδυνα περιβάλλοντα. Πολλοί από αυτούς τους κινδύνους είναι δυνατόν να τροποποιηθούν μέσω της εμπειρίας. Μια τέτοια τροποποίηση είναι δυνατόν να αποδειχθεί πειραματικά με την εξαρτημένη μάθηση επιλογής θέσης κατά την οποία

το ζώο μαθαίνει να αυξάνει την επαφή του με περιβάλλοντα στα οποία είχε προηγουμένως συναντήσει θετικώς ενισχυτικά ερεθίσματα (γενετήσια πράξη, τροφή, νερό) και να ελαχιστοποιεί την επαφή με εχθρικά ή επικίνδυνα περιβάλλοντα. Οι θετικές επιλογές θέσης είναι δυνατόν να γίνουν εξαρτημένες από την τροφή ή από τους ερωτικούς συντρόφους αλλά και από τις επιδράσεις φαρμάκων όπως για παράδειγμα διεγερτικών. Τα πρωτογενή αυτά ανταμείβοντα ερεθίσματα μπορούν να συνδεθούν με τα ερεθίσματα τα οποία καθορίζουν τη χαρακτηριστική θέση στην οποία επιτυγχάνεται η ανταμοιβή και επομένως τα σήματα θέσης να αποκτήσουν θετική αξία στο μέλλον και να αυξήσουν την πιθανότητα το ζώο να αναζητήσει πάλι τη θέση ακόμα και όταν δεν υπάρχει η πρωτογενής ανταμοιβή. Τα σήματα θέσης ή περιβάλλοντος αποκτούν θετικές ιδιότητες μέσω της κλασικής εξαρτημένης μάθησης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Σχέση μεταξύ άδηλων και έκδηλων μορφών μνήμης και μάθησης

Εκ πρώτης όψεως η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση και η κλασική εξαρτημένη μάθηση φαίνονται ανόμοιες δεδομένου ότι εμφανίζουν διαφορετικές σχέσεις μεταξύ ερεθίσματος και απόκρισης. Στην κλασική εξαρτημένη μάθηση παρεμβαίνει η σύζευξη δύο ερεθισμάτων, ενώ στη συντελεστική εξαρτημένη μάθηση παρεμβαίνει η σύζευξη ενός ερεθίσματος με την απόκριση. Εν τούτοις οι νόμοι οι οποίοι διέπουν τη συντελεστική μάθηση είναι αρκετά όμοιοι γεγονός που υποδηλώνει ότι και οι δύο μορφές μάθησης μπορεί να είναι εκδηλώσεις των ίδιων νευρικών μηχανισμών («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Παρόλο που η κλασική εξαρτημένη μάθηση συχνά οδηγεί σε άδηλες μορφές μνήμης, μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε έκδηλη μνήμη και να προκαλέσει την παρέμβαση γνωστικών διεργασιών. Ως παράδειγμα περιγράφεται το ακόλουθο πείραμα. Ένα άτομο τοποθετεί το χέρι του με την παλάμη προς τα κάτω σε ένα ηλεκτροφόρο πλέγμα. Εν συνεχεία εμφανίζεται ένα φως το οποίο θα λειτουργήσει ως εξαρτημένο ερέθισμα και το άτομο δέχεται ηλεκτρικό σοκ σε ένα δάχτυλο με αποτέλεσμα να απομακρύνει το χέρι του. Μετά από αρκετές δοκιμές εξαρτημένης μάθησης φωτός-ηλεκτρικού σοκ, το άτομο σηκώνει το χέρι του ακόμη

και όταν παρουσιάζεται μόνο το φως. Το φως λοιπόν, κινητοποιεί ένα συγκεκριμένο σχέδιο μυϊκής δραστηριότητας το οποίο προκαλεί απομάκρυνση του χεριού («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

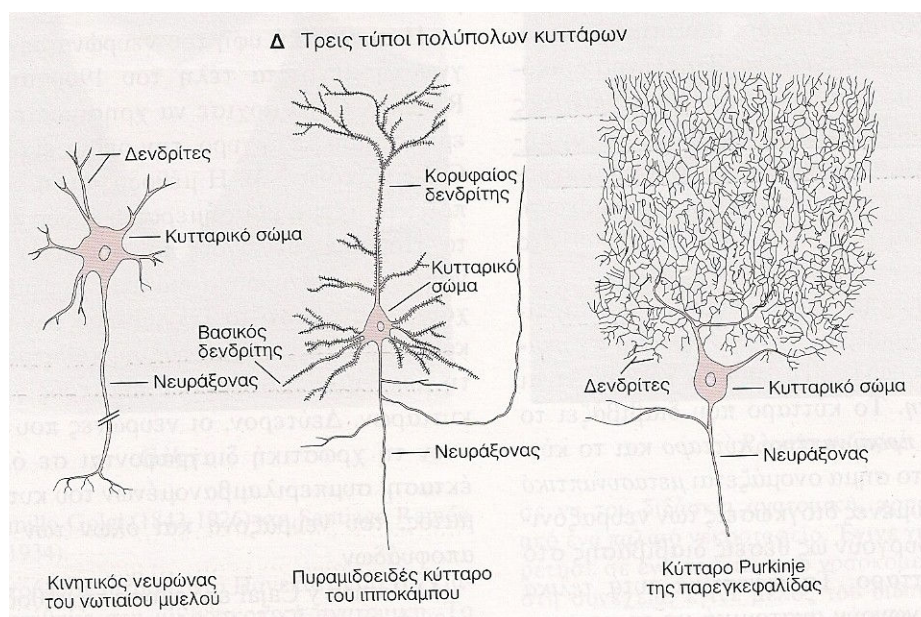
Ωστόσο αν το άτομο τοποθετήσει το χέρι του ανάποδα, με την παλάμη προς τα πάνω, απομακρύνει και πάλι το χέρι του από το πλέγμα με την εμφάνιση του φωτός. Εάν είχε γίνει εξαρτημένο ένα συγκεκριμένο σχέδιο μυϊκής δραστηριότητας, η παρουσία του φωτός θα προκαλούσε μία απόκριση η οποία θα κινούσε το χέρι προς το πλέγμα. Ωστόσο το άτομο παρουσιάζει μία προσαρμοστική απόκριση και εκτελεί ανταγωνιστικές κινήσεις ως προς τις αρχικές. Άρα το άτομο δεν έμαθε απλώς μία στερεότυπη απόκριση, αλλά μάλλον απέκτησε πληροφορίες τις οποίες ο εγκέφαλος μπορεί να χρησιμοποιήσει για τη διαμόρφωση κατάλληλης απόκρισης σε μια νέα κατάσταση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Πολλές εμπειρίες μάθησης περιέχουν στοιχεία τόσο της άδηλης όσο και της έκδηλης μάθησης. Ωστόσο η συνεχής επανάληψη μπορεί να μετατρέψει την έκδηλη μνήμη σε άδηλη και αυτός είναι ο λόγος άλλωστε που διάφορες δραστηριότητες που στην αρχή απαιτούν συνειδητή περισυλλογή όπως για παράδειγμα η οδήγηση, τελικά καταλήγουν να γίνονται αυτόματα και μη συνειδητά («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

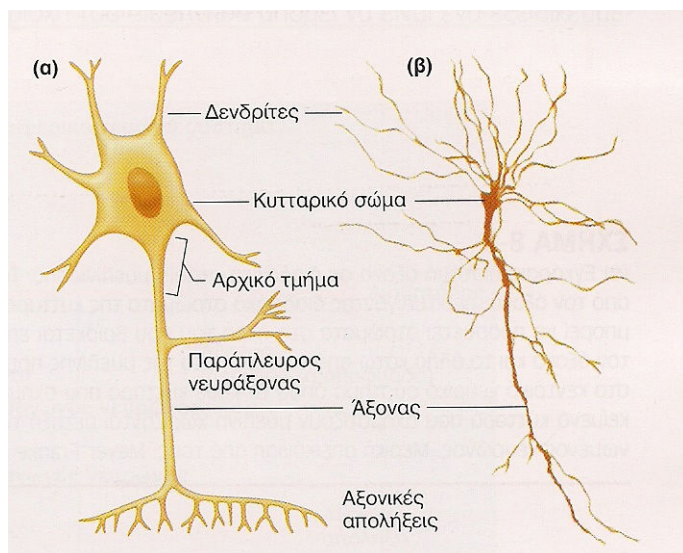
Κεφάλαιο 3ο

Ανατομία των νευρικών κυττάρων

Η λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι ο νευρώνας. Υπάρχουν διάφοροι τύποι νευρώνων. Τα πυραμοειδή κύτταρα αποτελούν ένα τύπο νευρώνα ο οποίος είναι χαρακτηριστικός του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Πολλές ακανθώδεις αποφύσεις επενδύουν την επιφάνεια των δενδριτών του («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999). Οι άκανθες, είναι εξειδικευμένες πλάγιες προεκβολές του στελέχους του δενδρίτη οι οποίες πραγματοποιούν διεγερτικές συναπτικές επαφές («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006). Τα κύτταρα Purkinje είναι χαρακτηριστικά του φλοιού της παρεγκεφαλίδας και το κυτταρικό τους σώμα έχει σχήμα αχλαδιού με ένα πλούσιο δενδριτικό πλέγμα. Οι λεπτοί κλάδοι των δενδριτών καλύπτονται και αυτοί από άκανθες. Οι περισσότεροι νευρώνες έχουν τα ακόλουθα μέρη: το κυτταρικό σώμα, έναν ή περισσότερους δενδρίτες και έναν νευράξονα («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).



Εικόνα 2: Τα πολύπλοκα κύτταρα έχουν ένα νευράξονα και πολλούς δενδρίτες. Οι κινητικοί νευρώνες του νωτιαίου μυελού νευρώνουν σκελετικές μυϊκές ίνες. Τα πυραμιδοειδή κύτταρα έχουν περίπου τριγωνικό κυτταρικό σώμα, οι δενδρίτες προεκβάλλουν από την κορυφή (κορυφαίοι δενδρίτες) και από τη βάση (βασικοί δενδρίτες). Τα πυραμιδοειδή κύτταρα βρίσκονται στον ιππόκαμπο και σε όλη την έκταση του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Τα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας χαρακτηρίζονται από πλούσιο και εκτεταμένο δενδριτικό πλέγμα σε ένα επίπεδο. Μία τέτοια οργάνωση επιτρέπει την είσοδο τεράστιου αριθμού συναπτικών σημάτων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 3: (α) Διαγραμματική αναπαράσταση νευρώνα. Ο νευρώνας που απεικονίζεται είναι ένας κοινός τύπος νευρώνα αλλά υπάρχουν αρκετοί άλλοι τύποι. **(β)** Νευρώνας όπως φαίνεται στο μικροσκόπιο. Οι απολήξεις του άξονα δεν μπορούν να φανούν σε αυτή τη μεγέθυνση («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Το κυτταρικό σώμα περιέχει τον πυρήνα και τον πυρηνίσκο του νευρώνα. Διαθέτει ιδιαίτερα ανεπτυγμένο βιοσυνθετικό εξοπλισμό για την παραγωγή μεμβρανικών συστατικών, συνθετικών ενζύμων και άλλων χημικών ουσιών που απαιτούνται για τις εξειδικευμένες λειτουργίες του νευρικού κυττάρου. Ο νευρωνικός βιοσυνθετικός εξοπλισμός περιλαμβάνει τα σωμάτια Nissl τα οποία είναι στοίβες κοκκώδους ενδοπλασματικού δικτύου. Το κυτταρικό σώμα περιλαμβάνει επίσης μία δεσπόζουσα συσκευή Golgi καθώς και πολλά μικρά μιτοχόνδρια και κυτταροσκελετικά στοιχεία μεταξύ των οποίων νευρικά νημάτια και μικροσωληνίσκους. Τα νευρικά νημάτια είναι λεπτά σαν ραβδία ενώ οι μικροσωληνίσκοι είναι μεγαλύτερες κυλινδρικές δομές («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).

Οι δένδριτες είναι προεκτάσεις του κυτταρικού σώματος. Σε ορισμένους νευρώνες οι δένδριτες μπορούν να έχουν μήκος περίπου 1mm ενώ αντιστοιχούν σε περισσότερο από 90% της επιφανειακής έκτασης πολλών νευρώνων. Οι εγγύς δένδριτες, δηλαδή αυτοί που βρίσκονται κοντά στο κυτταρικό σώμα, περιέχουν σωμάτια Nissl και τμήματα της συσκευής Golgi. Ωστόσο τα κύρια κυτταροπλασματικά οργανίδια στους δένδριτες είναι οι μικροσωληνίσκοι και τα νευρικά νημάτια («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).

Ο νευράξονας εκφύεται από το κυτταρικό σώμα ή μερικές φορές από ένα δένδριτη, σε μια εξειδικευμένη περιοχή που ονομάζεται εκφυτικός κώνος. Ο εκφυτικός κώνος

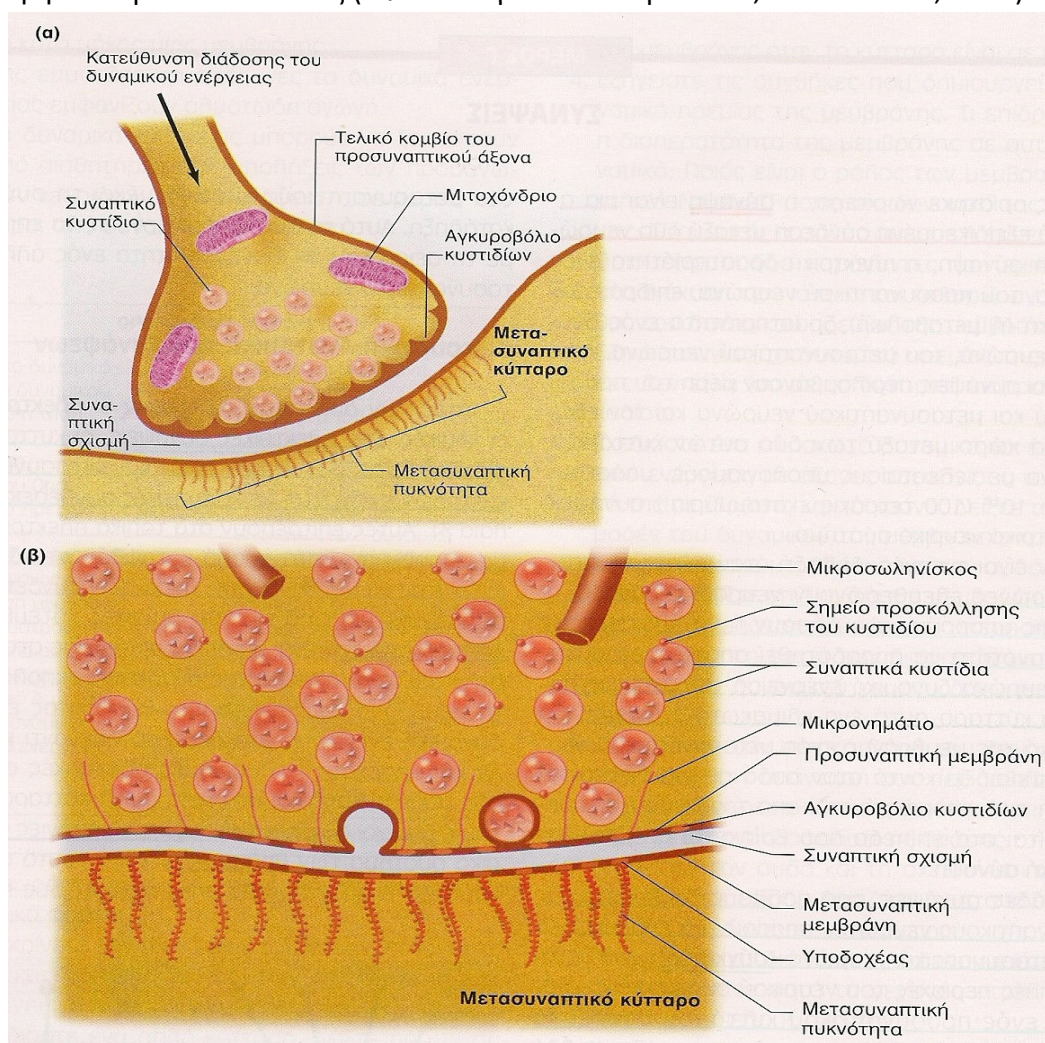
και ο νευράξονας διαφέρουν από το κυτταρικό σώμα και τους εγγύς δενδρίτες καθώς στερούνται κοκκώδους ενδοπλασματικού δικτύου, ελεύθερων ριβοσωμάτων και συσκευής Golgi. Ο νευράξονας περιέχει λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και έναν εξέχοντα κυτταρικό σκελετό. Οι νευράξονες μπορεί να είναι βραχείς και να απολήγουν κοντά στο σώμα (νευρώνες Golgi τύπου I) ή μπορεί να είναι μακροί (νευρώνες Golgi τύπου II) («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999). Ο κύριος άξονας μπορεί να έχει διακλαδώσεις κατά την πορεία του που καλούνται παράπλευροι νευράξονες. Κοντά στις απολήξεις τόσο του κύριου άξονα όσο και των παράπλευρων νευραξόνων παρατηρούνται περαιτέρω διακλαδώσεις. Όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός διακλάδωσης του κύριου άξονα και των παράπλευρων νευραξόνων τόσο μεγαλύτερη είναι και η σφαίρα επιρροής ενός κυττάρου («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Κάθε κλάδος τερματίζει σε μια αξονική απόληξη (ή αξονικό τερματικό ή τελικό κομβίο) που είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Το απελευθερούμενο χημικό μήνυμα διαχέεται σε ένα στενό εξωκυττάριο χώρο (συναπτική σχισμή) και φθάνει στο απέναντι κύτταρο. Εναλλακτικά μερικοί νευρώνες απελευθερώνουν τους χημικούς διαβιβαστές από μία σειρά διογκωμένων περιοχών κατά μήκος του άξονα που είναι γνωστές ως κισώδεις ανευρύσεις («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Στήριξη στους νευρώνες παρέχουν τα νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία στην περίπτωση του κεντρικού νευρικού συστήματος διακρίνονται σε ολιγοδενδρογλοία (ολιγοδενδροκύτταρα) και αστροκύτταρα. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα οι εμύελοι νευράξονες περιβάλλονται από έλυτρο ολιγοδενδροκυττάρων ενώ οι υπόλοιποι νευράξονες είναι αμύελοι. Τα αστροκύτταρα έρχονται σε επαφή μόνο με τμήμα της επιφάνειας των κεντρικών νευρώνων, ωστόσο οι αποφυάδες τους περιβάλλουν ομάδες συναπτικών απολήξεων και τις απομονώνουν από γειτονικές συνάψεις («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).

Η ανατομική εξειδικευμένη σύνδεση μεταξύ δύο νευρώνων όπου ο ένας τροποποιεί τη δραστηριότητα του άλλου ονομάζεται σύναψη. Στις περισσότερες συνάψεις το σήμα μεταδίδεται από τον ένα νευρώνα στον άλλο με τη βοήθεια των διαβιβαστών.

Οι νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται από ένα νευρώνα τροποποιούν τη λειτουργία του νευρώνα δέκτη μέσω της δέσμευσής του με ειδικούς υποδοχείς οι οποίοι βρίσκονται στον υποδεκτικό νευρώνα. Οι περισσότερες συνάψεις βρίσκονται μεταξύ των απολήξεων του άξονα ενός νευρώνα και του δενδρίτη ή του κυτταρικού σώματος ενός δεύτερου γειτονικού νευρώνα. Σε ορισμένες περιοχές όμως υπάρχουν συνάψεις και μεταξύ δύο δενδριτών ή μεταξύ ενός δενδρίτη και ενός κυτταρικού σώματος για να ρυθμίζονται τα εισερχόμενα σήματα σε ένα κύτταρο ή μεταξύ μιας αξονικής απόληξης και μιας δεύτερης αξονικής απόληξης για να ρυθμίζονται τα εξερχόμενα σήματα. Ο νευρώνας που άγει σήματα προς μία σύναψη ονομάζεται προσυναπτικός, ενώ ο νευρώνας που απομακρύνει σήματα από μία σύναψη είναι μετασυναπτικός («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).



Εικόνα 4: (α) Διάγραμμα μιας σύναψης. Μερικά κυστιδία είναι προσδεσμένα στην προσυναπτική μεμβράνη και έτοιμα να απελευθερωθούν. Η μετασυναπτική μεμβράνη διακρίνεται μικροσκοπικά από τη μετασυναπτική πυκνότητα η οποία περιέχει πρωτεΐνες συνδεδεμένες με υποδοχείς. (β) Μεγέθυνση όπου φαίνεται η συναπτική εξειδίκευση («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Κύριοι νευροδιαβιβαστές

Υπάρχει πλήθος ουσιών που είναι γνωστό ότι λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές, Μεταξύ αυτών είναι η ακετυλοχολίνη, οι βιογενείς αμίνες (κατεχολαμίνες, σεροτονίνη, ισταμίνη), διάφορα αμινοξέα (γλουταμικό οξύ, γ-αμινοβουτυρικό οξύ), νευροπεπτίδια (ενδογενή οπιοειδή) καθώς και διάφορα αέρια (οξείδιο του αζώτου) («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η ακετυλοχολίνη απαντά στον υπόκαμπο και μπορεί να έχει διεγερτική ή και ανασταλτική επίδραση. Συμβάλλει στη λειτουργία του μνημονικού συστήματος και στην εκούσια κίνηση των μυών. Η ανεπάρκειά της συνδέεται με τη νόσο Alzheimer και άλλα είδη άνοιας («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002). Οι ίνες που απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη καλούνται επίσης και χολινεργικές ίνες. Μερικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης αποκρίνονται και στην νικοτίνη και για αυτό είναι γνωστοί ως νικοτινικοί υποδοχείς. Τέλος άλλοι χολινεργικοί υποδοχείς διεγείρονται και από τη μουσκαρίνη (δηλητήριο ενός είδους μανιταριών) και για αυτό καλούνται μουσκαρινικοί υποδοχείς («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Έγχυση σε νεαρούς ενήλικες σκοπολαμίνης, μιας ουσίας που αποκλείει τις χολινεργικές συνάψεις, προκαλεί σαφή υστέρηση σε μία σειρά μνημονικών δοκιμασιών η οποία ομοιάζει με αυτή των πασχόντων από γεροντική άνοια. Αντίθετα χορήγηση ουσιών όπως η φυσοστιγμίνη, που παρατείνουν την δράση της ακετυλοχολίνης στις συνάψεις, καταδεικνύουν ότι η μνημονική ικανότητα βελτιώνεται («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Η ντοπαμίνη ανήκει στις κατεχολαμίνες («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001) και επηρεάζει σημαντικές λειτουργίες όπως την κίνηση, την προσοχή και τη μάθηση. Η νόσος Parkisson οφείλεται στην ατροφία των νευρώνων που απελευθερώνουν την ντοπαμίνη («Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Είναι πιθανό να απαιτούνται και άλλες κατεχολαμίνες για την έκφραση των μαθημένων συμπεριφορών εκτός από την ακετυλοχολίνη και την ντοπαμίνη. Στη

γεροντική ηλικία, τα προβλήματα μνήμης σε γενικές γραμμές συνοδεύονται από μία σταδιακή μείωση των εγκεφαλικών αποθεμάτων ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης. Πίθηκοι νεαρής ηλικίας παρουσιάζουν παρόμοια προβλήματα μνήμης κατά τη μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης στον προμετωπιαίο λοβό. Η κλονιδίνη, μία ουσία που διεγείρει τους υποδοχείς νορεπινεφρίνης αντισταθμίζει αυτήν την υστέρηση. Έχει καταδειχθεί ότι οι ουσίες που διεγείρουν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς βελτιώνουν την απόδοση σε μία δοκιμασία οπτικής μνήμης, ακόμα και υγείων νεαρών ενήλικων ανθρώπων (Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Η επινεφρίνη ανήκει επίσης στις κατεχολαμίνες. Είναι μία βιογενής αμίνη η οποία δεν αποτελεί συνηθισμένο νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά είναι πιο σημαντική ως ορμόνη η οποία εκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Μέσω της επινεφρίνης δικαιολογείται το γεγονός ότι οι «συναρπαστικές» πληροφορίες εντυπώνονται πιο εύκολα από τις «βαρετές». Οι «συναρπαστικές» πληροφορίες-αλλά και οι επώδυνες, διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνοντας την έκκριση της επινεφρίνης στο αίμα. Έγχυση επινεφρίνης βελτιώνει τη μνήμη μέχρι ενός βέλτιστου επιπέδου επινεφρίνης στο αίμα. Υπερβολικά επίπεδα επινεφρίνης έχουν λιγότερο ευεργετική δράση έως και επιβλαβή σε ορισμένες περιπτώσεις. Για παράδειγμα τα άτομα που βρίσκονται σε κατάσταση πανικού δυσκολεύονται να θυμηθούν αργότερα λεπτομέρειες της κατάστασης στην οποία βρίσκονταν. Ωστόσο είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η επινεφρίνη δεν επιφέρει βελτίωση της μνημονικής λειτουργίας διεγείροντας εγκεφαλικές συνάψεις καθώς πολύ μικρές ποσότητες επινεφρίνης από την περιφέρεια διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η επινεφρίνη μετατρέπει το αποθηκευμένο γλυκογόνο σε γλυκόζη αυξάνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα που είναι διαθέσιμα για τον εγκέφαλο. Ο Paul Gold και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι όταν τα υψηλά επίπεδα επινεφρίνης αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, τελικά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης διευκολύνουν την μνημονική λειτουργία. Μάλιστα η έγχυση γλυκόζης, παρακάμπτοντας την επινεφρίνη, εντός σύντομου χρονικού διαστήματος από μία

εμπειρία, βελτιώνει τη μελλοντική διατήρηση στη μνήμη («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Το γλουταμικό οξύ και το ασπαρτικό οξύ, λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές στη μεγάλη πλειονότητα των διεγερτικών συνάψεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα και καλούνται διεγερτικά αμινοξέα. Οι περισσότερες διεγερτικές συνάψεις στον εγκέφαλο απελευθερώνουν γλουταμινικό οξύ. Σύμφωνα με τις τρέχουσες υποθέσεις τα διεγερτικά αμινοξέα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη μάθηση, στη μνήμη και στη νευρωνική ανάπτυξη. Επίσης ενέχονται σε νόσους όπως το Alzheimer και Parkinson («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Δύο από τα οπιοειδή πεπτίδια, οι εγκεφαλίνες και οι ενδοφρίνες παρεμβάλλονται στη μάθηση και στη μνήμη, ειδικά όταν η εκπαιδευτική διαδικασία συμπεριλαμβάνει επίπονο ερέθισμα. Πιθανόν να αναστέλλεται η μάθηση καθώς οι ουσίες αυτές μειώνουν το συναισθηματικό συστατικό της επίπονης εμπειρίας το οποίο σχετίζεται με τη μαθησιακή κατάσταση όπως το φόβο και τη νευρικότητα, μειώνοντας έτσι εντέλει το απαιτούμενο κίνητρο για να επέλθει η μάθηση («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Το οξειδίο του αζώτου, δεν απελευθερώνεται από προσυναπτικά κυστίδια ούτε και συνδέεται σε αντίστοιχους υποδοχείς στην μετασυναπτική μεμβράνη, απλά διαχέεται από τη θέση παραγωγής στο ενδοκυττάριο υγρό γειτονικών κυττάρων. Το αέριο αυτό παράγεται σε ένα κύτταρο από το αμινοξύ αργινίνη, σε μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο συνθετάση του οξειδίου του αζώτου. Θεωρείται ότι παίζει κάποιο ρόλο στην ακολουθία περίπλοκων γεγονότων τα οποία διαμεσολαβούν από τους νευρώνες όπως η μάθηση, η ανάπτυξη, η ανοχή σε φαρμακευτικές ουσίες και αλλού («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Σύμφωνα με κάποιες έρευνες το οξειδίο του αζώτου δρα στην προσυναπτική απόληξη προκαλώντας την απελευθέρωση επιπλέον νευροδιαβιβαστή («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Κάποιοι τύποι μάθησης δεν εξαρτώνται μόνο από παράγοντες όπως είναι διάφοροι νευροδιαβιβαστές αλλά επίσης και από κάποιες ορμόνες. Έτσι, οι ορμόνες

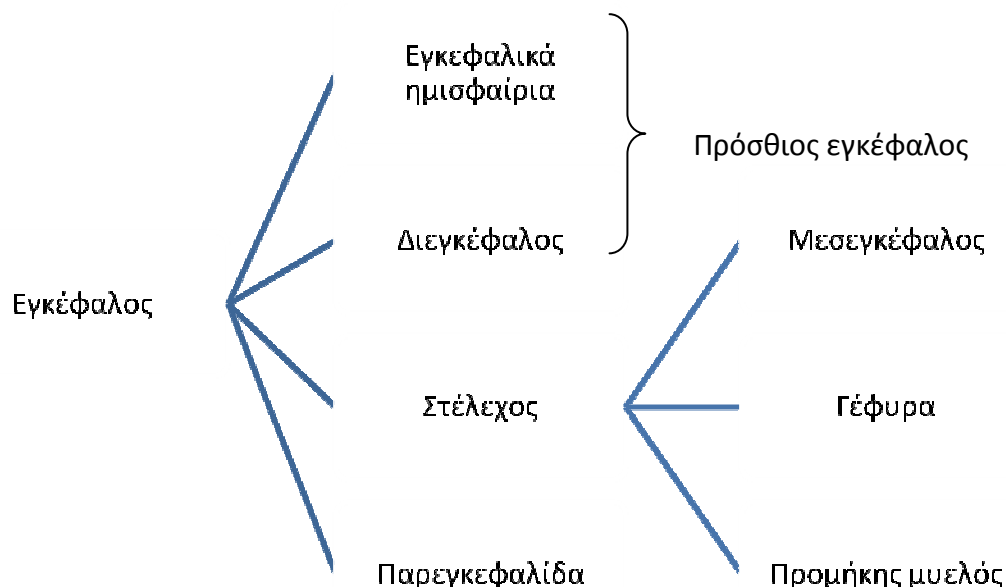
κορτικοτροπίνη (ACTH) και αγγειοπιεσίνη, επηρεάζουν τη διατήρηση μαθημένων εμπειριών («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Οι ορμόνες κορτικοτροπίνη και αγγειοπιεσίνη (βασοπρεσίνη) έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν την απόδοση επιμύων σε ποικίλες μαθησιακές δοκιμασίες. Η αγγειοπιεσίνη βελτιώνει και τη μνημονική ικανότητα ηλικιωμένων ατόμων («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001). Η αγγειοπιεσίνη (η οποία είναι γνωστή και ως αντιδιουρητική ορμόνη) παράγεται από την οπίσθια υπόφυση του εγκεφάλου ενώ η κορτικοτροπίνη (ή φλοιοτρόπος ορμόνη) από εξειδικευμένο τύπο κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Η αγγειοπιεσίνη μεταβολίζεται στον εγκέφαλο για να σχηματιστεί η ουσία AVP₄₋₉, η οποία όπως φαίνεται βοηθάει στην εστίαση της προσοχής στα σημαντικότερα περιβαλλοντικά ερεθίσματα («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001). Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται φυσιολογικά σε εντασιογόνες ή ακόμα σε ήπιου ερεθίσματος καταστάσεις, προβάλλοντας έτσι ότι οι ορμονικές συνεπαγωγές των εμπειριών μας επηρεάζουν τη μνήμη τους («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Κεφάλαιο 4ο

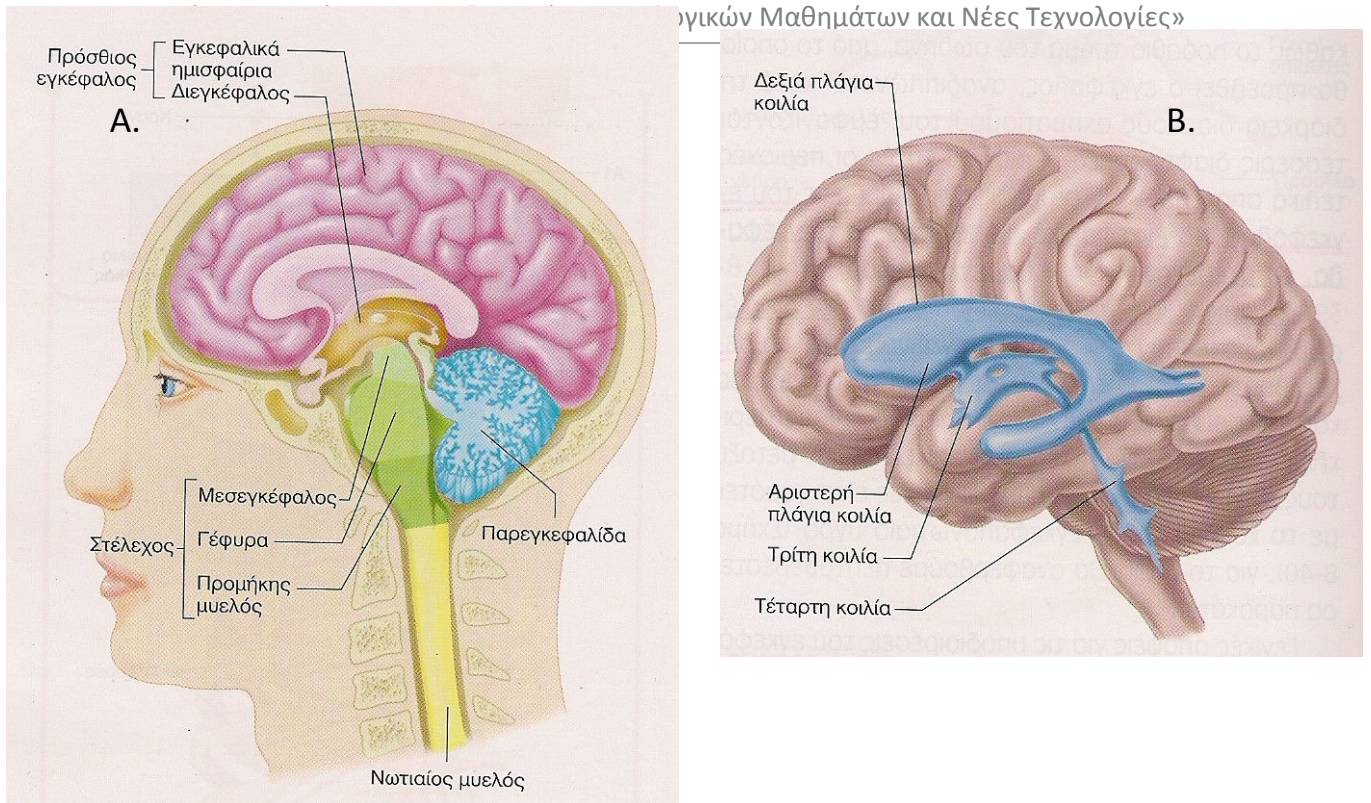
Ανατομία του νευρικού συστήματος

Το νευρικό σύστημα διακρίνεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό και το περιφερικό νευρικό σύστημα αποτελείται από τα νεύρα που εκτίνονται από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό ως του μυς, τους αδένες, τα αισθητήρια όργανα. Στον εγκέφαλο δεν υπάρχουν νεύρα με εξαίρεση το οπτικό νεύρο («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Ο εγκέφαλος υποδιαιρείται σε τέσσερα μέρη: τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το διεγκέφαλο, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Τα ημισφαίρια του εγκεφάλου μαζί με το διεγκέφαλο αποτελούν τον πρόσθιο εγκέφαλο. Το στέλεχος αποτελείται από το μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).



Ο εγκέφαλος επίσης περικλείει τέσσερις κοιλότητες, τις εγκεφαλικές κοιλίες οι οποίες επικοινωνούν μεταξύ τους και είναι γεμάτες με το κυκλοφορούν εγκεφαλονωτιαίο υγρό («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).



Εικόνα 5: Α. Νωτιαίος μυελός και υποδιαίρεσεις. Β. Οι τέσσερις αλληλοσυνδεόμενες κοιλίες του εγκεφάλου («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Στέλεχος

Όλες οι νευρικές ίνες που μεταφέρουν πληροφορίες μεταξύ νωτιαίου μυελού, πρόσθιου εγκεφάλου και παρεγκεφαλίδας περνούν από το στέλεχος. Από την κεντρική περιοχή του στελέχους διέρχεται ένας σχηματισμός που αποτελείται από χαλαρά συνδεδεμένα κυτταρικά σώματα νευρώνων μαζί με δέσμες αξόνων και ονομάζεται δικτυωτός σχηματισμός και αποτελεί ένα απολύτως απαραίτητο για τη ζωή μέρος του εγκεφάλου. Δέχεται και ολοκληρώνει εισερχόμενα σήματα από όλες τις περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και είναι υπεύθυνος για την επεξεργασία μεγάλου μέρους από τις νευρωνικές πληροφορίες. Ο δικτυωτός σχηματισμός παίζει σημαντικό ρόλο στις κινητικές λειτουργίες στον έλεγχο του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος και στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν τον ύπνο και το ξύπνιο στάδιο συνείδησης καθώς και την προσήλωση της προσοχής. Οι οδοί που άγουν πληροφορίες από το δικτυωτό σχηματισμό σε ανώτερα τμήματα του εγκεφάλου επηρεάζουν την εγρήγορση και την επικέντρωση

της προσοχής σε συγκεκριμένα γεγονότα διευκολύνοντας εκλεκτικά νευρώνες σε μερικές περιοχές του εγκεφάλου και αναστέλλοντας άλλους σε άλλες περιοχές. Οι περισσότεροι νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται από τους άξονες των νευρώνων στο δικτυωτό σχηματισμό είναι βιογενείς αμίνες («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Παρεγκεφαλίδα

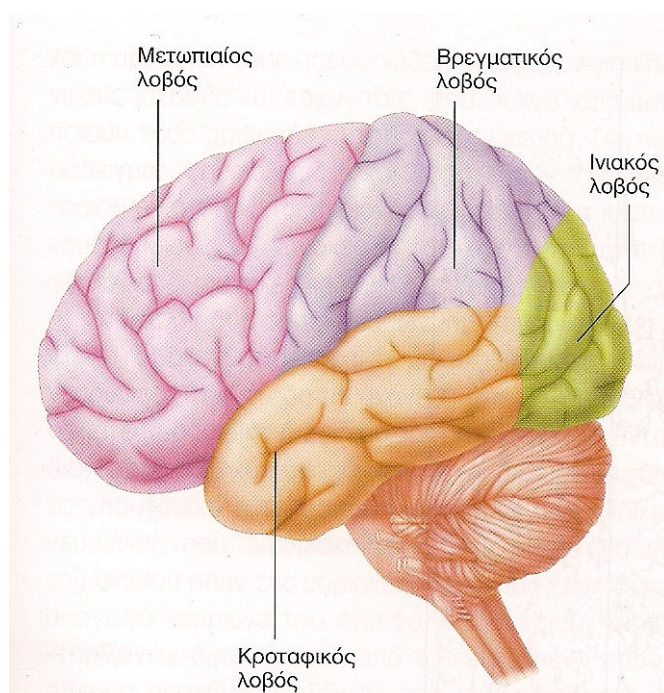
Αν και η λειτουργία της παρεγκεφαλίδας είναι σχεδόν αποκλειστικά κινητική αποτελώντας κέντρο του συντονισμού των κινήσεων και του ελέγχου της στάσης και της ισορροπίας του σώματος λαμβάνοντας πληροφορίες από τους μυς και τις αρθρώσεις, το δέρμα, τους οφθαλμούς, τα ώτα, τα σπλάχνα και από τα μέρη του εγκεφάλου που παίζουν ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, λαμβάνει επίσης μέρος σε μερικές μορφές μάθησης («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που ενισχύουν την άποψη ότι τα παρεγκεφαλιδικά κυκλώματα τροποποιούνται από τις εμπειρίες και ότι οι αλλαγές αυτές είναι σημαντικές για την κινητική μάθηση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η παρεγκεφαλίδα είναι οργανωμένη σε τρεις λειτουργικές μοίρες, κάθε μία από τις οποίες έχει χωριστές ανατομικές συνδέσεις με τον εγκέφαλο και με τον νωτιαίο μυελό: την αιθουσοπαρεγκεφαλίδα, την νωτιαιοπαρεγκεφαλίδα και την εγκέφλοπαρεγκεφαλίδα. Η αιθουσοπαρεγκεφαλίδα δέχεται τις προσαγωγές ίνες της από τους αιθουσαίους πυρήνες του προμήκους και προβάλλει άμεσα πίσω σε αυτούς από όπου και η ονομασία της. Η νωτιαιοπαρεγκεφαλίδα εκτείνεται εκ των πρόσω προς τα οπίσω μεταξύ της κεντρικής μοίρας του πρόσθιου και του οπίσθιου λοβού και περιλαμβάνει το σκώληκα και τη διάμεση μοίρα των ημισφαιρίων. Ονομάζεται έτσι γιατί κύρια πηγή των προσαγωγών ινών της είναι ο νωτιαίος μυελός. Η εγκεφαλοπαρεγκεφαλίδα τέλος, αντιστοιχεί στην έξω μοίρα του ημισφαιρίου της παρεγκεφαλίδας («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Προσαγωγοί ίνες αλλά και τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος φθάνουν στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό μέσω της παρεγκεφαλιδικής λευκής ουσίας. Απαντούν δύο τύποι προσαγωγών ινών, οι βρυώδεις ίνες και οι αναρριχητικές ίνες. Οι βρυώδεις ίνες προέρχονται από διάφορες πηγές ενώ όλες οι αναρριχητικές ίνες προέρχονται από τον ετερόπλευρο πυρήνα της κάτω ελαίας. Στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό οι βρυώδεις ίνες συνάπτονται στην κοκκιώδη στιβάδα πάνω στους δενδρίτες των κοκκοειδών κυττάρων ενώ οι αναρριχητικές ίνες συνάπτονται σε πολλές θέσεις πάνω στο σώμα και στους δενδρίτες των κυττάρων Purkinje. Η οδός των βρυωδών ινών-κοκκοειδών κυττάρων και η οδός των αναρριχητικών ινών είναι ικανές να διεγείρουν τα κύτταρα Purkinje («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).

Εγκεφαλικά ημισφαίρια

Τα ημισφαίρια του εγκεφάλου αποτελούνται από το φλοιό των ημισφαιρίων και από ένα αριθμό πυρήνων («Μαθήματα φυσιολογίας ζώων», Μπέης, 1992). Ο φλοιός κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς, τον



μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον ινιακό και τον κροταφικό και αποτελείται από ένα εξωτερικό κέλυφος φαιάς ουσίας που καλύπτει εμμύελες ίνες που αποτελούν την λευκή ουσία. Η λευκή ουσία καλύπτει τους υποφλοιϊκούς πυρήνες οι οποίοι αποτελούν συσσωρευμένα αθροίσματα νευρώνων που είναι επίσης φαιά ουσία («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001) και στους οποίους περιλαμβάνονται τα βασικά γάγγλια, ο

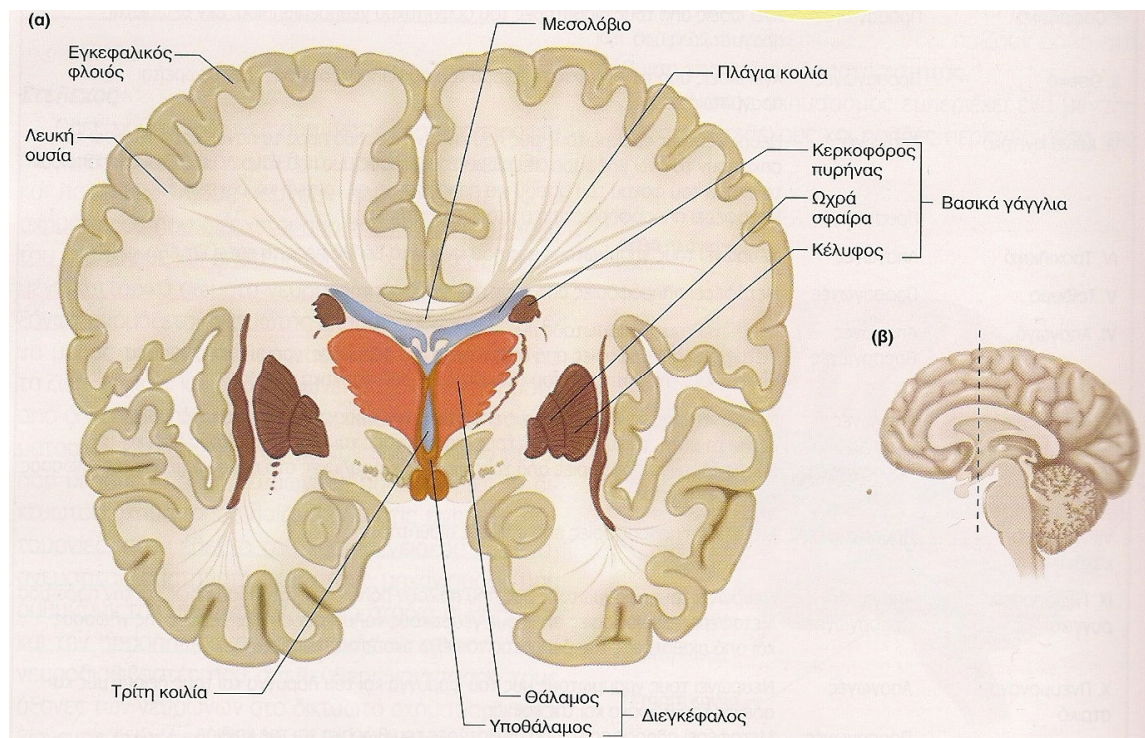
Εικόνα 6: Πλάγια όψη του εγκεφάλου. Η εξωτερική στιβάδα του πρόσθιου εγκεφάλου (φλοιός) χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς. («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001)

άλαμος και ο υποθάλαμος

«Μαθήματα φυσιολογίας ζώων»,

Μπέης, 1992). Τα βασικά γάγγλια

περιλαμβάνουν τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος (νεοραβδωτό) καθώς και την ωχρά σφαίρα (παλαιοραβδωτό). Ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος συχνά αποκαλούνται συλλογικά ραβδωτό σώμα λόγω των ραβδώσεων που σχηματίζονται από τις ίνες που περνούν μεταξύ των πυρήνων αυτών («Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).



Εικόνα 7: (α) Στεφανιαία (από πλευρά σε πλευρά) τομή του εγκεφάλου. Διακρίνεται σχηματικά το εξωτερικό κέλυφος φαιάς ουσίας που καλύπτει τις εμμύελες ίνες που αποτελούν την λευκή ουσία καθώς και τα βασικά γάγγλια. (β) Η διακεκομμένη γραμμή δείχνει την εντόπιση της στεφανιαίας τομής του σχήματος (α) («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Ο μη δηλωτικός τύπος μνήμης που περιλαμβάνει τη διαδικαστική και μη συνειρμική μνήμη και άρα δεν απαιτεί επίγνωση ή συνειδητή ανάκληση, θεωρείται ότι εξαρτάται από τα βασικά γάγγλια (Silva et al., 1997). Τα βασικά γάγγλια επίσης είναι σημαντικά στην παραγωγή των συντονισμένων κινήσεων του σώματος. Ο θάλαμος μεταδίδει και επεξεργάζεται τις αισθητικές πληροφορίες όλων των τύπων προς τον εγκέφαλο με εξαίρεση αυτές που σχετίζονται με την οσμή και περιέχει τμήμα του δικτυωτού σχηματισμού ενώ ο υποθάλαμος είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση του εσωτερικού περιβάλλοντος του σώματος και σειράς βασικών μορφών συμπεριφοράς («Μαθήματα φυσιολογίας ζώων», Μπέης, 1992) κυρίως με την

αυτοσυντήρηση όπως η πρόσληψη της τροφής και η αναπαραγωγή («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

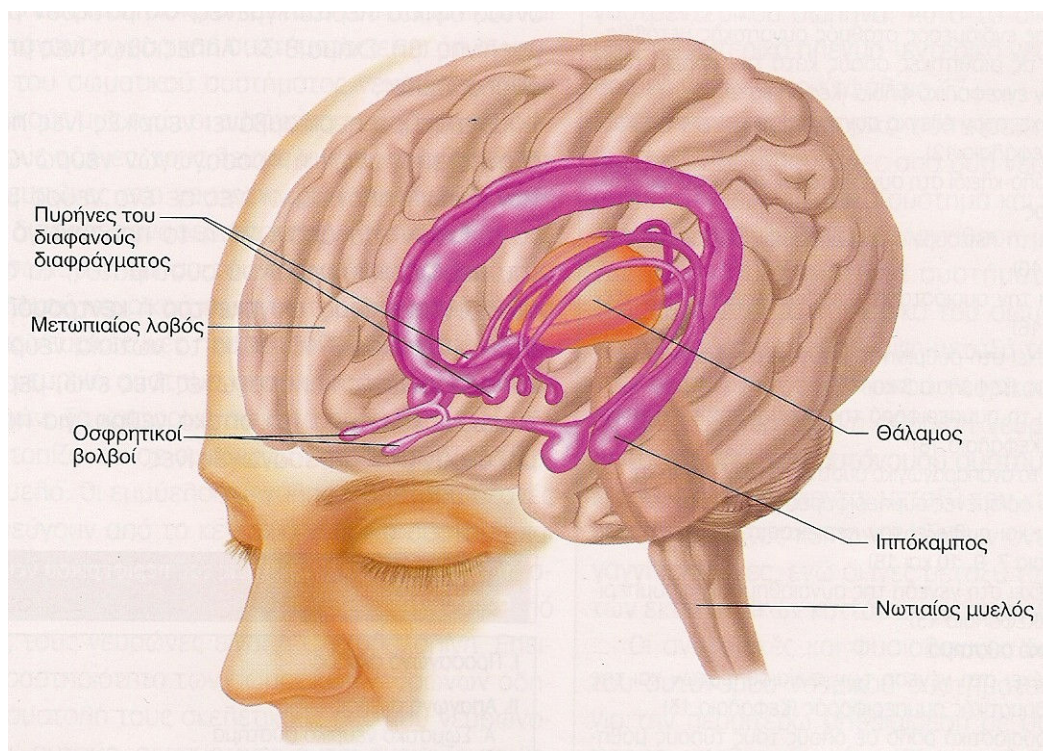
Μερικές από τις περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου που αποτελούνται από φαιά και λευκή ουσία μπορούν να συνταξινομηθούν σε ένα λειτουργικό σύστημα που ονομάζεται μεταιχμιακό σύστημα (Οι Kandel et al. το αναφέρουν ως στεφανιαίο λοβό και πιστεύουν ότι περιλαμβάνει τμήματα και του βρεγματικού λοβού). Αυτές οι εγκεφαλικές δομές περιλαμβάνουν τμήματα του φλοιού του μετωπιαίου λοβού, του κροταφικού λοβού, το θάλαμο και τον υποθάλαμο όπως επίσης και τις οδούς των ινών που τα συνδέουν μεταξύ τους. Έχουν πολλαπλές συνδέσεις μεταξύ τους αλλά και με άλλα μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος και σχετίζονται με τη μάθηση, τη συναισθηματική εμπειρία και συμπεριφορά και ένα ευρύ φάσμα σπλαγχνικών και ενδοκρινικών λειτουργιών. Μάλιστα πολλές εξερχόμενες πληροφορίες του μεταιχμιακού συστήματος συντονίζονται από τον υποθάλαμο ως συμπεριφορικές και ενδοκρινικές αποκρίσεις («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Ο στεφανιαίος συνειρμικός φλοιός αποτελείται από διάφορες υποπεριοχές οι οποίες εντοπίζονται σε διαφορετικούς λοβούς: στον κογχομετωπιαίο φλοιό, στην έλικα του προσαγωγίου και σε τμήματα του κροταφικού λοβού («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ομάδα πυρήνων που βρίσκονται στο βάθος του κροταφικού λοβού του εγκεφαλικού ημισφαιρίου οι οποίοι διασυνδέονται με τον υποθάλαμο, τον ιπποκάμπειο σχηματισμό και τον θάλαμο, αποτελούν την αμυγδαλή. Η αμυγδαλή είναι η περιοχή του εγκεφάλου η οποία έχει την πιο εξειδικευμένη σχέση με το συναίσθημα και ειδικότερα με το άγχος. Συντονίζει τις αυτόνομες και τις ενδοκρινικές αποκρίσεις σε συνδυασμό με τις συναισθηματικές καταστάσεις («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η αμυγδαλή αποτελείται από πολλούς πυρήνες οι οποίοι συνδέονται αμοιβαία με τον υποθάλαμο, τον ιπποκάμπειο σχηματισμό, τον νεοφλοιό και τον θάλαμο. Το σύμπλεγμα του βασικού και του έξω αμυγδαλικού πυρήνα δέχεται σημαντικό αριθμό αισθητικών πληροφοριών όλων των τύπων. Στη συνέχεια ο κεντρικός αμυγδαλικός πυρήνας χορηγεί δύο κύρια συστήματα απαγωγών ινών, την τελική

ταινία και τις κοιλιακές αμυγδαλόφυγες ίνες. Η τελική ταινία χορηγεί ίνες στον υποθάλαμο, στο βασικό πυρήνα της τελικής ταινίας και στον επικλινή πυρήνα ενώ οι κοιλιακές αμυγδαλοφυές ίνες καταλήγουν στο εγκεφαλικό στέλεχος, στον ραχιαίο έσω πυρήνα του θαλάμου και στον πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός περιλαμβάνει τον ιδίως ιππόκαμπο, την οδοντωτή έλικα και το υπόθεμα του ιπποκάμπου. Ο ιππόκαμπος αποτελεί εν τω βάθει δομή του κροταφικού λοβού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Σύμφωνα με την άποψη του Papez ο ιπποκάμπειος σχηματισμός επεξεργάζεται πληροφορίες από την έλικα του προσαγωγίου και τις στέλνει στο μαστίο του υποθαλάμου. Ο ιππόκαμπος το μαστίο και ο πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου φαίνεται ότι έχουν αμεσότερη σχέση με την αποταμίευση της γνωστικής μνήμης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 8: Οι δομές του μεταιχμιακού συστήματος φαίνονται χρωματισμένες μωβ σε αυτή τη μερικώς διαφανή άποψη του εγκεφάλου («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Διεγκέφαλος

Ο διεγκέφαλος αποτελεί το εσώτατο τμήμα της πρόσθιας περιοχής του εγκεφάλου. Συνδέει τα κατώτατα τμήματα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και περιέχει τον θάλαμο και τον υποθάλαμο («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Κεφάλαιο 5ο

Μνήμη, μάθηση και εγκέφαλος

Το πρόβλημα του πως ακριβώς αποθηκεύονται οι μνήμες στον εγκέφαλο παραμένει άλυτο. Κάποια όμως τμήματα αυτού του γρίφου αποκαλύπτονται σιγά-σιγά. Νέα επιστημονικά δεδομένα ανακλύπτουν γύρω από τα θέματα της μνήμης με ιλιγγιώδη ρυθμό, όμως ανακλύπτουν και δυσκολίες όταν επιχειρείται να ενταχθούν όλες αυτές οι πληροφορίες σε ένα ενιαίο πλαίσιο. Ο εγκέφαλος μάλλον επεξεργάζεται αποθηκεύει και ανασύρει πληροφορίες με διαφορετικούς τρόπους για να ικανοποιούνται διαφορετικές ανάγκες. Οι αναμνήσεις μπορεί να παγιωθούν πολύ γρήγορα μερικές φορές αμέσως μετά από μια προσπάθεια και μπορεί να κρατηθούν για μακρά περίοδο. Η πληροφορία μπορεί να ανασυρθεί από τις μνημονικές αποθήκες ύστερα από μεγάλο χρονικό διάστημα αχρησίας και η συνήθης άποψη ότι η μνήμη όπως και ο μυϊκός ιστός υπόκειται σε ατροφία με την αχρησία δεν είναι πάντοτε ακριβής. Επίσης σε αντίθεση με αυτό που ισχύει για την ενεργό μνήμη, κάποιοι τύποι μνήμης προφανώς έχουν απεριόριστη ικανότητα καθώς φαίνεται ότι η μνήμη του ανθρώπου δεν γεμίζει ποτέ τόσο πολύ έτσι ώστε να μην μπορεί να μάθει κάτι καινούργιο («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Όλοι οι τύποι μνήμης δεν εμπλέκουν ούτε τους ίδιους νευρωνικούς μηχανισμούς ούτε τις ίδιες περιοχές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι ενεργές κατά τη μάθηση και οι μνημονικές εγχαράξεις κείνται σε συγκεκριμένα νευρικά συστήματα μέσα σε όλο τον εγκέφαλο και διαφορετικά είδη μνημονικών εργασιών χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα. Ακόμα και για ένα απλό μνημονικό έργο όπως είναι η προσπάθεια ενθύμησης μιας λέξης από ένα κατάλογο που έχει δοθεί στο υποκείμενο νωρίτερα προς μελέτη, απαιτείται ενεργοποίηση με τη σειρά διαφορετικών τμημάτων του εγκεφάλου. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχουν πολλοί μικροεπεξεργαστές συνδεδεμένοι μεταξύ τους πάνω σε ένα μνημονικό σύστημα («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Ενεργός μνήμη και εγκέφαλος

Ο προμετωπιαίος φλοιός των μετωπιαίων λοβών είναι ενεργός και στα δύο συστατικά: την αποθήκευση και την εκτελεστική διαδικασία της ενεργούς μνήμης. Ωστόσο, διαφορετικές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού ενέχονται σε συγκεκριμένα είδη πληροφοριών. Έτσι μια περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού κωδικοποιεί πληροφορίες σχετικά με λεκτικό υλικό όπως για παράδειγμα η ανάθεση ονομάτων σε αντικείμενα ή γεγονότα ενώ μία άλλη περιοχή κωδικοποιεί χωρικές αναμνήσεις όπως η μεταφορά από ένα μέρος σε ένα άλλο και τέλος μία τρίτη περιοχή κωδικοποιεί την ανάμνηση γεγονότων. Επιπλέον άλλες περιοχές ασχολούνται με εκτελεστικές διαδικασίες και άλλες φλοιϊκές περιοχές, πέραν του προμετωπιαίου φλοιού εμπλέκονται στην ενεργό μνήμη («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί τον προορισμό ενός βασικού κλάδου της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού, μιας οδού που ενέχεται και στην επικεντρωμένη προσοχή. Η επικέντρωση της προσοχής αποτελεί σημαντικό τμήμα της ενεργούς μνήμης. Είναι χαρακτηριστικό ότι δεν θυμόμαστε πράγματα που δεν έχουμε προσέξει. Και οι δύο αυτοί μηχανισμοί, ενεργός μνήμη και επικέντρωση της προσοχής, αλληλεπιδρούν στο επίπεδο του προμετωπιαίου φλοιού («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η επικέντρωση της προσοχής είναι πολύ βασική για αρκετές δεξιότητες οι οποίες βασίζονται στη μνήμη. Όσο πιο πολύ διαρκεί η προσοχή κατά την ενεργό μνήμη, τόσο καλύτερος θα είναι ένας παίκτης στο σκάκι, τόσο υψηλότερη είναι η ικανότητα διαλογισμού και τόσο ευκολότερο είναι για ένα μαθητή να κατανοήσει σύνθετες προτάσεις και να βγάλει συμπέρασμα μέσα από ένα κείμενο. Στην πραγματικότητα υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ ενεργούς μνήμης και μετρούμενης ευφυΐας. Αντίθετα το μνημονικό έλλειμμα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρός διαταραχές της μνήμης, φαίνεται να προκύπτει από διαταραχή στο τμήμα της ενεργούς όπου επιτελείται η επικέντρωση της προσοχής («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η ντοπαμίνη είναι ένας από τους βασικούς νευροδιαβιβαστές που ενέχονται κατά την επικεντρωμένη προσοχή. Έτσι φάρμακα που δρουν ως ανταγωνιστές της ντοπαμίνης όπως για παράδειγμα αυτά που χορηγούνται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, εμπλέκονται στην ενεργό μνήμη. Ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί στόχο ενός χολινεργικού νευρωνικού συστήματος, που ως τμήμα του δικτυωτού ενεργοποιητικού συστήματος, προέρχεται από το στέλεχος («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Σε συνθήκες όπως το κώμα, η βαθιά αναισθησία, ο ηλεκτροσπασμικός κλονισμός, η ανεπαρκής εγκεφαλική αιματική τροφοδοσία, παρακωλύεται η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου και επηρεάζεται ταυτόχρονα και η ενεργός μνήμη. Επομένως συνάγεται η υπόθεση ότι η ενεργός μνήμη είναι μία μορφή συνεχών κλιμακωτών δυναμικών ή δυναμικών ενεργείας («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η ενεργός μνήμη διακόπτεται όταν ένα άτομο χάσει τις αισθήσεις του από χτύπημα στο κεφάλι και η πληροφορία για συμβάντα τα οποία έλαβαν χώρα για κάποιο χρονικό διάστημα πριν από το χτύπημα διαγράφεται. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται οπισθοδρομική αμνησία. Η ενεργός μνήμη επίσης είναι ευάλωτη σε εξωτερική παρεμπόδιση όπως είναι η προσπάθεια μάθησης αντιφατικής πληροφορίας. Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο ότι η μακροπρόθεσμη μνήμη δεν επηρεάζεται από την βαθιά αναισθησία, τον τραυματισμό ή την ηλεκτροσπασμοθεραπεία, καταστάσεις οι οποίες διαρρηγνύουν το φυσιολογικό μοντέλο νευρικής αγωγιμότητας του εγκεφάλου. Επομένως η ενεργός μνήμη απαιτεί ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στη μάθηση

Η παρεγκεφαλίδα παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες απλές μορφές κλασικής εξαρτημένης μάθησης κινητικών αποκρίσεων. Έχει αποδειχτεί άλλωστε και πειραματικά ότι βλάβες στην παρεγκεφαλίδα διαταράσσουν διάφορες μορφές κινητικής μάθησης. Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη του αντανακλαστικού

ανοιγοκλεισίματος του ματιού στο κουνέλι. Ένα εξαρτημένο αντανακλαστικό ανοιγοκλεισίματος των βλεφάρων είναι δυνατό να δημιουργηθεί με τη σύζευξη ενός ακουστικού ερεθίσματος με φύσημα αέρα στο μάτι. Η εξαρτημένη απόκριση εν συνεχεία είναι δυνατό να καταργηθεί με μια μικρή επακριβώς εντοπισμένη βλάβη στην παρεγκεφαλίδα. Μετά τη βλάβη το εξαρτημένο ακουστικό ερέθισμα δεν είναι πλέον ικανό να προκαλέσει ανοιγοκλείσιμο στα βλέφαρα παρόλο που το μη εξαρτημένο ερέθισμα, δηλαδή το φύσημα του αέρα, εξακολουθεί να το προκαλεί («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Είναι επίσης σημαντικό να τονιστεί ότι σε κουνέλια που δεν έχει προκληθεί βλάβη, κατά τη διάρκεια της εξαρτημένης εκμάθησης του ανοιγοκλεισίματος των βλεφάρων μέσω του ακουστικού ερεθίσματος, οι νευρώνες της ίδιας περιοχής της παρεγκεφαλίδας εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα η οποία συμβαδίζει με την ανάπτυξη της εξαρτημένης απόκρισης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η πλειοψηφία των σύγχρονων δεδομένων υποδηλώνουν ότι στην παρεγκεφαλίδα συμβαίνουν πράγματι νευρικές αλλαγές τόσο στον φλοιό της, όσο και στους εν τω βάθει πυρήνες της («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ο ρόλος της αμυγδαλής στη μνήμη και τη μάθηση

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι αισθητικές πληροφορίες για διάφορες επίκτητες συναισθηματικές καταστάσεις όπως ο φόβος και το άγχος, φθάνουν μέσω του συμπλέγματος του βασικού και του έξω αμυγδαλικού πυρήνα. Βλάβες στο σύστημα αυτό έχει βρεθεί ότι καταργούν την κλασική εξαρτημένη μάθηση εν σχέσει με τον φόβο καθώς και τις συναισθηματικές αντιδράσεις απόλαυσης, δηλαδή καταργείται η συσχέτιση του εξαρτημένου ερεθίσματος (π.χ. ήχος) με το ανεξάρτητο ερέθισμα το οποίο προκαλεί πόνο, φόβο και αντιδράσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (π.χ ηλεκτροσόκ) ή την ανταμείβουσα ιδιότητα του εξαρτημένου ερεθίσματος (π.χ γεύση της τροφής). Έτσι άλλωστε δικαιολογείται και το γεγονός ότι ζώα με βλάβες στην αμυγδαλή βάζουν συχνά στο στόμα τους μη φαγώσιμα (μη ανταμείβοντα) αντικείμενα. Επίσης οι βλάβες στην αμυγδαλή αναστέλλουν τη μνήμη για

συναισθηματικώς σημαντικά ερεθίσματα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Τέλος η αμυγδαλή είναι απαραίτητη σε έναν οργανισμό για την εξαρτημένη μάθηση ως προς το περιβάλλον στο οποίο ζει (εξαρτημένη μάθηση θέσης). Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η αμυγδαλή και κυρίως το σύμπλεγμα του βασικού και του έξω αμυγδαλικού πυρήνα παρεμβαίνει ουσιαστικά στη σύνδεση των ερεθισμάτων θέσης με την αξία ανταμοιβής («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ο ρόλος του ιππόκαμπου στη μνήμη και τη μάθηση

Ο ιππόκαμπος είναι μία δομή του εγκεφάλου η οποία θεωρείται ότι παίζει βασικό ρόλο στην επεξεργασία και προσωρινή αποθήκευση πλήθους πληροφοριών. Ιδιαίτερα έρευνες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι τα κύτταρα του ιππόκαμπου εναρμονίζουν την δραστηριότητά τους σε συγκεκριμένες περιοχές του περιβάλλοντος του ζώου και ως εκ τούτου πιστεύεται ότι ο ιππόκαμπος επεξεργάζεται χωρικές πληροφορίες θέσης (Silva et al., 1997).

Στους ανθρώπους μελέτες σε γνωστικό επίπεδο, αποκάλυψαν τουλάχιστον πέντε διαφορετικούς τύπους μνήμης που διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τη δηλωτική (έκδηλη) και τη μη δηλωτική μνήμη. Πιθανά ο πιο χαρακτηριστικός τύπος μνήμης στον άνθρωπο είναι η δηλωτική δεδομένου ότι αφορά μνήμες που μπορούν να περιγραφούν σε άλλους όπως η ανάμνηση δεδομένων και γεγονότων. Αυτός ο τύπος μνήμης εξαρτάται από δομές του έσω κροταφικού λοβού όπως είναι ο ιππόκαμπος (Silva et al., 1997). Ο ιππόκαμπος είναι σημαντικός για την αποθήκευση της έκδηλης μνήμης, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι νευρώνες του ιππόκαμπου έχουν την πλαστικότητα η οποία είναι αναγκαία για την έκδηλη μνήμη («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006). Ενήλικοι ασθενείς με βλάβη στον ιππόκαμπο δεν μπορούν να ανακαλέσουν δεδομένα και γεγονότα τα οποία έλαβαν χώρα μήνες ή χρόνια πριν από τη βλάβη. Ωστόσο οι απομακρυσμένες δηλωτικές μνήμες όπως για παράδειγμα γεγονότα της παιδικής τους ηλικίας, παραμένουν συνήθως ανέπαφα. Αυτή η βλάβη έχει ακόμα ένα αρνητικό αντίκτυπο

στους ασθενείς καθώς χωρίς ένα λειτουργικό ιππόκαμπο είναι ανίκανοι να δημιουργήσουν νέες δηλωτικές μνήμες (Silva et al., 1997).

Νευροανατομικές αναλύσεις έδειξαν ότι ο ιππόκαμπος δέχεται δεδομένα από όλες τις κύριες νεοφλοιϊκές και θαλαμικές περιοχές καθώς επίσης και από τις μεταιχμιακές δομές όπως είναι η αμυγδαλή. Αυτού του είδους η συνδεσιμότητα υποδηλώνει ότι ενσωματώνει υψηλής τάξης πληροφορίες οι οποίες έχουν επεξεργαστεί αλλού. Άλλες έρευνες προτείνουν ότι ο ιππόκαμπος λειτουργεί ως μία συγκριτική συσκευή η οποία συνεχώς αξιολογεί και αντιπαραθέτει εισερχόμενα σήματα και εργάζεται κατά βάση ως ανιχνευτής καινοτομίας (Silva et al., 1997).

Τρία φυσιολογικά φαινόμενα σχετίζονται με την επεξεργασία της μνήμης στον ιππόκαμπο: οι γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες, ο ύπνος και η νευρογένεση (Pravosudon και Smulders, 2010).

Υπάρχουν ενδοκρινείς παράγοντες οι οποίοι προωθούν την πλαστικότητα του ιππόκαμπου. Οι ορμόνες ως γνωστό επιδρούν στη λειτουργία της μνήμης. Οι γοναδικές ορμόνες (τεστοστερόνη και οιστραδιόλη) καθώς και τα γλυκοκορτικοειδή (κορτικοστερόνη και κορτιζόλη) φαίνεται να έχουν ισχυρή επίδραση στην απόδοση της μνήμης (Pravosudon και Smulders, 2010). Η δράση αυτή εξασκείται κυρίως μέσω των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, που διακρίνονται σε τύπου I (MR) και τύπου II (GR). Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκφραση και η λειτουργικότητα των γλυκοκορτικοειδών στον εγκέφαλο και των υποδοχέων τους αλλάζει μετά από έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα, με τρόπο που εξαρτάται από το είδος του στρες, την εγκεφαλική περιοχή και το φύλο του πειραματόζωου. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών και των υποδοχέων τους στον ιππόκαμπο μετά από σύντομες και χρόνιες στρεσογόνες καταστάσεις συσχετίζονται πιθανώς με τη μάθηση και τη μνήμη και μάλιστα με διαφυλικό τρόπο (Κρεμμύδα, 2008).

Επίσης η νευρογένεση σε έναν ώριμο ιππόκαμπο είναι ένα ακόμα φαινόμενο το οποίο έχει συνδεθεί με τη μνήμη και το οποίο απασχολεί πολύ τελευταία την επιστημονική κοινότητα. Η νευρογένεση αποτελεί την παραγωγή και επιβίωση ενός

νευρώνα και η εξάσκηση της μνήμης έχει προταθεί ότι προωθεί το ποσοστό της νευρογένεσης στους ενήλικες. Ιδιαίτερα η μνήμη αλλά και/ή μάθηση επηρεάζουν τα ποσοστά της υποκαμπικής νευρογένεσης αλλά είναι δύσκολο να αποδειχθεί καθώς άλλοι παράγοντες όπως η πολυπλοκότητα του περιβάλλοντος ακόμα και η σωματική άσκηση επίσης επιδρούν άμεσα στο ποσοστό της νευρογένεσης (Pravosudon και Smulders, 2010).

Είναι τέλος γνωστό ότι ο ύπνος είναι ένα φαινόμενο το οποίο έχει ιδιαίτερη επιρροή στην ενοποίηση της μνήμης (Pravosudon και Smulders, 2010). Η στέρηση του ύπνου έχει παρατηρηθεί ότι βλάπτει την ενοποίηση της μνήμης. Σύμφωνα με τους Plihal και άλλους, η στέρηση του ύπνου φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών στον ορό του αίματος τα οποία, όπως ήδη ειπώθηκε άλλωστε, επηρεάζουν την νόηση των ζώων και των ανθρώπων. Πλήθος ερευνητών αναφέρουν ότι σε τρωκτικά, σε πρωτεύοντα ακόμα και σε πτηνά, παρατηρείται επανεργοποίηση των ενεργών νευρώνων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επίσης σε μερικές εργασίες σε τρωκτικά αναφέρεται μία μικρή αλλά σημαντική συσχέτιση μεταξύ γεγονότων που λαμβάνουν μέρος στον υπόκαμπο όταν παρατηρείται επανεργοποίηση (Marcos και Benington 2006).

Ο ύπνος και η στέρηση του ύπνου επίσης αναφέρεται ότι επηρεάζουν τη σύνθεση των mRNAs και των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην πλαστικότητα των συνάψεων (Marcos και Benington 2006). Είναι άλλωστε γνωστό ότι η συναπτική πλαστικότητα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού (Bannerman και Sprengel, 2010).

Η στέρηση επίσης του ύπνου φαίνεται ότι μειώνει την νευρογένεση στον υπόκαμπο και την συγκέντρωση διαφόρων πρωτεϊνών οι οποίες εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση των συνάψεων. Σε μερικές περιπτώσεις αυτές οι προκαλούμενες αλλαγές από την έλλειψη ύπνου, σχετίζονται με ελλείμματα στην υποκαμπική μακροχρόνια ενδυνάμωση και στη μάθηση σε τρωκτικά. Συνοψίζοντας, τα ευρήματα προτείνουν ότι ο ύπνος και η έλλειψη του, τροποποιούν τη συναπτική πλαστικότητα και την έκφραση των μορίων που σχετίζονται με αυτή (Marcos και Benington 2006).

Κυτταρικοί μηχανισμοί μάθησης και μνήμης

Έρευνες στην *Aplysia* δείχνουν ότι η μάθηση προκαλεί δομικές και λειτουργικές αλλαγές σε συγκεκριμένα νευρικά κύτταρα. Στα θηλαστικά, και ιδίως στον άνθρωπο, στον οποίο κάθε λειτουργικό στοιχείο αντιπροσωπεύεται από εκατοντάδες χιλιάδες νευρικά κύτταρα, η μάθηση είναι πιθανόν να οδηγεί σε μεταβολές πολλών νευρικών κυττάρων και, επομένως, είναι πιθανό να αντικατοπτρίζεται σε μεταβολές του σχεδίου διασυνδέσεων των διαφόρων αισθητικών και κινητικών συστημάτων που παρεμβαίνουν σε ένα συγκεκριμένο έργο μάθησης. Φαίνεται ότι, πράγματι, αυτό συμβαίνει («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Το μεγαλύτερο μέρος της προόδου στην κυτταρική μελέτη των άδηλων μορφών μάθησης και μνήμης οφείλεται στην εξέταση στοιχειωδών τροποποιήσεων της συμπεριφοράς όπως είναι ο εθισμός, η ευαισθητοποίηση και η κλασική εξαρτημένη μάθηση. Οι στοιχειώδεις αυτές τροποποιήσεις έχουν μελετηθεί στο νευρικό σύστημα τόσο σε ασπόνδυλα όσο και σε σπονδυλωτά. Οι περισσότερες από αυτές τις τροποποιήσεις προϋποθέτουν αλλαγές στην αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων συναπτικών συνδέσμων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Σύμφωνα με ένα ερμηνευτικό πρότυπο της μνημονικής παγιοποίησης το οποίο ονομάζεται μακρόχρονη ενδυνάμωση (LTP), κάποιες συγκεκριμένες συνάψεις υπόκεινται σε βελτίωση της αποτελεσματικότητάς τους όταν χρησιμοποιούνται έντονα. Η βελτίωση αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένη εκपुरσοκρότηση των μετασυναπτικών κυττάρων και μπορεί να διαρκέσει για κάποια λεπτά, ώρες ή ακόμη και βδομάδες. Αν και η LTP συμβαίνει σε πολλές διεγερτικές συνάψεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, ωστόσο παρατηρείται κυρίως στον υπόκαμπο, του οποίου η λειτουργία, όπως ήδη ειπώθηκε, είναι σημαντική για κάποιους τύπους μάθησης. Μια ανάλογη διαδικασία, η μακρόχρονη καταστολή (LTD), μειώνει την αποτελεσματικότητα των νευρικών συναπτικών επαφών («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Η μακρόχρονη ενδυνάμωση προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα των γλουταμινικών υποδοχέων στα μετασυναπτικά κύτταρα με το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου και την συνεπακόλουθη αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου. Το ασβέστιο, εν συνεχεία, αυξάνει την ενζυματική παραγωγή μιας ουσίας μέσα στο μετασυναπτικό κύτταρο, πιθανά του μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο ως αέριο, οπισθοδιαχέεται στη σύναψη και βελτιώνει την αποτελεσματικότητά της («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Στο νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών υπάρχουν τουλάχιστον τρεις κατηγορίες υποδοχέων γλουταμινικού οξέος κάθε μία από τις οποίες περιλαμβάνει επιμέρους υποκατηγορίες. Ένα από τα κύρια είδη είναι γνωστό ως NMDA υποδοχέας, επειδή το συνθετικό παράγωγο NMDA (N- μέθυλο- D- ασπαργινικό οξύ ή N- μέθυλο- D- ασπαρτικό οξύ) μπορεί να διεγείρει το συγκεκριμένο είδος υποδοχέα. Αλλά όχι τα υπόλοιπα. Οι NMDA υποδοχείς παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην LTP («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Άλλα μοντέλα μνημονικής κωδικοποίησης αφορούν σε ανάδρομα συστήματα δεύτερων μηνυματοφόρων μορίων των μετασυναπτικών κυττάρων που διατηρούν τη δραστηριότητα στα κύτταρα αυτά πολύ μετά τη διακοπή της δραστηριότητας στους υποδοχείς της μεμβράνης («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Μέσω ενός καταρράκτη δεύτερων μηνυματοφόρων μορίων μπορούν να ενεργοποιηθούν και γονίδια του κυττάρου. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η κωδικοποίηση της μνήμης αφορά σε διεργασίες που αλλάζουν τη γονιδιακή έκφραση και έχουν ως αποτέλεσμα τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001). Η πρωτεϊνοσύνθεση είναι σημαντική τόσο για την μάθηση που παρατηρείται σε ασπόνδυλα όσο και για την LTP, που παρατηρείται στα σπονδυλόζωα, καθώς και οι δύο «μηχανισμοί» παρεμποδίζονται από ουσίες που σταματούν την πρωτεϊνοσύνθεση. Οι πρωτεΐνες αποτελούν ένα σημαντικό και λειτουργικό στοιχείο των οργανισμών. Για να προκληθεί η ανάπτυξη ενός νευράξονα ή ενός δενδρίτη, για να αυξηθεί ή να μειωθεί ενός νευροδιαβιβαστή ή

για να τροποποιηθεί κάποιος υποδοχέας, απαιτείται η σύνθεση κάποιων πρωτεϊνών («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Μια άλλη τάξη μνημονικών μοντέλων βασίζεται στη θεώρηση ότι οι μνημονικές εγχαράξεις κωδικοποιούνται μέσω δομικών αλλαγών των συνάψεων όπως για παράδειγμα με την αύξηση ενός αριθμού υποδοχέων της μετασυναπτικής μεμβράνης. Αυτή η ικανότητα του νευρικού ιστού να μεταβάλλεται παράλληλα με τη δραστηριότητά του είναι γνωστή ως πλαστικότητα («Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Οι μελέτες της συναπτικής πλαστικότητας και εκείνες για το σχηματισμό συνάψεων, ενισχύουν την άποψη ότι υπάρχουν τρία αλληλοεπικαλυπτόμενα στάδια στην πορεία της ανάπτυξης συνάψεων και της περαιτέρω διατήρησής τους. Το πρώτο στάδιο, ο σχηματισμός συνάψεων, παρατηρείται κυρίως στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης και βρίσκεται υπό τον έλεγχο γενετικών και αναπτυξιακών διεργασιών, συνήθως κυτταρικών αλληλεπιδράσεων. Το δεύτερο στάδιο, η εκλέπτυνση των νεοσχηματιζόμενων συνάψεων, παρατηρείται κατά τη διάρκεια κρίσιμων πρώιμων περιόδων της ανάπτυξης και απαιτεί ένα κατάλληλο σχέδιο δραστηριότητας των νευρώνων, το οποίο συνήθως εξασφαλίζεται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Το τρίτο στάδιο, η ρύθμιση τόσο της παροδικής όσο και της μακρόχρονης αποτελεσματικότητας των συνάψεων παρατηρείται καθημερινά σε όλη τη μετέπειτα ζωή και καθορίζεται επίσης από την πείρα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι μεταβολές στη συναπτική αποτελεσματικότητα οι οποίες συναντώνται σε μελέτες τόσο άδηλης όσο και έκδηλης μορφής μάθησης, προάγουν εκπληκτικές δυνατότητες ανταγωνισμού σε μία νευροβιολογική προσέγγιση της μάθησης. Οι συναπτικές αλλαγές είναι δυνατόν να είναι συνειρμικές χωρίς να εξαρτώνται από σύνθετα στοιχεία του νευρωνικού δικτύου. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η συνειρμική δραστηριότητα η οποία συμβάλλει στην άδηλη και στην έκδηλη μάθηση αντιπροσωπεύει μία βασική κυτταρική διεργασία. Στην ενίσχυση της προσυναπτικής διευκόλυνσης που εξαρτάται από τη δραστηριότητα και στη συνειρμική LTP οι πλαστικές ιδιότητες των κυττάρων φαίνεται ότι προέρχονται από τις ιδιότητες

συγκεκριμένων πρωτεϊνών, όπως είναι η αδενυλική κυκλάση και ο υποδοχέας NMDA, οι οποίες είναι ικανές να αποκριθούν σε δύο ανεξάρτητα σήματα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η διαπίστωση ότι οι συνειρμικές μορφές της συναπτικής πλαστικότητας, στον ιππόκαμπο έχουν σχέση, σε ορισμένες περιπτώσεις, με τις μη συνειρμικές μορφές συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης ενός μοριακού αλφαβήτου για τη συναπτική πλαστικότητα. Απλούστερες μορφές πλαστικότητας ίσως να αντιπροσωπεύουν στοιχεία πιο σύνθετων μορφών. Φυσικά, οι στοιχειώδεις αυτοί κυτταρικοί μηχανισμοί συμμετέχουν σε νευρωνικά κυκλώματα με σημαντική πρόσθετη υπολογιστική δύναμη, η οποία είναι ικανή να προσθέσει σημαντική πολυπλοκότητα στους στοιχειώδεις αυτούς μηχανισμούς. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις για μία ύστερη φάση της LTP, η οποία μοιάζει με τη μακρόχρονη μνήμη ως προς το ότι απαιτεί γονιδιακή έκφραση και σύνθεση νέων πρωτεϊνών. Τόσο στην περιοχή CA1 όσο και στην περιοχή CA3 του ιππόκαμπου, η ύστερη αυτή φάση απαιτεί γονίδια επαγόμενα από την cAMP, όπως ακριβώς η σχετιζόμενη με τη μακρόχρονη μνήμη πλαστικότητα για την άδηλη μάθηση στην *Aplysia* και στην *Drosophila*. Επομένως, μολονότι η άδηλη και η έκδηλη μορφή μάθησης χρησιμοποιούν διαφορετικούς μηχανισμούς για την αποθήκευση της βραχύχρονης μνήμης, και οι δύο μορφές μάθησης φαίνεται ότι έχουν από κοινού έναν περιορισμένο αριθμό μηχανισμών για την αποθήκευση της μακρόχρονης μνήμης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Μία ενδιαφέρουσα πιθανότητα είναι ότι οι εξαρτώμενοι από τη δραστηριότητα κυτταρικοί μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται στη συνειρμική μάθηση μπορεί να είναι όμοιοι με τους εξαρτώμενους από τη δραστηριότητα μηχανισμούς οι οποίοι παρεμβαίνουν κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων της ανάπτυξης. Μία από τις συνέπειες της άποψης αυτής είναι ότι οι δυνατότητες για κάθε συμπεριφορά σε ένα άτομο δημιουργούνται από γενετικούς και αναπτυξιακούς μηχανισμούς που δρουν στον εγκέφαλο. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η μάθηση εμφανίζουν συγκεκριμένες ικανότητες, τροποποιώντας την αποτελεσματικότητα (και τις ανατομικές συνδέσεις) προϋπαρχουσών οδών. Συνέπεια του επιχειρήματος αυτού είναι ότι όλα όσα συμβαίνουν στον εγκέφαλο – από τις πιο ενδόμυχες σκέψεις

μέχρι τις εντολές για κινητικές ενέργειες – είναι βιολογικές διεργασίες («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

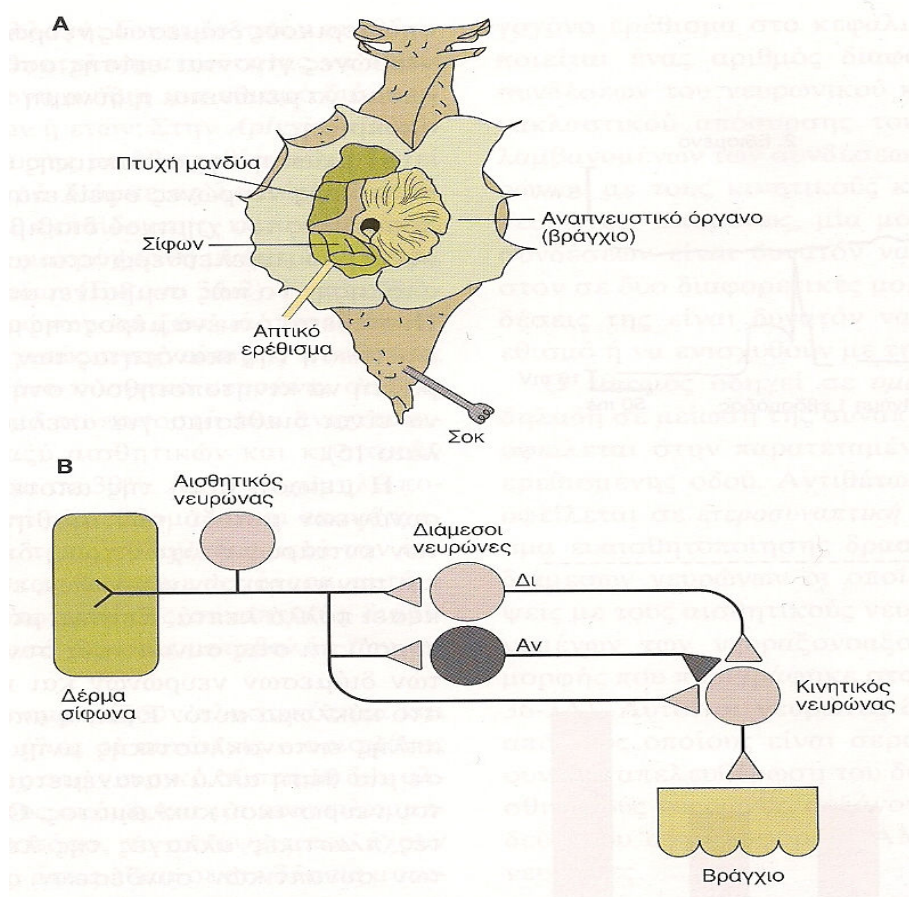
Κυτταρικοί μηχανισμοί και εθισμός

Ο εθισμός αποτελεί την απλούστερη μορφή άδηλης μάθησης και όπως προαναφέρθηκε είναι η επίκτητη καταστολή μίας απόκρισης σε ένα επαναλαμβανόμενο ερέθισμα το οποίο δεν συνοδεύεται από ανταμοιβή ή από βλάβη («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ένας από τους πρώτους μελετητές, ο Sherrington, υποστήριξε ότι ο εθισμός οφείλεται σε λειτουργική μείωση της συναπτικής αποτελεσματικότητας των οδών προς τους κινητικούς νευρώνες οι οποίες έχουν δραστηριοποιηθεί επανειλημμένα. Το θέμα αυτό μελετήθηκε αργότερα περαιτέρω σε κυτταρικό επίπεδο από τους Spencer και Thompson οι οποίοι πραγματοποίησαν ενδοκυτταρικές καταγραφές από κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού σε γάτες. Διαπίστωσαν ότι ο εθισμός δεν επηρεάζει την αρχική σύναψη στον νωτιαίο μυελό μεταξύ των αισθητικών νευρώνων οι οποίοι νευρώνουν το δέρμα και των κύτταρων στόχων τους, αλλά ότι μάλλον προκαλεί μείωση της δύναμης της συναπτικής σύνδεσης μεταξύ των διαμέσων και των κινητικών νευρώνων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η μελέτη του εθισμού έχει γίνει και σε απλούστερα νευρικά συστήματα όπως σε αυτό του θαλάσσιου γαστερόποδου *Aplysia californica* το οποίο περιέχει μόνο 20.000 περίπου νευρικά κύτταρα. Η *Aplysia* εκδηλώνει μία σειρά από αμυντικά αντανακλαστικά απόσυρσης της ουράς, του βραγχίου και του σίφωνα τα οποία με επανειλημμένα ερεθίσματα εμφανίζουν εθισμό. Αποκρινόμενοι σε ένα νέο ερέθισμα στον σίφωνα οι αισθητικοί νευρώνες που χορηγούν ίνες στον σίφωνα δημιουργούν διεγερτικά συναπτικά δυναμικά στους διαμέσους και στους κινητικούς νευρώνες. Τα συναπτικά αυτά δυναμικά αθροίζονται χρονικά και χωρικά και προκαλούν την έντονη εκφόρτιση των κινητικών νευρώνων με αποτέλεσμα την εκδήλωση ενός ισχυρού αντανακλαστικού απόσυρσης. Εάν το ερέθισμα εφαρμόζεται επανειλημμένα, τα συναπτικά δυναμικά που παράγονται από τους

αισθητικούς νευρώνες στους διάμεσους και στους κινητικούς γίνονται προοδευτικά ασθενέστερα. Τα συναπτικά δυναμικά τα οποία παράγονται από μερικούς διάμεσους νευρώνες στους κινητικούς, γίνονται επίσης ασθενέστερα με αποτέλεσμα να μειώνεται η δύναμη της αντανακλαστικής απόκρισης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 9: Α. Ραχιαία όψη του θαλάσσιου σαλιγκαριού *Aplysia* στην οποία φαίνονται το αναπνευστικό όργανο, το βράγχιο, και ο καλυπτήριος υμένας ο οποίος απολήγει σε έναν σαρκώδη σωλήνα που ονομάζεται σίφων. Β. Απλοποιημένο κύκλωμα που εμφανίζει τα βασικά στοιχεία τα οποία συμμετέχουν στο αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου καθώς και θέσεις οι οποίες συμβάλουν στον εθισμό («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η μείωση της συναπτικής διαβίβασης στους αισθητικούς νευρώνες οφείλεται στην ελάττωση της ποσότητας του χημικού διαβιβαστή γλουταμινικό οξύ, που απελευθερώνεται από την προσυναπτική απόληξη. Το πως συμβαίνει αυτό δεν είναι γνωστό, ωστόσο πιστεύεται ότι ένα μέρος της μείωσης οφείλεται σε ελάττωση της ικανότητας των κυστιδίων του διαβιβαστή να κινητοποιηθούν στην ενεργό ζώνη με αποτέλεσμα να μην είναι διαθέσιμα για απελευθέρωση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η μείωση αυτή της αποτελεσματικότητας των συνάψεων μεταξύ των αισθητικών νευρώνων, των διάμεσων και των κινητικών είναι δυνατό να διαρκέσει πολλά λεπτά. Επίσης μόνιμες αλλαγές παρατηρούνται στις συναπτικές συνδέσεις μεταξύ αρκετών διάμεσων νευρώνων και κινητικών νευρώνων. Έτσι η αποθήκευση ακόμη και απλής ανακλαστικής μνήμης δεν περιορίζεται σε μια θέση αλλά κατανέμεται σε διάφορες θέσεις του νευρικού κυκλώματος. Οι κατανεμημένες αυτές πλαστικές αλλαγές της λειτουργικής δύναμης των συναπτικών συνδέσεων αντιπροσωπεύουν τη διεργασία της βραχύχρονης μνήμης για τον εθισμό («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η συναπτική καταστολή των συνδέσεων που πραγματοποιούν οι αισθητικοί ή/και οι διάμεσοι νευρώνες φαίνεται ότι είναι ένας αρκετά κοινός μηχανισμός εθισμού. Σε παρόμοια κατανεμημένες πλαστικές αλλαγές οφείλεται ο εθισμός των αποκρίσεων φυγής στην καραβίδα και στην κατσαρίδα καθώς και των αντανάκλαστικών αιφνιδιασμού στα σπονδυλόζωα. Σε κυτταρικές μελέτες για κάθε μία από τις περιπτώσεις αυτές, βρέθηκε ότι η αποθήκευση της μνήμης για τις άδηλες μορφές μάθησης δεν εξαρτάται από εξειδικευμένους «μνημονικούς νευρώνες» με αποκλειστική λειτουργία την αποθήκευση μνήμης αλλά ότι η αποθήκευση της μνήμης μάλλον οφείλεται σε αλλαγές στους νευρώνες οι οποίοι είναι λειτουργικά στοιχεία της φυσιολογικής αντανάκλαστικής οδού. Επομένως είναι πολύ πιθανό και στον ανθρώπινο εγκέφαλο η μνήμη να αποθηκεύεται σε νευρικά κύτταρα τα οποία έχουν λειτουργία διαφορετική από την αποθήκευση πληροφοριών («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Στην *Aplysia* μία μόνο περίοδος εκπαίδευσης με 10 ερεθίσματα οδηγεί σε βραχύχρονο εθισμό διάρκειας λεπτών. Τέσσερις τέτοιες περίοδοι εκπαίδευσης κατανεμημένες χρονικά οδηγούν τελικά σε μακρόχρονη μνήμη διάρκειας έως και τριών εβδομάδων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ενώ το 90% των αισθητικών νευρώνων σε ζώα μάρτυρες πραγματοποιούν φυσιολογικά ανιχνεύσιμες συνδέσεις με ένα αναγνωρισμένο κινητικό νευρώνα σε ζώα με μακρόχρονο εθισμό, το ποσοστό των ανιχνεύσιμων συνδέσεων μεταξύ αισθητικών και κινητικών νευρώνων ελαττώνεται σε 30%. Αυτό το χαμηλό ποσοστό

διατηρείται επί μία βδομάδα και επανέρχεται στο φυσιολογικό ύστερα από τρεις εβδομάδες από την εκπαίδευση του εθισμού. Αυτή η μακρόχρονη αδρανοποίηση της συναπτικής διαβίβασης συνοδεύεται από δομικές μεταβολές των αισθητικών κυττάρων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Στην *Aplysia* δεν εμφανίζουν πλαστικότητα και προσαρμοστικότητα όλες οι συνάψεις. Ορισμένες συναπτικές συνδέσεις στο νευρικό σύστημα δεν αλλάζουν τη δύναμή τους ακόμη και μετά από επανειλημμένη ενεργοποίηση. Ωστόσο σε συνάψεις που έχουν σχέση με τη μάθηση όπως είναι οι συνδέσεις μεταξύ των αισθητικών και των κινητικών νευρώνων καθώς και μερικές από τις συνδέσεις των διάμεσων νευρώνων στο αντανεκλαστικό απόσυρσης, μια μικρή σχετικά εκπαίδευση μπορεί να προκαλέσει μεγάλες και παρατεταμένες αλλαγές της συναπτικής δύναμης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Κυτταρικοί μηχανισμοί και ευαισθητοποίηση

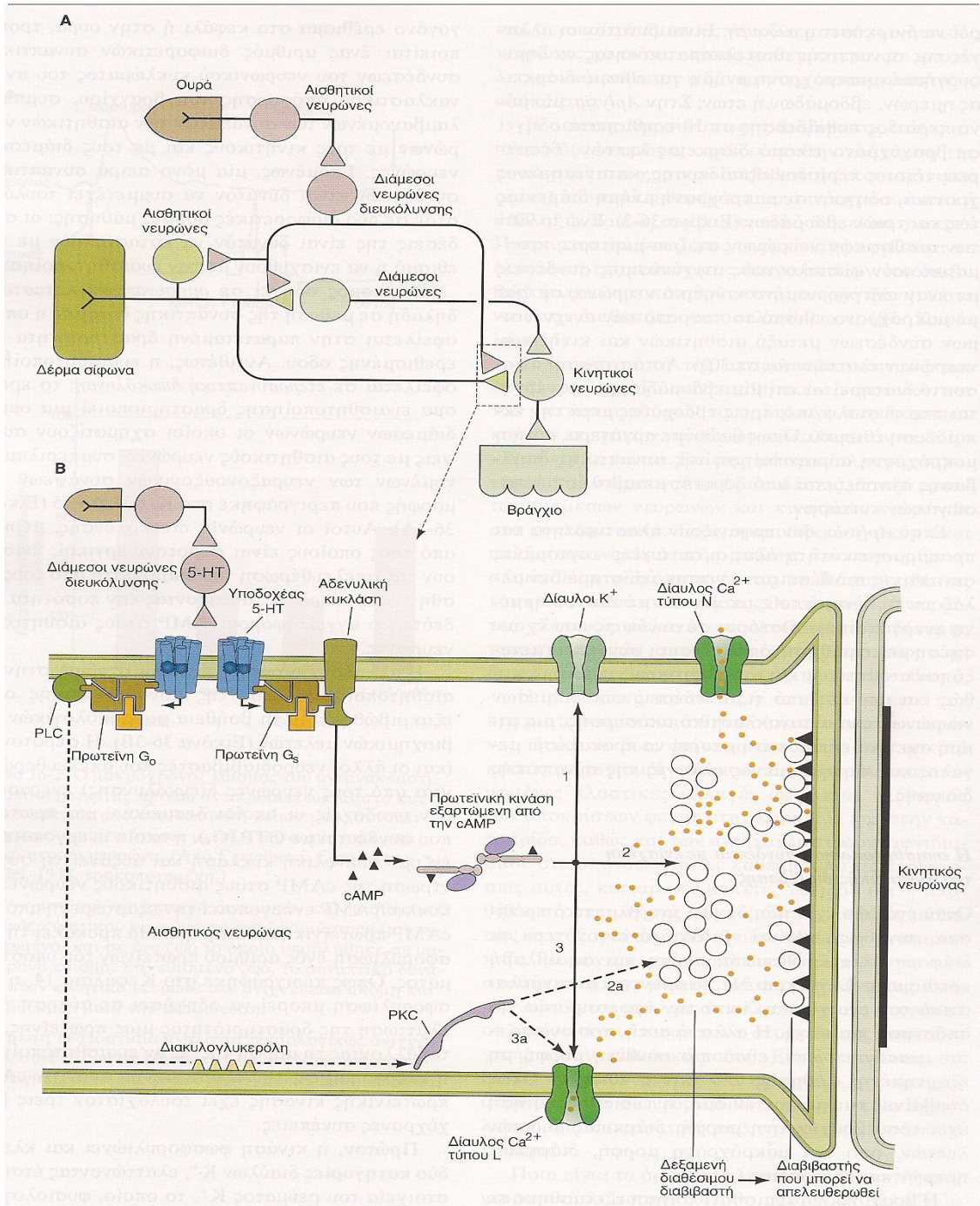
Η ευαισθητοποίηση αποτελεί πιο σύνθετη μορφή μη εξαρτημένης μάθησης από ότι ο εθισμός και όπως έχει αναφερθεί, αποτελεί την έντονη αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα, ακόμα και αβλαβή, ύστερα από την επίδραση βλαπτικού ερεθίσματος («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η βραχύχρονη ευαισθητοποίηση μελετήθηκε σε κυτταρικό επίπεδο στην *Aplysia* και παρατηρήθηκε ότι ύστερα από ένα αλγογόνο ερέθισμα τροποποιείται ένας αριθμός διαφορετικών συναπτικών συνδέσεων του νευρωνικού κυκλώματος του αντανεκλαστικού απόσυρσης του βραγχίου, συμπεριλαμβανομένων των συνδέσεων των αισθητικών νευρώνων με τους κινητικούς και με τους διάμεσους νευρώνες. Επομένως μία μόνο σειρά συναπτικών συνδέσεων είναι δυνατόν να συμμετέχει τουλάχιστον σε δύο διαφορετικές μορφές μάθησης και πιο συγκεκριμένα, στην προκειμένη περίπτωση οι συνδέσεις είναι δυνατόν να κατασταλούν με τον εθισμό ή να ενισχυθούν με την ευαισθητοποίηση. Ο εθισμός οδηγεί σε ομοσυναπτική καταστολή, δηλαδή σε μείωση της συναπτικής δύναμης η οποία οφείλεται στην παρατεταμένη δραστηριότητα της ερεθισμένης οδού. Αντιθέτως, η ευαισθητοποίηση οφείλεται σε ετεροσυναπτική διευκόλυνση: το

ερέθισμα ευαισθητοποίησης δραστηριοποιεί μια ομάδα διαμέσων νευρώνων οι οποίοι σχηματίζουν συνάψεις με τους αισθητικούς νευρώνες. Αυτοί οι νευρώνες διευκόλυνσης, μερικοί από τους οποίους είναι σεροτονινεργικοί, ενισχύουν την απελευθέρωση του διαβιβαστή από τους αισθητικούς νευρώνες, αυξάνοντας την ποσότητα του δευτέρου αγγελιοφόρου cAMP στους αισθητικούς νευρώνες («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η αλληλουχία των βιοχημικών σταδίων στην ευαισθητοποίηση αυτής της μονοσυναπτικής οδού εξακριβώθηκε με τη βοήθεια φαρμακολογικών και βιοχημικών μελετών. Η σερετονίνη (και οι άλλοι νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται από τους νευρώνες διευκόλυνσης) ενεργοποιούν υποδοχείς οι οποίοι δεσμεύουν μια πρωτεΐνη που συνδέεται με GTP (Gs), η οποία ενεργοποιεί το ένζυμο αδενυλική κυκλάση και αυξάνει τη συγκέντρωση της cAMP στους αισθητικούς νευρώνες. Το κυκλικό AMP ενεργοποιεί την εξαρτώμενη από την cAMP πρωτεϊνική κινάση, η οποία προκαλεί τη φωσφορυλίωση ενός αριθμού πρωτεϊνών του υποστρώματος. Γενικά η φωσφορυλίωση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ή σε ελάττωση της δραστηριότητας μιας πρωτεΐνης, μεταβάλλοντας τη μορφή της. Στην ευαισθητοποίηση, η ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από τον από την cAMP πρωτεϊνικής κινάσης έχει τουλάχιστον τρεις βραχύχρονες συνέπειες («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Έτσι, η κινάση φωσφορυλίώνει και κλείνει δυο κατηγορίες διαύλων K^+ , ελαττώνοντας έτσι δύο στοιχεία του ρεύματος K^+ , το οποίο, φυσιολογικά, αναπολώνει το δυναμικό ενέργειας. Η ελάττωση αυτών των ρευμάτων K^+ παρατείνει το δυναμικό ενέργειας και επιτρέπει την ενεργοποίηση των διαύλων Ca^{2+} τύπου N (δίαυλοι Ca^{2+} που χαρακτηρίζονται, φυσιολογικά, από ταχύ ρυθμό απενεργοποίησης και που η εισροή Ca^{2+} διά μέσου αυτών, σε πολλά κύτταρα, συμβάλλει άμεσα στην απελευθέρωση του διαβιβαστή) για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Περισσότερα Ca^{2+} είναι ικανά να εισέλθουν στις απολήξεις, ενισχύοντας έτσι περαιτέρω την απελευθέρωση του διαβιβαστή («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 10: Η βραχύχρονη ευαισθητοποίηση του αντανakλαστικού απόσυρσης του βραγχίου στην *Aplysia* επιτυγχάνεται μέσω προσυναπτικής διευκόλυνσης. **A.** Η ευαισθητοποίηση του βραγχίου προκαλείται από την εφαρμογή ενός αλγογόνου ερεθίσματος σε μια άλλη θέση π.χ. ουρά. Ερεθίσματα στην ουρά ενεργοποιούν αισθητικούς νευρώνες οι οποίοι διεγείρουν ενδιάμεσους νευρώνες διευκόλυνσης. Οι τελευταίοι σχηματίζουν συνάψεις στις απολήξεις των αισθητικών νευρώνων οι οποίοι νευρώνουν το δέρμα του σίφωνος. Εκεί ενισχύουν την απελευθέρωση του διαβιβαστή από τους αισθητικούς νευρώνες μέσω προσυναπτικής διευκόλυνσης. **B.** Η προσυναπτική διευκόλυνση στον αισθητικό νευρώνα πραγματοποιείται μέσω της δράσης της σεροτονίνης (5-HT) και άλλων διαβιβαστών. Η σεροτονίνη τελικά προκαλεί φωσφορυλίωση διαύλων ιόντων καλίου ελαττώνοντας το ρεύμα ιόντων καλίου (οδός 1). Προκαλεί επίσης αύξηση του διαθέσιμου διαβιβαστή κινητοποιώντας κυστίδια από μία δεξαμενή διαβιβαστή σε μία περιοχή απελευθέρωσης στην ενεργό ζώνη και άμεση αύξηση της αποτελεσματικότητας του μηχανισμού της εξωκυτταρικής απελευθέρωσης του διαβιβαστή (οδός 2). Τέλος προκαλεί και το άνοιγμα διαύλων ιόντων ασβεστίου τύπου L (Οδός 3). («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Επιπλέον, η κινάση δρα ενισχύοντας την κινητοποίηση των κυστιδίων του διαβιβαστή και την αποτελεσματικότητα της συσκευής απελευθέρωσης του διαβιβαστή, μέσω του μηχανισμού ανεξαρτήτου από το ασβέστιο («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Τέλος η κινάση αλλάζει ένα δίαυλο Ca^{2+} τύπου L (δίαυλοι Ca^{2+} που χαρακτηρίζονται από βραδύ ρυθμό απενεργοποίησης με αποτέλεσμα να παραμένουν ανοιχτοί κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης εκπόλωσης της μεμβράνης) στον οποίο η εισροή Ca^{2+} δεν επηρεάζει άμεσα την απελευθέρωση, αλλά αυξάνει την κινητοποίηση των κυστιδίων του διαβιβαστή, μέσω ενός ασβεστιοεξαρτώμενου μηχανισμού. Όταν επιδρά στη αποτελεσματικότητα κινητοποίησης και απελευθέρωσης, η εξαρτώμενη cAMP πρωτεϊνική κινάση δρα παράλληλα με την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία επίσης ενεργοποιείται από τη σεροτονίνη, προφανώς μέσω ενός διαφορετικού υποδοχέα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Βέβαια όπως συμβαίνει και με τον εθισμό, η ευαισθητοποίηση έχει τόσο βραχύχρονη μορφή, διάρκειας μερικών λεπτών, όσο και μακρόχρονη μορφή, διάρκειας ημερών και εβδομάδων. Η εξάσκηση τελειοποιεί και παρατείνει τη μνήμη για ευαισθητοποίηση. Στην *Aplysia* μια μόνο δοκιμή εκπαίδευσης (ή μια μόνο εφαρμογή σεροτονίνης) δημιουργεί βραχύχρονη ευαισθητοποίηση, διάρκειας μερικών λεπτών, ενώ τέσσερις δοκιμές εκπαίδευσης δημιουργούν μακρόχρονη ευαισθητοποίηση, που διαρκεί μια εβδομάδα ή και περισσότερο («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Σχέση μεταξύ της βραχύχρονης και της μακρόχρονης μνήμης

Η βραχύχρονη και η μακρόχρονη μνήμη είναι δυο σημεία μιας διαβαθμισμένης διεργασίας. Αρκετά ευρήματα συγκλίνουν προς την ερμηνεία αυτή. Αφενώς, τόσο η βραχύχρονη όσο και η μακρόχρονη ευαισθητοποίηση συνδέονται με αλλαγές της συναπτικής δύναμης στην ίδια θέση, δηλαδή στις συνδέσεις μεταξύ των αισθητικών και των κινητικών νευρώνων. Επίσης, τόσο στη μακρόχρονη όσο και στη βραχύχρονη διεργασία, η αύξηση της συναπτικής δύναμης οφείλεται στην ενισχυμένη απελευθέρωση διαβιβαστή. Άλλωστε, η σεροτονίνη, ένας

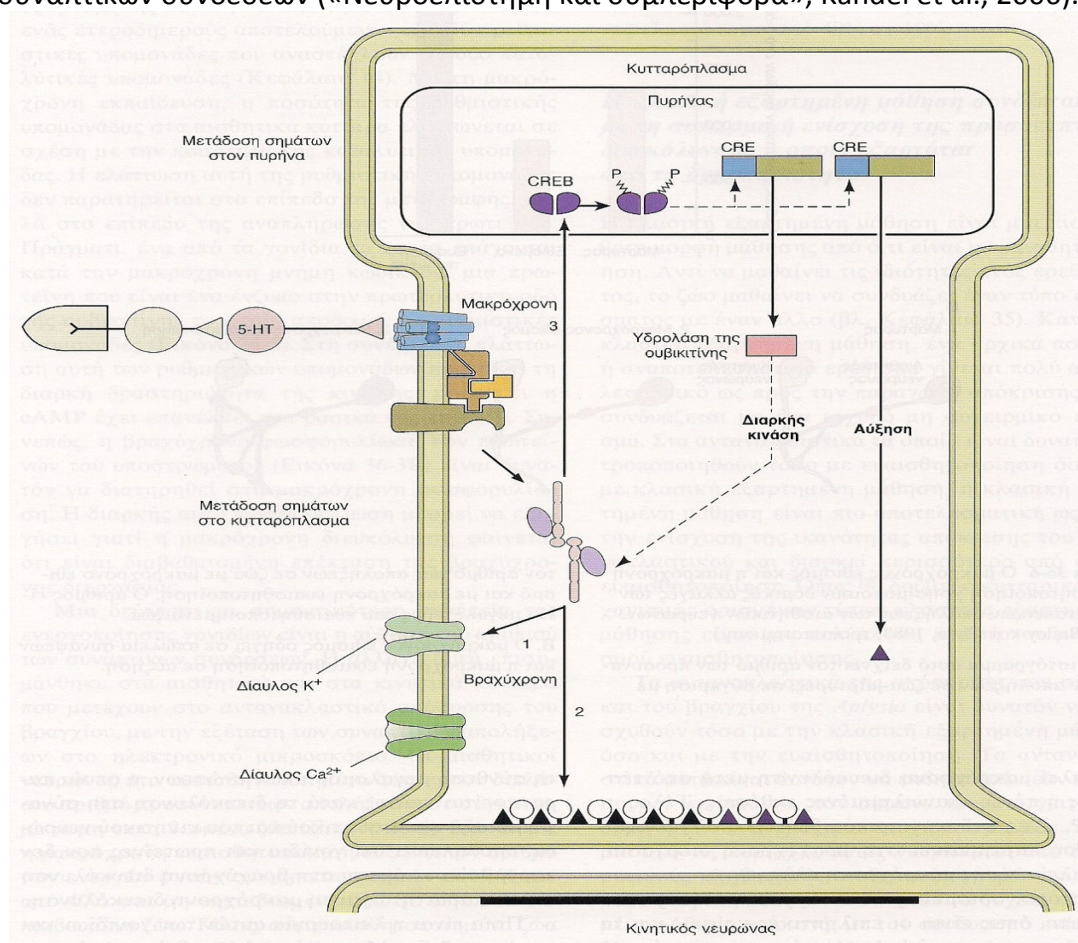
τροποποιητικός διαβιβαστής που προκαλεί τη βραχύχρονη διευκόλυνση μετά από μια μόνο έκθεση σε ερέθισμα, προκαλεί μακρόχρονη διευκόλυνση μετά από τέσσερις ή πέντε επανειλημμένες εκθέσεις. Τέλος, η cAMP, ένας ενδοκυταρικός δεύτερος αγγελιοφόρος που παρεμβαίνει στη βραχύχρονη διεργασία, προκαλεί επίσης μακρόχρονη αλλαγή («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ωστόσο, ορισμένες κλινικές καταστάσεις στον άνθρωπο, όπως είναι οι επιληπτικές κρίσεις και τα τραύματα της κεφαλής, μπορούν να επηρεάσουν επιλεκτικά τη βραχύχρονη ή τη μακρόχρονη μνήμη («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006). Η διατήρηση της μακροχρόνιας μνήμης θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα στον φλοιό και όντως, πληθώρα ερευνών έχουν σήμερα αποκαλύψει ότι, η νευρική δραστηριότητα σε μερικές φλοιϊκές περιοχές αυξάνεται και οι απομακρυσμένες αναμνήσεις μπορούν να διαταραχθούν με κατάλληλο χειρισμό αυτών των περιοχών (Day και Sweatt, 2011).

Ένας ακόμα πιο σαφής διαχωρισμός μεταξύ των διεργασιών μνήμης είναι δυνατόν να επιτευχθεί σε πειραματόζωα, με τη χρήση αναστολέων της σύνθεσης πρωτεϊνών ή mRNA, οι οποίοι καταστέλλουν επιλεκτικά τη μακρόχρονη μνήμη, χωρίς να επηρεάζουν τη βραχύχρονη μνήμη. Η εξάρτηση αυτή από τη σύνθεση μεγαλομοριακών ενώσεων, η οποία παρατηρείται επίσης κατά τη διευκόλυνση στη σύναψη μεταξύ του αισθητικού και του κινητικού νευρώνα, υποδηλώνει ότι γονίδια και πρωτεΐνες που δεν παρεμβαίνουν άμεσα στη βραχύχρονη διευκόλυνση είναι απαραίτητα για τη μακρόχρονη διευκόλυνση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Μοριακές μελέτες δείχνουν ότι, με επανειλημμένη άσκηση (ή επανειλημμένη εφαρμογή σεροτονίνης), η εξαρτωμένη από την cAMP πρωτεϊνική κίνηση μετατοπίζεται στο πυρήνα των αισθητικών νευρώνων για να φωσφορυλιώσει μια ή δυο εξαρτώμενες από την cAMP μεταγραφικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, όπως είναι η CREB, δηλαδή η πρωτεΐνη πρόσδεσης στο στοιχείο απόκρισης της cAMP. Οι μεταγραφικοί αυτοί ρυθμιστές ενεργοποιούν γονίδια των οποίων τα πρωτεϊνικά προϊόντα έχουν δυο μακρόχρονες συνέπειες: τη διαρκή ενεργοποίηση της

εξαρτώμενης από την cAMP πρωτεϊνικής κινάσης και την αύξηση του αριθμού των συναπτικών συνδέσεων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 11: Σχηματική παράσταση των δύο κύριων κατηγοριών μεταβολών στους αισθητικούς νευρώνες του αντανακλαστικού απόσυρσης του βραγχίου που συνοδεύουν τη μακρόχρονη μνήμη για ευαισθητοποίηση στην *Aplysia*. Η σερτοτονίνη (5-HT) απελευθερώνεται από νευρώνες διευκόλυνσης και επιδρά σε έναν αισθητικό νευρώνα για να προκαλέσει τόσο βραχύχρονη όσο και μακρόχρονη διευκόλυνση που συμβάλλουν στη διεργασία της μνήμης. Η βραχύχρονη διευκόλυνση χρησιμοποιεί την ομοιοπολική τροποποίηση των προϋπαρχουσών πρωτεϊνών (οδός 1 και 2) ενώ η μακρόχρονη διευκόλυνση προϋποθέτει τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών. Η σερτοτονίνη επιδρά σε έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα για να ενεργοποιήσει μια πρωτεΐνη που προσδένεται στη GTP η οποία ερεθίζει το ένζυμο αδενυλική κυκλάση η οποία με τη σειρά της μετατρέπει το AMP σε cAMP. Η cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A η οποία προκαλεί φωσφορυλίωση και τροποποιεί ένα αριθμό πρωτεϊνών-στόχων. Κατά τη βραχύχρονη μνήμη, οι τροποποιήσεις περιλαμβάνουν το κλείσιμο των διαύλων ιόντων καλίου (οδός 1) καθώς και την απελευθέρωση διαβιβαστή (οδός 2). Αντίθετα κατά τη μακρόχρονη διευκόλυνση η πρωτεϊνική κινάση μετατοπίζεται στον πυρήνα και προκαλεί φωσφορυλίωση ενός ή περισσότερων μεταγραφικών ενεργοποιητών. Οι ενεργοποιητές προσδένονται στα ρυθμιστικά στοιχεία της cAMP (CRE). Οι μεταγραφικοί ενεργοποιητές (CREB) ενεργοποιούν 2 κατηγορίες γονιδίων-τελεστών τα οποία τα οποία κωδικοποιούν 2 κατηγορίες πρωτεϊνών. Η σύνθεση ανασταλτικών πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της μάθησης αναστέλλει την έκφραση των 2 αυτών κατηγοριών πρωτεϊνών, δηλαδή την υδρολάση της ουβικιτίνης, η οποία τελικά οδηγεί σε διαρκή δραστηριότητα της κινάσης A προκαλώντας διαρκή φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών της οδού 1 και 2 και στις πρωτεΐνες (τρίγωνο) που προκαλούν αύξηση των ενεργών ζωνών και ανάπτυξη νέων συναπτικών συνδέσεων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η cAMP πρωτεϊνική κινάση είναι ένα ετεροδιμερές το οποίο αποτελείται από δύο ρυθμιστικές υπομονάδες που αναστέλλουν τις δυο καταλυτικές υπομονάδες. Με τη μακρόχρονη εκπαίδευση, η ποσότητα της ρυθμιστικής υπομονάδας στα αισθητικά κύτταρα ελαττώνεται σε σχέση με την ποσότητα της καταλυτικής υπομονάδας. Η ελάττωση αυτή της ρυθμιστικής υπομονάδας δεν παρατηρείται στο επίπεδο της μεταγραφής, αλλά στο επίπεδο της αναπλήρωσης της πρωτεΐνης. Πράγματι, ένα από τα γονίδια τα οποία επάγονται κατά τη μακρόχρονη μνήμη κωδικοποιεί ένα ένζυμο στην πρωτευλική οδό της ουβικιτίνης το οποίο αποδομεί τις ρυθμιστικές υπομονάδες. Στη συνέχεια, η ελάττωση αυτή των ρυθμιστικών υπομονάδων προκαλεί τη διαρκή δραστηριότητα της κινάσης, μολονότι η cAMP έχει επανέλθει στα βασικά της επίπεδα. Συνεπώς, η βραχύχρονη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών του υποστρώματος είναι δυνατόν να διατηρηθεί στη μακρόχρονη φωσφορυλίωση. Η διαρκής αυτή φωσφορυλίωση μπορεί να εξηγήσει γιατί η μακρόχρονη διευκόλυνση φαίνεται ότι είναι διαβαθμισμένη επέκταση της βραχύχρονης διεργασίας («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η αύξηση του αριθμού των συναπτικών συνδέσεων επισημάνθηκε στα αισθητικά και στα κινητικά κύτταρα που μετέχουν στο αντανακλαστικό απόσυρσης του βραχίου, με την εξέταση των συναπτικών απολήξεων σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι αισθητικοί νευρώνες στα ευαισθητοποιημένα ζώα έχουν διπλάσιο αριθμό προσυναπτικών απολήξεων, σε σύγκριση με τα μη εκπαιδευμένα ζώα. Επιπλέον, η μακρόχρονη ευαισθητοποίηση αυξάνει τον αριθμό των ενεργών ζωνών των προσυναπτικών απολήξεων από 40% στα μη εκπαιδευμένα ζώα, σε 65% στα εκπαιδευμένα ζώα. Τέλος, στα ευαισθητοποιημένα ζώα ο αριθμός των δενδριτών των κινητικών νευρώνων αυξάνεται, για να αντιμετωπισθούν οι πρόσθετες συναπτικές ώσεις. Οι μορφολογικές αυτές αλλαγές φαίνεται ότι είναι χαρακτηριστικές μόνο για τη μακρόχρονη ευαισθητοποίηση και δεν παρατηρούνται στη βραχύχρονη ευαισθητοποίηση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Κυτταρικοί μηχανισμοί και κλασσική εξαρτημένη μάθηση

Η κλασσική εξαρτημένη μάθηση είναι μια πιο σύνθετη μορφή μάθησης από ότι είναι η ευαισθητοποίηση. Σε αυτή την περίπτωση αντί να μαθαίνει τις ιδιότητες ενός ερεθίσματος, το ζώο μαθαίνει να συνδυάζει ένα τύπο ερεθίσματος με ένα άλλο. Όπως ειπώθηκε ένα αρχικά ασθενές ή αναποτελεσματικό ερέθισμα, γίνεται πολύ αποτελεσματικό ως προς την παραγωγή απόκρισης όταν συνδυάζεται με ένα ισχυρό μη συνειρμικό ερέθισμα. Στα αντανακλαστικά τα οποία είναι δυνατό να τροποποιηθούν τόσο με την ευαισθητοποίηση, όσο και με την κλασσική εξαρτημένη μάθηση, η κλασσική εξαρτημένη μάθηση είναι πιο αποτελεσματική ως προς την ενίσχυση της ικανότητας απόκρισης του αντανακλαστικού και διαρκεί περισσότερο από ότι η ευαισθητοποίηση. Γενικά, ο κυτταρικός μηχανισμός ορισμένων τύπων κλασσικής εξαρτημένης μάθησης είναι μια πολύπλοκη μορφή του μηχανισμού ευαισθητοποίησης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

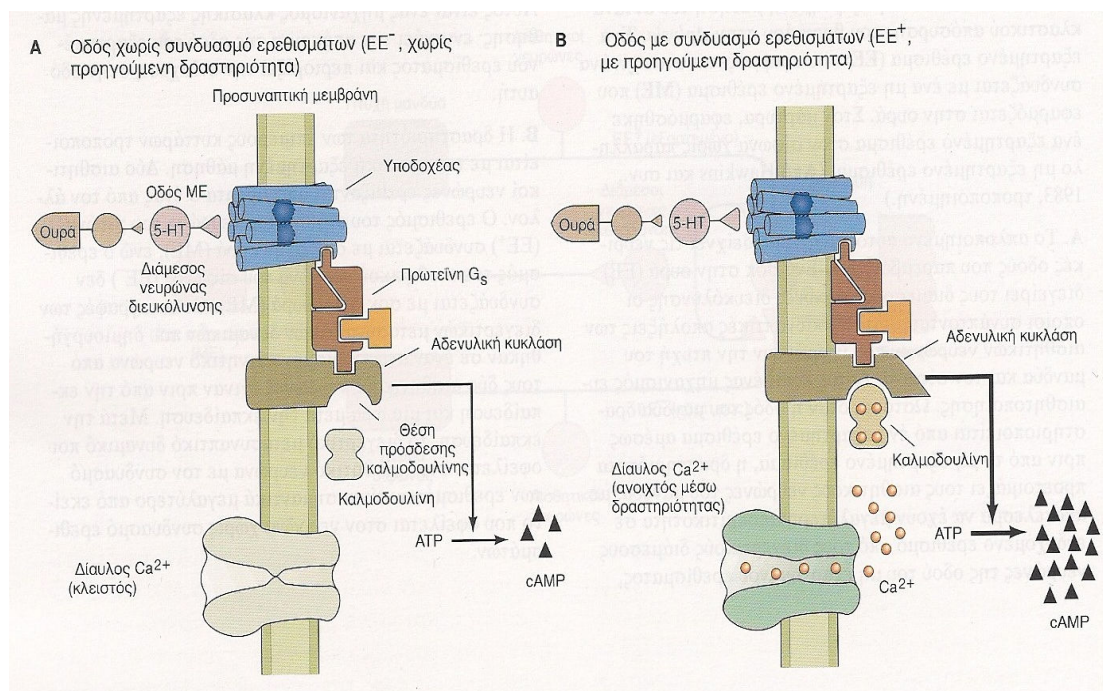
Τα αντανακλαστικά της απόσυρσης του σίφωνα και του βραγχίου της Aplysia είναι δυνατόν να ενισχυθούν τόσο με την κλασσική εξαρτημένη μάθηση όσο και με την ευαισθητοποίηση. Τα αντανακλαστικά αυτά είναι δυνατόν να εκδηλωθούν εάν ερεθίσουμε, αντίστοιχα, το σίφωνα και μια γειτονική δομή η οποία ονομάζεται πτυχή του μανδύα. Κάθε μια από τις περιοχές αυτές νευρώνεται από διαφορετικά αισθητικά νεύρα. Έτσι, κάθε νευρική οδός είναι δυνατόν να δεχθεί εξαρτημένη μάθηση χωριστά, με τον συνδυασμό ενός ερεθίσματος για την κατάλληλη περιοχή του σώματος (είτε με τον σίφωνα είτε με πτυχή του μανδύα) με ένα μη εξαρτημένο ερέθισμα (ένα ισχυρό σοκ στην ουρά). Μετά από την εκπαίδευση αυτή, η απόκριση της εξαρτημένης οδού στο ερέθισμα είναι πολύ ισχυρότερη από ότι η απόκριση της μη εξαρτημένης οδού («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Στη συνειρμική μάθηση είναι χρήσιμη η χρονική αλληλουχία. Για να πραγματοποιηθεί η κλασσική εξαρτημένη μάθηση, το εξαρτημένο ερέθισμα πρέπει να προηγηθεί του μη εξαρτημένου ερεθίσματος και συχνά αυτό πρέπει να συμβεί σε ένα κρίσιμο χρονικό διάστημα, μισού περίπου δευτερολέπτου. Στην κλασσική εξαρτημένη μάθηση του αντανακλαστικού της απόσυρσης του βραγχίου της Aplysia, σημαντικός μηχανισμός για τη χρονική εξειδίκευση είναι η σύγκλιση του

εξαρτημένου και του μη εξαρτημένου ερεθίσματος σε επιμέρους αισθητικούς νευρώνες. Το μη εξαρτημένο ερέθισμα στην ουρά δραστηριοποιεί διάμεσους νευρώνες διευκόλυνσης, οι οποίοι πραγματοποιούν νευραξονοαξονικές συνδέσεις με τους αισθητικούς νευρώνες του εξαρτημένου ερεθίσματος. Το γεγονός αυτό δημιουργεί την προσυναπτική διευκόλυνση και την συμπεριφορική ευαισθητοποίηση. Ωστόσο, εάν τα δυο ερεθίσματα έχουν τέτοια χρονική διάρκεια ώστε οι διάμεσοι νευρώνες να δραστηριοποιούνται από το μη εξαρτημένο ερέθισμα αμέσως μετά την εκπόλωση των αισθητικών νευρώνων, ως απόκριση στο εξαρτημένο ερέθισμα, παράγεται ακόμη μεγαλύτερη προσυναπτική διευκόλυνση. Αντιθέτως, δεν παρατηρείται ενίσχυση της διευκόλυνσης εάν οι διάμεσοι νευρώνες δραστηριοποιούνται πριν από την έναρξη εκπόλωσης των αισθητικών νευρώνων ακολουθεί το μη εξαρτημένο ερέθισμα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η νέα αυτή ιδιότητα της προσυναπτικής διευκόλυνσης, σύμφωνα με την οποία η διευκόλυνση ενισχύεται εάν το εξαρτημένο ερέθισμα παράγει δυναμικά στους αισθητικούς νευρώνες ακριβώς πριν από την άφιξη του μη εξαρτημένου ερεθίσματος, ονομάζεται εξάρτηση δραστηριότητας. Έτσι, ένα στοιχείο του κυτταρικού μηχανισμού της κλασσικής εξάρτησης στο μονοσυναπτικό τμήμα του αντανεκλαστικού της απόσυρσης στην Aplysia, είναι σύνθετη μορφή της προσυναπτικής διευκόλυνσης, δηλαδή του μηχανισμού ευαισθητοποίησης στο τμήμα αυτό του αντανεκλαστικού. Παρόμοια ενίσχυση των αισθητικών νευρώνων παρατηρείται στην ουρά της Aplysia («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Τα Ca^{2+} τα οποία εισρέουν στο κύτταρο μετά από ένα δυναμικό ενέργειας θεωρείται ότι δρουν μέσω της καλμοδουλίνης για να ενισχύσουν την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης από τη σεροτονίνη και από άλλους τροποποιητικούς διαβιβαστές. Ένα μεγάλο μέρος της κυκλάσης στον εγκέφαλο είναι ευαίσθητο στο σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμουλιδίνης και δημιουργεί περισσότερη cAMP όταν συνδέεται με το σύμπλοκο αυτό από ότι όταν δεν συνδέεται («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 12: Μοριακό μοντέλο της συναπτικής δράσης στην κλασσική εξαρτημένη μάθηση. Το μοντέλο βασίζεται στην υπόθεση ότι η δραστηριότητα των αισθητικών νευρώνων που μεταβιβάζουν το εξαρτημένο ερέθισμα πριν από την εφαρμογή του μη εξαρτημένου ερεθίσματος επιτρέπει την εισροή ιόντων ασβεστίου το οποίο ενισχύει την δραστηριότητα της ασβεστιοεξαρτώμενης αδενυλικής κυκλάσης. **A.** Στην οδό χωρίς συνδυασμό ερεθισμάτων (EE^-) ο αισθητικός νευρώνας δεν είναι ενεργός πριν από την εμφάνιση του εξαρτημένου ερεθίσματος οπότε οι δίαυλοι ασβεστίου είναι κλειστοί όταν εμφανίζεται το μη εξαρτημένο ερέθισμα (ME). **B.** Στην οδό με συνδυασμό ερεθισμάτων (EE^+) ο αισθητικός νευρώνας είναι ενεργός πριν από το εξαρτημένο ερέθισμα και έτσι οι δίαυλοι ιόντων ασβεστίου είναι ανοιχτοί όταν εφαρμόζεται το σοκ στην ουρά (ME). Τα ενδοκυτταρικά ιόντα ασβεστίου προσδένονται στην καλμοδουλίνη και στη συνέχεια αλληλεπιδρούν με την αδενυλική κυκλάση. Ως αποτέλεσμα η αδενυλική κυκλάση υπόκειται σε μεταβολές διαμόρφωσης οι οποίες ενισχύουν την ικανότητα σύνθεσης cAMP ως απόκριση στη σεροτονίνη η οποία απελευθερώνεται από την οδό του μη εξαρτημένου ερεθίσματος της ουράς. Η αύξηση της cAMP ενεργοποιεί περισσότερη πρωτεϊνική κίνηση και τελικά στη μεγαλύτερη απελευθέρωση διαβιβαστή από ότι θα συνέβαινε χωρίς τη συνδυασμένη δραστηριότητα («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Από γενετικές μελέτες της μάθησης προκύπτει ότι παρεμβαίνει επίσης το σύστημα της cAMP. Η μύγα *Drosophila* ενώ μπορεί να δεχθεί κλασική εξαρτημένη μάθηση, έχουν απομονωθεί μεταλλαγμένες μύγες ως προς ένα μόνο γονίδιο οι οποίες εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα μάθησης. Τρία από αυτά τα στελέχη, τα οποία ονομάζονται *dunce*, *rutabaga* και *amnesiac* έχουν μελετηθεί λεπτομερώς και παρουσιάζουν δυο ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά. Όλα τα στελέχη τα οποία δεν εμφανίζουν κλασική εξαρτημένη μάθηση δεν εμφανίζουν επίσης ευαισθητοποίηση. Τέλος και τα τρία στελέχη έχουν μια ατέλεια ως προς την κλιμακωτή αντίδραση της cAMP. Ο τύπος *dunce* στερείται μίας φωσφοδιεστεράσης, ένα ένζυμο το οποίο

διασπά την cAMP. Συνεπώς, η μύγα αυτή έχει μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα cAMP, που θεωρείται ότι βρίσκονται εκτός της περιοχής της φυσιολογικής διαμόρφωσης. Ο τύπος *rutabaga* έχει μια ατέλεια ως προς την αδενυλική κυκλάση η οποία εξαρτάται από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμουδίνης και χαμηλό βασικό επίπεδο cAMP. Τέλος ο τύπος *amnesiac* στερείται ένα πεπτίδιο το οποίο ρυθμίζει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης. Γενικά ο αποκλεισμός της δράσης του παράγοντα μεταγραφής της CREB στη *Drosophila* (με αποτέλεσμα την παρακώλυση της έκφρασης των γονιδίων που εξαρτώνται από την cAMP) αποκλείει επιλεκτικά τη μακρόχρονη μνήμη η οποία εξαρτάται από την πρωτεϊνική σύνθεση στη μύγα, χωρίς να διαταράσσει τη μάθηση ή τη βραχυχρόνια μνήμη («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Έτσι, τόσο οι κυτταρικές μελέτες στην *Aplysia* όσο και οι γενετικές μελέτες στη *Drosophila* δείχνουν ότι η κλιμακωτή αντίδραση cAMP είναι σημαντική για ορισμένες στοιχειώδεις μορφές μάθησης και αποθήκευσης μνήμης. Ωστόσο, η κλιμακωτή αντίδραση cAMP δεν αποτελεί το μόνο σύστημα δευτέρων μηνυμάτων το οποίο είναι σημαντικό για τη συναπτική πλαστικότητα που έχει σχέση με τις άδηλες μορφές μάθησης καθώς και σε άλλες περιπτώσεις μάθησης χρησιμοποιούνται άλλες κλιμακωτές αντιδράσεις δευτέρων μηνυμάτων. Το γεγονός ότι οι κυτταρικοί μηχανισμοί της κλασικής εξαρτημένης μάθησης στην *Aplysia* μπορεί να είναι μια σύνθετη μορφή των μηχανισμών ευαισθητοποίησης υποδηλώνει ότι, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατόν να δημιουργηθούν πιο σύνθετες μορφές μάθησης από τα μοριακά στοιχεία απλούστερων μορφών. Με τον τρόπο αυτό, θα ήταν δυνατόν, να πραγματοποιηθεί μια ποικιλία μορφών συμπεριφορικών εκδηλώσεων από μια μικρή ομάδα μοριακών μηχανισμών («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Κυτταρικοί μηχανισμοί του ιππόκαμπου και πρόκληση μακροχρόνιας ενδυνάμωσης (LTP)

Η LTP παρατηρείται σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ο φλοιός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και ο ιππόκαμπος («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006). Η LTP εγκαθίσταται

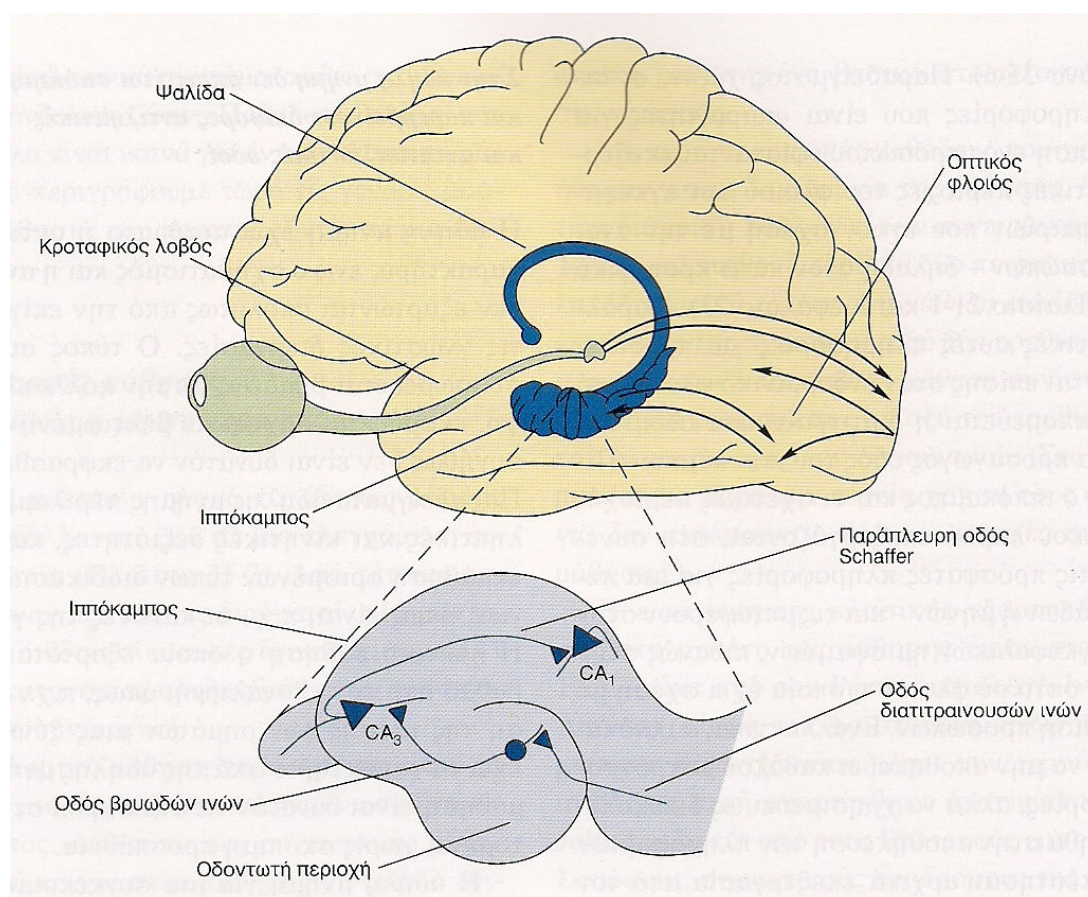
αρκετά γρήγορα στον υπόκαμπο αλλά επίσης αρχίζει και να εξασθενεί εξίσου γρήγορα μερικά λεπτά αργότερα. Στον εγκεφαλικό φλοιό η LTP εγκαθίσταται πιο σταδιακά, σε μια περίοδο 30 με 90 λεπτά μετά από μία εμπειρία, αλλά διατηρείται τουλάχιστον για λίγες ώρες («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Η LTP ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά σε έρευνες πάνω σε νευρώνες του υπόκαμπου. Σε πολλές έρευνες πάνω στην LTP χρησιμοποιούνται λεπτές φέτες υπόκαμπου, τμήματα του υπόκαμπου που αφαιρούνται από το ζώο και διατηρούνται σε κάποιο μέσο καλλιέργειας με διάφορες θρεπτικές ουσίες. Αυτή η διαδικασία καθιστά ευχερέστερο τον ερεθισμό και την καταγραφή της αντίδρασης των κυττάρων, καθώς και τον έλεγχο της επίδρασης διαφόρων χημικών ουσιών («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Σημαντική σύνδεση μεταξύ της φυσιολογίας του υπόκαμπου και της συμπεριφοράς προέρχεται από έρευνες σε ζώα τα οποία εκτέθηκαν σε μια πληθώρα φαρμακολογικών ενώσεων με γνωστά φυσιολογικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, μπλοκάρουν την μακρόχρονη ενδυνάμωση (LTP) και βλάπτουν σε κάποιο βαθμό την εξαρτημένη από τον υπόκαμπο μάθηση, ενισχύοντας την άποψη ότι ο Χεββιανός μηχανισμός της LTP, απαιτείται για την μάθηση αν και κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες αυτοί οι ανταγωνιστές δεν λειτουργούν (Silva et al., 1997). Η Χεββιανή θεωρία για τη μάθηση προτείνει ότι η πλαστικότητα των συνάψεων μπορεί να ενισχυθεί εφόσον η χρήση αυτών των συνάψεων σχετίζεται με την σχεδόν ταυτόχρονη διέγερση του μετασυναπτικού κυττάρου (Kelso et al., 1986).

Ο υπόκαμπος έχει τρεις κύριες προσαγωγούς οδούς που συνδέουν τον ενδορρινικό φλοιό με την περιοχή CA1 (Εικόνα 13). Η διατιτραίνουσα οδός συνδέει τον ενδορρινικό φλοιό με τα κοκκοειδή κύτταρα της πύλης της οδοντωτής έλικας. Οι νευράξονες των κοκκοειδών κυττάρων σχηματίζουν μια δεσμίδα, την οδό των βρυωδών ινών, η οποία φθάνει στα πυραμιδοειδή κύτταρα της περιοχής CA3 του υπόκαμπου. Τέλος, τα πυραμιδοειδή κύτταρα της περιοχής CA3 χορηγούν παράπλευρους διεγερτικούς κλάδους, τους παράπλευρους κλάδους Schaffer, στα πυραμιδοειδή κύτταρα της περιοχής CA1. Μια μικρή, υψηλής συχνότητας, σειρά

ερεθισμάτων σε οποιαδήποτε από τις οδούς αυτές αυξάνει τα μετασυναπτικά διεγερτικά δυναμικά στους νευρώνες του υποκάμπου. Πρόκειται για αύξηση η οποία μπορεί να διαρκέσει επί ώρες και, στο άθικτο ζώο, επί ημέρες ή ακόμα και εβδομάδες. Η διευκόλυνση αυτή αποτελεί μακρόχρονη ενδυνάμωση (LTP). Ωστόσο η μακρόχρονη ενδυνάμωση δεν παράγεται με τον ίδιο τρόπο στις τρεις αυτές οδούς («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 13: Ο υποκάμπος έχει τρεις κύριες συναπτικές οδούς, καθεμία από τις οποίες είναι ικανή για μακρόχρονη ενδυνάμωση και θεωρείται ότι παίζει ρόλο στη διεργασία της αποθήκευσης. Με τα βέλη σημειώνεται η κατεύθυνση της ροής των ώσεων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η μακρόχρονη ενδυνάμωση (LTP) είναι δυνατόν να δημιουργηθεί στην οδό των παράπλευρων κλάδων Schaffer, η οποία συνδέει τα πυραμοειδή κύτταρα της περιοχής CA3 του υποκάμπου με τα ίδια κύτταρα της περιοχής CA1. Για τη δημιουργία της LTP είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση ενός ισχυρού ερεθίσματος, το οποίο ενεργοποιεί αρκετές προσαγωγούς ίνες ταυτόχρονα. Αυτή η συνεργατική δραστηριότητα έχει συνειρμικά στοιχεία όμοια με εκείνα που συναντούμε στη κλασσική εξαρτημένη μάθηση. Όταν ένα ασθενές και ένα ισχυρό διεγερτικό σήμα

φθάνουν χωριστά στην ίδια περιοχή των δενδριτών ενός πυραμοειδούς κυττάρου, το ασθενές σήμα θα ενδυναμωθεί μόνο εάν ενεργοποιηθεί σε συνδυασμό με το ισχυρό. Τέλος η LTP είναι ειδική για εκείνες τις συνάψεις οι οποίες ενεργοποιούνται από το ερέθισμα. Παραδείγματος χάριν, η LTP που προκαλείται από ένα σήμα στους κορυφαίους δενδρίτες δεν επηρεάζει ένα ανεξάρτητο σήμα στους βασικούς δενδρίτες. Η μακρόχρονη ενδυνάμωση στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου χαρακτηρίζεται από συνεργατικότητα, συνειρμικότητα και εξειδίκευση («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006). Ο σχεδόν ταυτόχρονος ερεθισμός από δύο ή περισσότερους νευράξονες προκαλεί μεγαλύτερη LTP από ότι ο ερεθισμός από έναν και μόνο νευράξονα. Επιπλέον διευκολύνονται μόνο οι νευράξονες που συνεργάστηκαν. Για παράδειγμα έστω τρεις νευράξονες που απελευθερώνουν γλουταμινικό οξύ στον ίδιο μετασυναπτικό νευρώνα και εν συνεχεία μόνο η δύο από τους τρεις ενεργοποιούνται επανειλημμένα εκπολώνοντας των μετασυναπτικό νευρώνα ενώ ο τρίτος παραμένει ανενεργός. Η LTP τελικά θα ενισχύσει τους δύο πρώτους και θα εξασθενίσει τον τρίτο («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Εκείνο που φαίνεται κρίσιμο για την πρόκληση της LTP στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου είναι ότι το μετασυναπτικό κύτταρο πρέπει να είναι αρκετά εκπολωμένο. Η LTP είναι δυνατό να προκληθεί όταν μια σειρά ασθενών ερεθισμάτων ή ακόμα και ένα μεμονωμένο δοκιμαστικό ερέθισμα, μη ικανό να δημιουργήσει μόνο του LTP, συνδυάζεται επανειλημμένα με μια ώση ρεύματος εκπόλωσης η οποία εφαρμόζεται σε ένα μετασυναπτικό κύτταρο. Αντιθέτως, η υπερπόλωση του μετασυναπτικού κυττάρου κατά τη διάρκεια του τετάνου μπορεί να αποτρέψει την LTP («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Έτσι, η LTP απαιτεί ταυτόχρονη εκπόλωση τόσο του μετασυναπτικού όσο και του προσυναπτικού νευρώνα. Η διαπίστωση αυτή αποτελεί την πρώτη άμεση ένδειξη για τον κανόνα του Hebb. Μια παρόμοια αρχή φαίνεται ότι ισχύει στη λεπτή διαμόρφωση των συναπτικών συνδέσεων κατά τη διάρκεια των υστέρων σταδίων της ανάπτυξης («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι παράπλευροι κλάδοι Schaffer από την περιοχή CA3 του ιππόκαμπου, οι οποίοι καταλήγουν στα πυραμιδοειδή κύτταρα της περιοχής CA1, χρησιμοποιούν το γλουταμινικό οξύ ως διαβιβαστή. Το γλουταμινικό δρα στα κύτταρα στόχους της περιοχής CA1, προσδενόμενο τόσο σε υποδοχείς NMDA όσο και σε μη υποδοχείς NMDA. Κατά τη φυσιολογική συναπτική διαβίβαση, επικρατούν οι μη NMDA υποδοχείς, δεδομένου ότι οι διάυλοι –υποδοχείς NMDA αποκλείονται από Mg^{2+} . Ο αποκλεισμός καταργείται και επομένως, οι διάυλοι ενεργοποιούνται μόνον όταν το μετασυναπτικό κύτταρο εκπολώνεται επαρκώς από ισχυρά (συνεργαζόμενα) σήματα προερχόμενα από πολλούς προσυναπτικούς νευρώνες. Η εκπόλωση αυτή προκαλεί την έξοδο από το στόμιο του διαύλου των θετικώς φορτισμένων Mg^{2+} επιτρέποντας στα Na^+ και Ca^{2+} να εισέλθουν στο κύτταρο δια μέσου του διαύλου. Η εισροή των Ca^{2+} είναι το σήμα πρόκλησης της LTP («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Έτσι, ο διάυλος υποδοχέας NMDA καθίσταται λειτουργικός μόνον όταν το γλουταμινικό προσδένεται στον υποδοχέα και εκπολώνεται η μεμβράνη. Η κρίσιμη αυτή εκπόλωση πραγματοποιείται φυσιολογικά, μέσω της ενεργοποίησης πολλών υποδοχέων μη NMDA, με την εκπόλωση πολλών προσυναπτικών νευρώνων. Τεχνητά, είναι δυνατόν να επιτευχθεί απλώς με την εκπόλωση του μετασυναπτικού κυττάρου («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Η εισροή ασβεστίου μέσω του μη αποκλεισμένου διαύλου – υποδοχέα NMDA είναι κρίσιμη για την LTP. Ο αποκλεισμός εισροής Ca^{2+} αποτρέπει την πρόκληση της LTP. Αντιθέτως, η έγχυση Ca^{2+} στο μετασυναπτικό κύτταρο προκαλεί την πρώιμη φάση της LTP («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι υποδοχείς NMDA φαίνεται ότι είναι συγκεντρωμένοι στις κεφαλές των ακανθών και όχι στα στελέχη των δενδριτών. Η ενεργοποίηση των διαύλων – υποδοχέων NMDA εκπολώνει τις άκανθες σε βαθμό ικανό να απομακρύνει τα Mg^{2+} από τους διαύλους –υποδοχείς NMDA, επιτρέποντας στα Ca^{2+} να εισέλθουν στις άκανθες. Η άκανθα δρα σαν ένα λειτουργικό διαμέρισμα το οποίο περιορίζει τη διάχυση των Ca^{2+} έτσι ώστε να περιορίζεται η συναπτική δράση στις συνάψεις οι οποίες είναι ενεργοί («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Το ασβέστιο προκαλεί τη διαρκή ενίσχυση της συναπτικής διαβίβασης, ενεργοποιώντας δύο ασβεστιοεξαρτώμενες πρωτεϊνικές κινάσες σερίνης-θρεονίνης-δηλαδή την κινάση Ca^{2+} /καλμοδουλίνης και την πρωτεϊνική κινάση C- και την πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης. Μία από τις κινάσες αυτές, ισομόρφη της πρωτεϊνικής κινάσης C, καθίσταται τότε διαρκώς ενεργός («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Έτσι η πρόκληση της LTP στην περιοχή CA1 εξαρτάται από: τη μετασυναπτική εκπόλωση, την εισροή Ca^{2+} και την ενεργοποίηση ενός συστήματος δεύτερου αγγελιοφόρου από τα Ca^{2+} . Ωστόσο, η διατήρηση της LTP στην περιοχή CA1 συνδέεται, επί πλέον, με αύξηση της προσυναπτικής απελευθέρωσης διαβιβαστή. Το εύρημα αυτό βασίζεται σε τρεις ενδείξεις, Πρώτον η LTP συνοδεύεται από αύξηση της απελευθέρωσης γλουταμινικού. Δεύτερον, η LTP προϋποθέτει αυξημένη πιθανότητα απελευθέρωσης διαβιβαστή, καθώς και μεταβολή της ευαισθησίας των μη NMDA υποδοχέων γλουταμινικού στο μετασυναπτικό κύτταρο. Τρίτον, η πρόκληση της LTP με την εκπόλωση ενός μόνο μετασυναπτικού κυττάρου, προκαλεί LTP σε ένα μικρό πληθυσμό γειτονικών νευρώνων. Εάν ο μηχανισμός της LTP ήταν αυστηρά μετασυναπτικός, η LTP θα έπρεπε να περιορίζεται στο κύτταρο το οποίο είχε εκπολωθεί («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Δεδομένου ότι η πρόκληση της LTP χρειάζεται ένα μετασυναπτικό γεγονός (ενεργοποίηση υποδοχέων NMDA και εισροή Ca^{2+}) και η διατήρηση της LTP προϋποθέτει ένα προσυναπτικό γεγονός (αύξηση της απελευθέρωσης του διαβιβαστή), πρέπει το μετασυναπτικό κύτταρο να στείλει ένα μήνυμα στους προσυναπτικούς νευρώνες. Υπάρχουν σήμερα ενδείξεις ότι ο δεύτερος αγγελιοφόρος ο οποίος ενεργοποιείται από τα Ca^{2+} - ή ίσως η άμεση δράση των Ca^{2+} - προκαλεί την απελευθέρωση ενός ή περισσότερων παλίνδρομων αγγελιοφόρων από τις δενδριτικές άκανθες του ενεργού μετασυναπτικού κυττάρου. Ο παλίνδρομος αυτός παράγοντας διαχέεται στις προσυναπτικές απολήξεις, για να ενεργοποιήσει έναν ή περισσότερους δεύτερους αγγελιοφόρους οι οποίοι δρουν ενισχύοντας την απελευθέρωση του διαβιβαστή και, επομένως, διατηρώντας την LTP. Οι δράσεις ενός παλίνδρομου αγγελιοφόρου που διαπερνά τη μεμβράνη φαίνεται ότι περιορίζονται σε προσφάτως ενεργά προσυναπτικά κύτταρα.

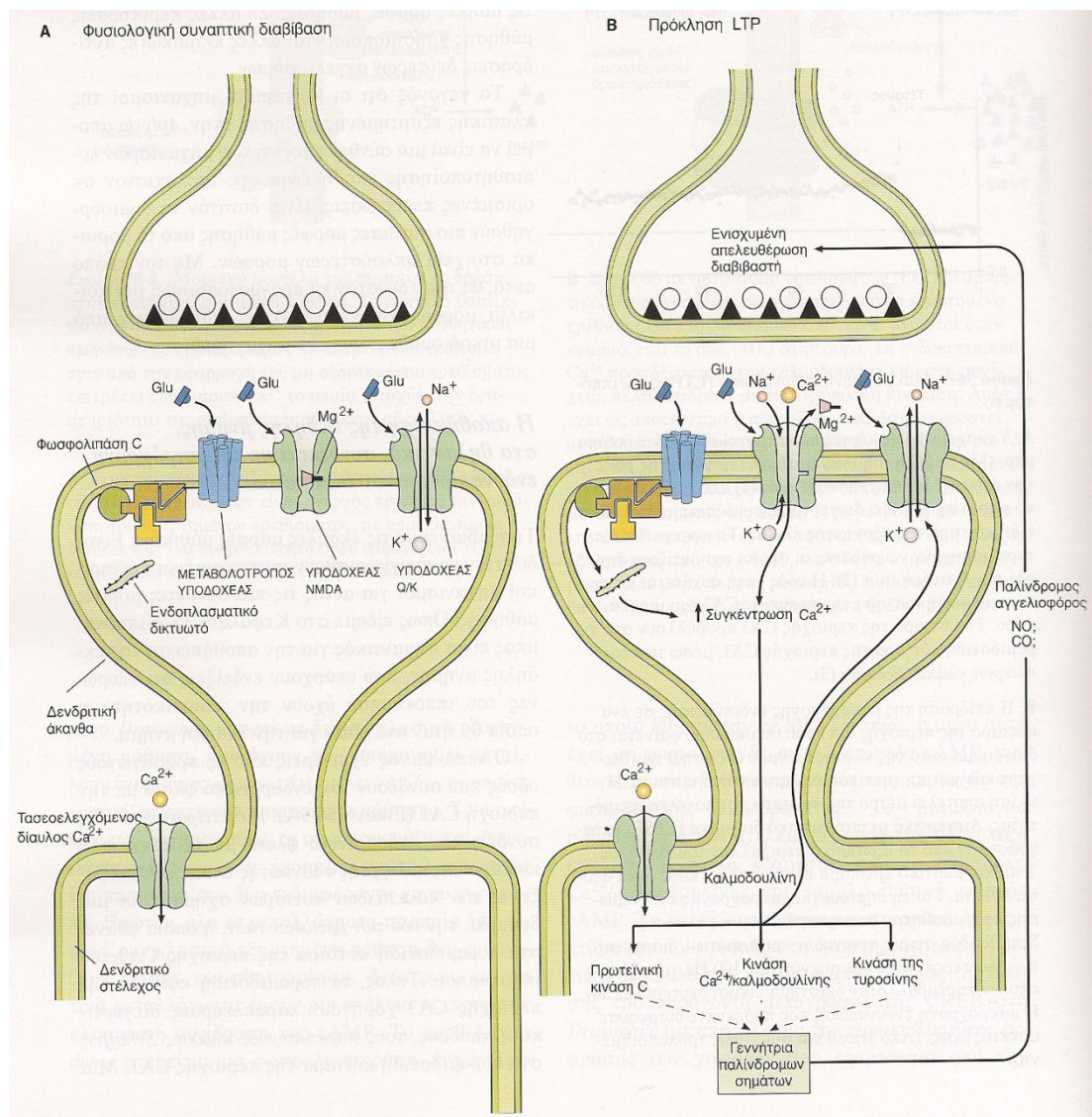
Πράγματι, για να ερμηνεύσει την εξειδίκευση της οδού της LTP, η δράση του παλίνδρομου αγγελιοφόρου πρέπει να είναι περιορισμένη. Δύο αέρια τα οποία διαχέονται εύκολα από κύτταρο σε κύτταρο, το οξείδιο του αζώτου και το μονοξείδιο του άνθρακα, έχουν ιδιότητες οι οποίες τα κατέστησαν ενδιαφέροντες υποψήφιους παλίνδρομους αγγελιοφόρους της LTP, όταν δρουν είτε μόνα είτε σε συνεργασία με άλλα μόρια («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Μολονότι η LTP παρατηρείται σε αρκετές συνάψεις του υπόκαμπου και σε πολλές περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, οι μηχανισμοί για την πρόκληση της LTP δεν είναι οι ίδιοι παντού. Μερικοί δεν ενεργούν μέσω του υποδοχέα NMDA και δεν εξαρτώνται ούτε από την εισροή Ca^{2+} ούτε από την ενεργοποίηση κινασών, εξαρτώμενων από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης, στο μετασυναπτικό κύτταρο («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Οι νευρώνες της περιοχής CA3 του υπόκαμπου απελευθερώνουν γλουταμινικό ως διαβιβαστή τους, αλλά οι συνάψεις που σχηματίζουν χρησιμοποιούν υποδοχείς NMDA μόνο σε ένα μικρό ποσοστό. Στην πραγματικότητα, η LTP στις συνάψεις αυτές δεν αποκλείεται από τον κανονικό ανταγωνιστή του υποδοχέα NMDA. Επί πλέον, η ενδυνάμωση αυτή δεν είναι συνειρμική. Η ώση δεν είναι απαραίτητο να συνδυασθεί με μία άλλη ώση ή με την εκπόλωση των μετασυναπτικών κυττάρων («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Ο αποκλεισμός της εισροής Ca^{2+} στα μετασυναπτικά κύτταρα της περιοχής CA3 δεν επηρεάζει την LTP στα κύτταρα αυτά. Πράγματι, η LTP είναι δυνατόν να επιτευχθεί μετά την έκπλυση του μετασυναπτικού κυττάρου με φθοριούχες ενώσεις, οι οποίες διακόπτουν διάφορες ενδοκυτταρικές οδούς δεύτερου αγγελιοφόρου στο μετασυναπτικό κύτταρο. Η μορφή αυτή της LTP φαίνεται ότι εξαρτάται μάλλον από την προσυναπτική εισροή Ca^{2+} , ως αποτέλεσμα του τετάνου. Η εισροή Ca^{2+} ενεργοποιεί μία αδενυλική κυκλάση, εξαρτώμενη από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης (τύπος I), η οποία αυξάνει το επίπεδο της cAMP και ενεργοποιεί την εξαρτώμενη από την cAMP πρωτεϊνική κινάση, όπως ακριβώς

συμβαίνει στους αισθητικούς νευρώνες της *Aplysia* («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).



Εικόνα 14: Μοντέλο για την πρόκληση μακρόχρονης ενδυνάμωσης. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό διαύλοι-υποδοχείς NMDA και μη NMDA (κισκαλικού/ καϊνικού, Q/K) βρίσκονται κοντά μεταξύ τους στις δενδριτικές άκανθες. **A.** Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής συναπτικής διαβίβασης χαμηλής συχνότητας απελευθερώνει γλουταμινικό από τις προσυναπτικές απολήξεις που δρα και στους δύο τύπους υποδοχέων. Ιόντα νατρίου και καλίου ρέουν διά μέσου των διαύλων – υποδοχέων μη NMDA αλλά όχι διά μέσου των διαύλων – υποδοχέων NMDA καθώς τα ιόντα μαγνησίου αποκλείουν τους διαύλους αυτούς όταν το δυναμικό μεμβράνης βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. **B.** Όταν η μεασυναπτική μεμβράνη εκπολώνεται από τη δράση των διαύλων- υποδοχέων μη NMDA (π.χ. υψηλή συχνότητα τετάνου ο οποίος προκαλεί LTP), η εκπόλωση αναστέλλει τον αποκλεισμό του διαύλου NMDA από τα ιόντα μαγνησίου και επιτρέπεται στα ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου να ρέουν διά μέσου των NMDA. Η αύξηση των ιόντων ασβεστίου ενεργοποιεί ασβεστιοεξαρτώμενες κινάσες οι οποίες προκαλούν LTP. Όταν η LTP επιτευχθεί το μετασυναπτικό κύτταρο απελευθερώνει παλινδρομο αγγελιοφόρο το οποίο δρα στις κινάσες της προσυναπτικής απόληξης για να προκαλέσει ενίσχυση της απελευθέρωσης διαβιβαστή στον οποίο οφείλεται η διατήρηση της LTP («Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Μνήμη, μάθηση και γονίδια

Η μάθηση και η μνήμη έχουν μελετηθεί εκτενώς από τους μελετητές διαφόρων επιστημονικών πεδίων και έχουν εντοπιστεί πλήθος γονιδίων και βιοχημικών μηχανισμών. Παρά όμως το γεγονός ότι εκατοντάδες γονιδίων που εμπλέκονται στη μάθηση και τη μνήμη έχουν πράγματι εντοπιστεί, απέχουμε πολύ από το να είμαστε σε θέση να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς αυτών των πολύπλοκων διαδικασιών και βέβαια υπάρχει ακόμα ένας μεγάλος αριθμός άγνωστων γονιδίων των οποίων τα πρωτεϊνικά προϊόντα αποτελούν σημαντικούς αλλά άγνωστους παράγοντες στη μνήμη και στη μάθηση. Για παράδειγμα σύμφωνα με συντηρητικές εκτιμήσεις, το γονιδίωμα των περισσότερων σπονδυλωτών περιέχει περίπου 30 000 γονίδια και οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τουλάχιστον το 50% των γονιδίων του συνόλου του γονιδιώματος εκφράζονται στον εγκέφαλο των σπονδυλωτών, δηλαδή περίπου 15.000 γονίδια (Gerlai, 2010).

Δεδομένου ότι η πλαστικότητα είναι ίσως η πιο πολύπλοκη πτυχή της λειτουργίας του εγκεφάλου, είναι πιθανό ότι μεγάλο ποσοστό αυτών των γονιδίων εμπλέκονται με τον ένα ή τον άλλο τρόπο σε νευρωνικούς μηχανισμούς που εξυπηρετούν την πλαστικότητα, δηλαδή τη μνήμη και τη μάθηση (Gerlai, 2010).

Η πλειοψηφία αυτών των μελετών των γονιδίων γίνονται κατά κύριο λόγο σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια (Gerlai, 2010). Οι Rust και συνεργάτες (2010) δημιούργησαν γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που έχουν έλλειψη κάποιου συγκεκριμένου τύπου ινών ακτίνης (n-cofΔFB) στα κύτταρα του πρόσθιου εγκεφάλου των ενηλίκων ατόμων, οι οποίες αποτελούν μια σημαντική πρωτεΐνη για την αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού σε νευρώνες και κατά συνέπεια τόσο για τη μορφολογία του άξονα και την κυκλοφορία των υποδοχέων. Οι Bannerman και Sprengel, πρότειναν ότι αυτές οι κυτταροσκελετικές αλλαγές είναι σημαντικές για την αποτελεσματικότητα των συναπτικών συνδέσεων ανάμεσα στους νευρώνες, και για ορισμένα είδη μάθησης (Bannerman και Sprengel, 2010).

Το 1995 ο Bartsch διαπίστωσε ότι εκτός από τους θετικούς ρυθμιστές απαιτούνται και ανασταλτικοί παράγοντες στη μνήμη. Η μακροχρόνια συναπτική διευκόλυνση

απαιτεί όχι μόνο την ενεργοποίηση ενισχυτικών γονιδίων μνήμης αλλά και απενεργοποίηση των κατασταλτικών γονιδίων της μνήμης. Ένα από αυτά, ο μεταγραφικός παράγοντας ArCREB-2 μπορεί να καταστέλλει τη μεσολάβηση στη μεταγραφή του ArCREB-1a και η καταστολή αυτή μειώνει το κατώφλι για την μακροπρόθεσμη διαδικασία. Πράγματι ο Bartsch διαπίστωσε ότι όταν μπλοκαριστεί η δράση του ArCREB-2 μια και μοναδική δόση σεροτονίνης η οποία συνήθως παράγει διευκόλυνση η οποία διαρκεί μόνο λίγα λεπτά, σε αυτή την περίπτωση παράγει διευκόλυνση που διαρκεί μέρες και συνοδεύεται από την ανάπτυξη νέων συναπτικών συνδέσεων. Έτσι κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας αποθήκευσης ενεργοποιείται μια στενά συνδεδεμένη αλληλουχία γονιδίων με τα κατασταλτικά γονίδια μνήμης να παρέχουν ένα κατώφλι ή ένα σημείο ελέγχου προφανώς για να διασφαλίσουν ότι μόνο τα βασικά χαρακτηριστικά θα γίνουν αντικείμενο μάθησης. Πρόκειται σαφώς για ένα εξελικτικό πλεονέκτημα ώστε στη μακροπρόθεσμη μνήμη των ζώων να αποθηκεύονται μόνο σημαντικά για την επιβίωση γεγονότα και να μη διατηρούνται τα πάντα. Τα κατασταλτικά γονίδια μνήμης μπορεί να ρυθμίζονται ανεξάρτητα από τα ενεργοποιητικά. Τέτοιες ανεξάρτητες δράσεις ίσως να είναι απαραίτητες ώστε να καταστεί δυνατή η διαμόρφωση της αποθήκευσης της μνήμης σε συναισθηματικά ερεθίσματα όπως συμβαίνει με τις απρόσμενες αναμνήσεις από συναισθηματικά φορτισμένα γεγονότα όπου ανακτούνται λεπτομερώς σαν μια ολοκληρωμένη εικόνα η οποία έχει χαρακτεί άμεσα και έντονα στον εγκέφαλο (Kandel, 2000).

Μόλις η κατασταλτική δράση του CREB-2 αφαιρείται και ενεργοποιείται η CREB-1, προκαλείται μία άμεση απόκριση σε ένα σύνολο γονιδίων. Ένα από αυτά, το ubiquitin C-terminal υδρολάση (UCHL), είναι υπεύθυνο για την πρωτεολυτική διάσπαση της ρυθμιστικής υπομονάδας της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) αφαιρώντας έτσι ένα δεύτερο ανασταλτικό περιορισμό ή ένα κατασταλτικό των γονιδίων μνήμης. Δεδομένου ότι η ρυθμιστική υπομονάδα αναστέλλει κανονικά την δραστηριότητα της καταλυτικής υπομονάδας της κινάσης, επεκτείνει την δραστηριότητα της κινάσης για αρκετές ώρες (Kandel 2000).

Το 1982 ο Schwartz και ο Kandel πρότειναν αυτόν το μηχανισμό ως τον απλούστερο μοριακό μηχανισμό για την μακροπρόθεσμη αποθήκευση της μνήμης και την

μακροπρόθεσμη διαδικασία της αφομοίωσης και παρατείνει τη δράση της κινάσης που εμπλέκεται στη βραχύχρονη διαδικασία αλλά και που θα την καταστήσει ανεξάρτητη από οποιαδήποτε περαιτέρω σηματοδότηση από τη σεροτονίνη ή την PKA (Kandel, 2000).

Δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η μεθυλίωση του DNA είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη μνήμη που σχετίζεται με τον υπόκαμπο. Παρόλαυτά ενώ ο υπόκαμπος εμπλέκεται στη διαμόρφωση και στην ενοποίηση των αναμνήσεων, φαίνεται ότι δεν αποτελεί την απόλυτη αποθηκευτική θέση για ποικίλες μορφές μακροχρόνιας μνήμης (Day και Sweatt, 2011).

Η μεθυλίωση του DNA ακόμα και στο ίδιο γονίδιο μέσα στην ίδια δομή του εγκεφάλου ρυθμίζεται από διαφορετικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της μάθησης και μόνο κάποιες από αυτές τις αλλαγές απαντούν και είναι σημαντικές στη διαμόρφωση της μνήμης. Η μεθυλίωση του DNA έχει αναφερθεί ότι οδηγεί στην αύξηση της μεταγραφής των γονιδίων διαμέσου αλληλεπιδράσεων της MeCP2 με μεταγραφικούς παράγοντες όπως η CREB (cytoplasmic polyadenylation element binding protein) η οποία μπορεί να είναι ένας σημαντικός στόχος για το μοριακό μηχανισμό της μνήμης. Ο πιο απλός μηχανισμός μέσω των οποίων επιγενετικά σήματα όπως η μεθυλίωση του DNA μπορεί να επηρεάζει τη νευρική λειτουργία ρυθμίζοντας τη μάθηση και τη μνήμη, είναι μέσω καταστολής ή ενίσχυσης της έκφρασης των γονιδίων. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός παρόλο που διάφορα μοντέλα έχουν προταθεί. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι ειδικές πρωτεΐνες με μεθυλιωτικά κέντρα, αναγνωρίζουν και συνδέονται στο MeC και εν συνεχεία έλκουν άλλες πρωτεΐνες και ιστονικές αποακετυλάσες (HDACs). Καθώς αυτά τα ένζυμα λειτουργούν ώστε να απομακρύνουν ομάδες ακετυλίων από τις ιστόνες και να οδηγήσουν στη συμπύκνωση της χρωματίνης, αυτού του είδους η δραστηριότητα έχει ως τελικό αποτέλεσμα να πάψει η γονιδιακή έκφραση. Για παράδειγμα η σύνδεση της MeCP2 στο μεθυλιωμένο DNA συνήθως σχετίζεται με καταστολή της μεταγραφής και ως εκ τούτου μείωση της έκφρασης γονιδίων όπως το PP1, το οποίο σχετίζεται με την καταστολή της μνήμης. Αντίθετα μία μείωση στη μεθυλίωση σε μια γενετική τοποθεσία, θα οδηγούσε σε ενεργοποίηση της μεταγραφής μέσω μείωσης της δραστηριότητας HDAC σε αυτό το γονίδιο. Αυτού

του είδους η ενεργοποίηση μπορεί να σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την διαμόρφωση της μνήμης. Όντως η απομεθυλίωση σε συγκεκριμένη περιοχή του γονιδίου σχετίζεται με αύξηση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων που ενισχύουν την μνήμη όπως το BDNF (Day και Sweatt, 2011).

Ρόλος των απαραίτητων λιπαρών οξέων στη μνήμη και τη μάθηση

Μια άλλη κατηγορία μακρομορίων που θεωρείται ότι παίζουν ρόλο είναι τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα (EFA) παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στον εγκέφαλο και ρυθμίζουν πολλές από τις διαδικασίες αλλοίωσης στη νόσο του Alzheimer. Το αραχιδονικό οξύ και συγκεκριμένα ισομερή της φωσφολιπάσης A_2 (PLA_2) αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα του αμυλοειδούς-β το οποίο με τη σειρά του, προκαλεί παθογένεια και οδηγεί σε βλάβη της μνήμης, της μάθησης και της συμπεριφοράς σε ποντίκια που συμμετέχουν σε μελέτες για τη νόσο του Alzheimer (Sanchez-Mejia και Mucke, 2010).

Φαίνεται επίσης ότι τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, τα οποία είναι ένα υποσύνολο των ακόρεστων λιπαρών οξέων, παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία ενός φυσιολογικού και νευρογλοιακού κυττάρου ρυθμίζοντας την ενδοκυτταρική επικοινωνία και τη λειτουργία της μεμβράνης. Οι άνθρωποι βασίζονται στη πρόσληψη τους μέσω της τροφής καθώς δεν διαθέτουν τα απαραίτητα ένζυμα για τη σύνθεσή τους. Τα απαραίτητα λιπίδια είναι πακεταρισμένα σε ηπατικές λιποπρωτεΐνες πριν μεταφερθούν στον εγκέφαλο όπου και ενσωματώνονται σε φωσφολιπίδια (PL). Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα μπορούν να απελευθερωθούν από τη θέση sn-2 των φωσφολιπιδίων από την PLA_2 . Πλήθος από έρευνες υποδεικνύουν ότι η φωσφολιπάση A_2 και το αραχιδονικό οξύ είναι πολύ σημαντικά στην συναπτική επικοινωνία, στη μακροχρόνια ενδυνάμωση τη μάθηση και τη μνήμη (Sanchez-Mejia και Mucke, 2010).

Η επίδραση της φωσφολιπάσης A_2 στη γνωστική λειτουργία μπορεί να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει στην ικανότητα του αραχιδονικού οξέος να προκαλεί αλλαγές στη νευρωνική και τη συναπτική δραστηριότητα. Το αραχιδονικό οξύ μπορεί να αυξήσει την νευρωνική πυροδότηση και να ενισχύσει τη μακρόχρονη ενδυνάμωση

στους νευρώνες του ιππόκαμπου. Το πως γίνεται αυτό δεν είναι πλήρως κατανοητό αλλά το σίγουρο είναι ότι το αραχιδονικό οξύ αυξάνει ραγδαία το επίπεδο των υποδοχέων του α-άμινο -3 υδρόξυ-5 μέθυλο ισοχασαολεπροπιονικού οξέος (AMPA) και των N -μέθυλο -D- ασπαρτικού οξέος υποδοχείς (NMDARs) στην επιφάνεια των νευρώνων γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αυξήσει τη νευρωνική δραστηριότητα μέσω της αύξησης της διαπερατότητας για τα Ca^{2+} . Με τη ρύθμιση του πλήθους των AMPARs και NMDARs σύμφωνα με τους Cissé και Mucke, η PLA2 και το AA μπορεί να ενισχύουν την μακροχρόνια ενδυνάμωση, τη μάθηση και τη μνήμη (Sanchez-Mejia και Mucke, 2010).

Κεφάλαιο 6ο

Διαταραχές μνήμης

Η άνοια αποτελεί μια κατάσταση, στα πλαίσια της οποίας συντελείται μία βαθμιαία, ύπουλη και συνεχής απώλεια γνωστικής ικανότητας. Υπάρχουν διάφορες μορφές άνοιας που παρουσιάζουν διάφορα είδη συμπτωμάτων. Η ποικιλία αυτή καθιστά πολλές φορές πολύ δύσκολη τη διάγνωση μιας συγκεκριμένης μορφής άνοιας. Επίσης η απώλεια της γνωστικής ικανότητας πολλές φορές συμβαίνει με την αύξηση της ηλικίας. Πολύ συχνά η φυσιολογική απώλεια ή έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών μπορεί να αποκρύψει τα πρώτα στάδια εμφάνισης της άνοιας, γιατί η εξασθένηση της μνήμης, η δυσκολία ανάκλησης ονομάτων και η αύξηση του χρόνου αντίδρασης αποτελούν κοινά συμπτώματα και για τους υγιείς ηλικιωμένους. Έτσι η διάγνωση της άνοιας επιτυγχάνεται με βάση μια σειρά προκαθορισμένων κλινικών ιστοπαθολογικών παραγόντων αλλά και παραγόντων εντοπισμού («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Σύμφωνα με τον αμερικανικό Ψυχιατρικό σύλλογο, τα διαγνωστικά κριτήρια για την άνοια (1994) είναι η εμφανής έκπτωση τόσο στη βραχυπρόθεσμη όσο και στη μακροπρόθεσμη μνήμη. Αυτό αποτελεί μια ένδειξη ενός οργανικού παράγοντα που «συνδέεται αιτιολογικά» με τη διαταραχή. Επιπλέον ο ασθενής πρέπει να εμφανίζει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα: εξασθένηση της αφαιρετικής ικανότητας, εξασθένηση της κριτικής ικανότητας, διαταραχές των ανωτέρων φλοιϊκών λειτουργιών (αφασία, απραξία αγνωσία) ή/και τέλος αλλαγές στη συμπεριφορά («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Τα γνωσιακά ελλείμματα προκαλούν σημαντική έκπτωση της κοινωνικής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας, με σημαντική υποχώρηση από ένα προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας. Περαιτέρω διαφορική διάγνωση μπορεί να γίνει με βάση τη θέση και την ιστολογία της άνοιας. Η ιστοπαθολογία είναι ίσως το κριτήριο το οποίο επιδέχεται σε μικρότερο βαθμό ερμηνεία από τον άνθρωπο. Επειδή οι μοριακές και βιοχημικές ενδείξεις είναι σαφείς, σύμφωνα με τον McKhan η μόνη

επιβεβαίωση της διάγνωσης άνοιας μπορεί να επιτευχθεί με αυτοψία ή βιοψία («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Διαφορετικά είδη άνοιας επιδρούν σε διάφορα εγκεφαλικά συστήματα και παρουσιάζουν ελαφρώς διαφορετικά κλινικά συμπτώματα. Η εκφυλιστική νόσος του Alzheimer (Alzheimer disease –AD) είναι η πιο γνωστή μορφή άνοιας που παρουσιάζεται στο 45% των ασθενών με άνοια στις ΗΠΑ και έχει παγκόσμιο επιπολασμό της τάξεως των 3.75 εκατομμυρίων περιστατικών. Άλλοι τύποι άνοιας έχουν ως αιτία τη νόσο του Πάρκινσον, τη χορεία του Huntington, τη νόσο του Pick και άλλες παθολογίες («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Άνοια τύπου Alzheimer

Η νόσος πήρε το όνομα της από τον Alois Alzheimer ο οποίος το 1907 ανέφερε την περίπτωση μιας 56χρονης ασθενούς με μη φυσιολογικές εναποθέσεις στον εγκέφαλο της, που ονομάζονται προγεροντικές πλάκες και κόμβοι. Παρουσίαζε μια εμφανή μορφή προγεροντικής άνοιας στην οποία έδωσε το όνομα του («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Αν και δεν υπάρχουν απόλυτα ακριβή στοιχεία, υπολογίζεται ότι 5%-10% άνω των 65 ετών θα παρουσιάσουν τη νόσο του Alzheimer με το ποσοστό αυτό να τετραπλασιάζεται άνω των 80 ετών. Η νόσος μπορεί να προκύψει σποραδικά ή με τη γενετική μορφή της («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Η γενετική μορφή της ονομάζεται οικογενειακή νόσος Alzheimer. Η οικογενειακή νόσος Alzheimer θεωρείται ότι είναι αυτοσωμικά κυρίαρχη, με το γονίδιο της να εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19. Το γονίδιο εκδηλώνεται με την παραγωγή της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς που σχετίζεται με τη δημιουργία των γεροντικών πλακών («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003). Σε ορισμένες οικογένειες που παρουσιάζουν πρόωμη εκδήλωση της νόσου, οι ερευνητές διαπίστωσαν μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 21, στο γονίδιο που καθορίζει τη δομή της προδρόμου του αμυλοειδούς πρωτεΐνης ή κοντά σε αυτό. Ως εκ τούτου,

τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η νόσος εξαρτάται τουλάχιστον από 2 ή 3 διαφορετικά γονίδια («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

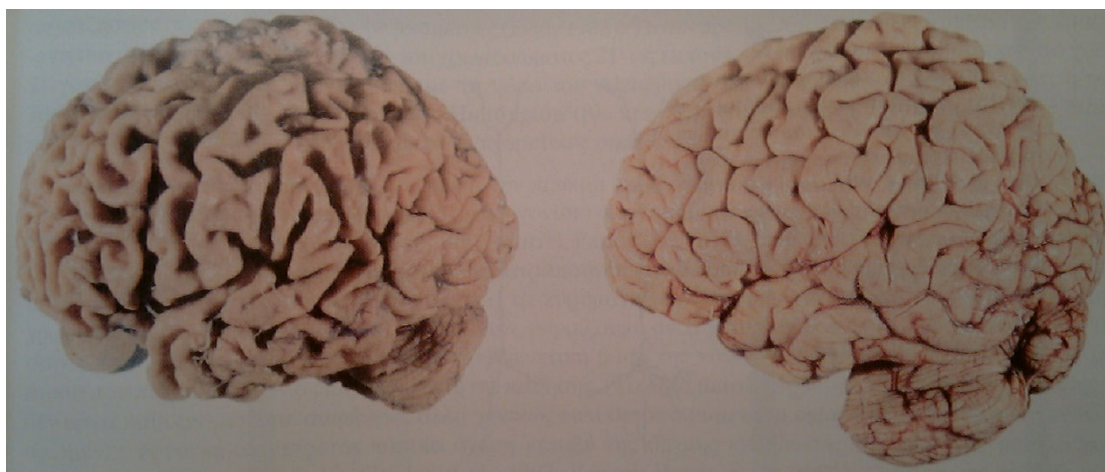
Πέρα από το γενετικό παράγοντα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες ευπάθειας που έχουν συσχετισθεί με τη νόσο. Περιβαλλοντικές, όπως η έκθεση σε αλουμίνιο (αργίλιο) έχουν αναφερθεί σαν πιθανές αιτίες της νόσου («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Το σοβαρότερο γνωστικό πρόβλημα Alzheimer είναι η απώλεια μνήμης. Η απώλεια είναι σταδιακή και παρατηρείται μέσα στα όρια ενός φυσιολογικού επιπέδου συνείδησης, χωρίς να υφίσταται άλλες διαταραχές του ΚΝΣ που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα συμπτώματα αυτά. Ειδικότερα παρουσιάζεται εξασθένιση της βραχυπρόθεσμης μνήμης και της έκδηλης μνήμης. Η άδηλη μνήμη δεν επηρεάζεται σημαντικά όπως και η μνήμη για παλαιά γεγονότα. Σε δυο πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκαν, σημαντικές απώλειες σε όλες τις υποδοκιμασίες μακροπρόθεσμης μνήμης, όπως στην κατονομασία, στον προσδιορισμό και στην αναγνώριση διασήμων ανθρώπων. Σε μια περεταίρω μελέτη έγινε σύγκριση της δημόσιας μνήμης (αναγνώριση δημοσίων προσώπων και επεξεργασία ονομάτων) με την αυτοβιογραφική μνήμη (γεγονότα που είχαν συμβεί κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας). Αναφέρεται ότι αν και τόσο η δημόσια μνήμη όσο και η αυτοβιογραφική παρουσίαζαν εξασθένιση, μόνο η δημόσια χειροτέρευε με το πέρασμα του χρόνου. Σύμφωνα με τους ισχυρισμούς αυτούς φαίνεται ότι υφίσταται διάκριση της μακροπρόθεσμης μνήμης σε τμήματα («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Οι γλωσσικές διαταραχές που συνοδεύουν την νόσο περιλαμβάνουν διαταραχές στη κατανόηση, στη κατονομασία και στη ανικανότητα εκφοράς ενοσιολογικού σωστού λόγου. Τόσο η γνώση όσο και η ικανότητα σχηματισμού εννοιών είναι σημαντικά μειωμένες σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. Η εκμάθηση νέων πληροφοριών είναι δύσκολη ενώ έχει αναφερθεί μειωμένη ικανότητα οπτικής μνήμης. Οι ασθενείς με άνοια εντοπίζουν και διορθώνουν συντακτικά λάθη όμως παρουσιάζουν δυσκολίες στη διόρθωση ενοσιολογικών (σημασιολογικών) λαθών («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Στα πρώτα στάδια (δύο πρώτα χρόνια) η μνήμη που αφορά πρόσθετα γεγονότα παρουσιάζει εξασθένηση. Η χωρική αντίληψη φθίνει, παρουσιάζεται χρονικός και τοπικός αποπροσανατολισμός, ενώ διαταράσσεται η ικανότητα συγκέντρωσης. Στο δεύτερο στάδιο (τα επόμενα δυο ή τρία χρόνια) συνεχίζεται η απώλεια μνήμης και εμφανίζονται δυσλειτουργίες του βρεγματικού λοβού, όπως η δυσπραξία και η αγνωσία. Η κρίση και η αφαιρετική ικανότητα μειώνονται σημαντικά. Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο καταστρέφεται κάθε νοητική πνευματική- λειτουργία («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Οι εξετάσεις εγκεφάλων ασθενών με νόσο Alzheimer, μετά το θάνατό τους, δείχνουν συρρίκνωση κυρίως των μετωπιαίων και κροταφικών ελίκων (έως 20%), καθώς και διεύρυνση των κοιλιών, αν και υπάρχει η πιθανότητα η συρρίκνωση των ελίκων να οφείλεται στη φυσιολογική γήρανση, επειδή δεν παρουσιάζουν συρρίκνωση όλοι οι ασθενείς. Υπάρχει νευρωνική απώλεια στο φλοιό, στον ιππόκαμπο, στη αμυγδαλή, στον τελικό εγκέφαλο, στον υπομέλανα τόπο, στους πυρήνες ραφής και στους βασικούς πυρήνες του Meynert. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις που φανερώνουν ότι η απώλεια κυτταρικών στηλών του φλοιού είναι μεγαλύτερη από αυτή που συντελείται στη φυσιολογική γήρανση («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).



Εικόνα 16: Η ατροφία του εγκεφάλου στη νόσο του Alzheimer. Οι έλικες του εγκεφαλικού φλοιού ενός πάσχοντος από τη νόσο του Alzheimer (αριστερά) παρουσιάζουν σαφή συρρίκνωση σε σχέση με τους έλικες του εγκεφαλικού φλοιού ενός υγιούς ατόμου (δεξιά) («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Τα κλασικά παθολογικά συμπτώματα είναι νευροϊνικοί «Κόμβοι», γεροντικές πλάκες, κοκκιοκενοτοπιώδης εκφυλισμός και σωμάτια Hirano. Επίσης διαπιστώνονταν μη φυσιολογικά υπολείμματα αμυλοειδούς πρωτεΐνης τόσο σε εξωκυτταρικές όσο και σε ενδοκυτταρικές περιοχές στον εγκέφαλο («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Ο νευροϊνικοί «Κόμβοι» είναι νήματα μεμονωμένα ή σε ζευγάρια, τα οποία συγκεντρώνονται ενδοκυτταρικά και αποτελούνται από ειδικές πρωτεΐνες. Βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των πυραμιδικών κυττάρων του φλοιού και του ιππόκαμπου. Ο πρωτεϊνικός δείκτης του εκφυλισμού ubiquitin, εντοπίστηκε στους κόμβους και η αμυλοειδής πρωτεΐνη Β που περιέχουν μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για το σχηματισμό γεροντικών πλακών. Οι κροταφικές, βρεγματικές και μετωπιαίες περιοχές επηρεάζονται περισσότερο από τους κόμβους. Οι κόμβοι δεν εμφανίζονται με τη φυσιολογική γήρανση, αν και παρουσιάζονται στις άνοιες («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Οι γεροντικές πλάκες είναι σφαιρικές και αποτελούνται από μη φυσιολογικές γλοιακές και νευρικές αποφύσεις κυττάρων. Αυτές περιβάλλουν τις εξωκυτταρικές αμυλοειδείς πρωτεΐνες (συνήθως Β αμυλοειδείς, ένα αμινοξικό πεπτίδιο). Οι γεροντικές πλάκες στο φλοιό είναι πιο εμφανείς στους ασθενείς με νόσο Alzheimer από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Έχουν διάμετρο 15-20 μm και μια εξωτερική στεφάνη μη φυσιολογικών νευρικών αποφύσεων που ονομάζονται νευρίτες. Υπάρχουν αποφύσεις γλοιακών κυττάρων (αστροκύτταρα), που περιβάλλουν την αμυλοειδή πρωτεΐνη και αποτελούνται από ινιακές αποφύσεις, που διαθέτουν διάμετρο 6-10mm. Ο σχηματισμός των γεροντικών πλακών είναι πρόδρομος της απώλειας των νευρώνων. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν κόμβους, αλλά όχι πλάκες («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Ο κοκκιοκενοτοπιώδης εκφυλισμός εμφανίζεται συνήθως στον ιππόκαμπο και όπως φαίνεται από το όνομα του, είναι η διαδικασία μέσω της οποίας ο νευρικός ιστός γεμίζει τρύπες («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Τέλος τα σωματία Hirano είναι σώματα με τη μορφή ράβδων, τα οποία εισβάλλουν στους νευρώνες («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Οι μελέτες εγκεφαλικών απεικονίσεων δείχνουν δυσλειτουργία του βρεγματικού λοβού, με έντονο εκφυλισμό στην περιοχή αυτή αλλά και σε 3 κροταφικές περιοχές. Ο Wilcock και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι ο βρεγματικός λοβός εμπλέκεται στα πρώτα στάδια της άνοιας, ενώ ο κροταφικός λοβός εμπλέκεται αργότερα («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Υπάρχουν επίσης και ενδείξεις υπερμεταβολισμού, καθώς επίσης και πρώιμης ασύμμετρης μείωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης στις μετωπιαίες στις βρεγματικές και στις κροταφικές περιοχές. Οι περιοχές μείωσης του μεταβολισμού συσχετίζονται θετικά με το νευρωνικό εκφυλισμό («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Επίσης παρατηρείται απώλεια συνάψεων στον εγκέφαλο ατόμων με νόσο Alzheimer, οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται με έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Είναι γνωστό ότι σημειώνεται απώλεια ορισμένων υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών στα πλαίσια της νόσου. Αυτοί περιλαμβάνουν τους φλοιώδεις υποδοχείς της ακετυλοχολίνης της ακετυλοχολικότρανσφεράσης και τους υποδοχείς της νικοτίνης. Στα μέσα της δεκαετίας του '70, διαπιστώθηκε μια απώλεια έως 70% ακετυλοχολικότρανσφεράση δηλαδή του χολινεργικού δείκτη του ενζύμου που σχηματίζει την ακετυλοχολίνη και εμφανίζεται στο κροταφικό και στο βρεγματικό φλοιό των ασθενών. Αυτό το πρόβλημα σύνθεσης της ακετυλοχολίνης, σχετίζεται με τη σοβαρότητα της άνοιας, ενώ η απώλεια της ακετυλοχολικότρανσφεράσης σχετίζεται με τον αριθμό των γεροντικών πλακών και στο βαθμό της άνοιας. Οι χολινεργικές οδοί που συνδέουν τους βασικούς πυρήνες του Meynert με τον εγκεφαλικό φλοιό και αυτές που συνδέουν το διάφραγμα με τον ιππόκαμπο καταστρέφονται. Ο ρόλος του χολινεργικού συστήματος στη μνήμη υποστηρίχτηκε από μελέτες στις οποίες η σκοπολαμίνη, ένας χολινεργικός αγωνιστής, προκάλεσε αμνησία σε υγιή άτομα («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Εκτός του χολινεργικού συστήματος, ενέχονται και άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα στην νόσο. Για παράδειγμα, οι νευρωνικοί δείκτες του 5- HT και της νοραδρεναλίνης βρέθηκαν μειωμένοι στο φλοιό ασθενών, μείωση που πιθανώς να οφείλεται στην απώλεια των αποφύσεων από τη ραχιαία ραφή και τον υπομέλανα τόπο προς τον φλοιό. Μειώσεις στη συγκέντρωση της φλοιώδους νοραδρεναλίνης και στο μεταβολίτη 3-μεθοξυ-4-υδροξυ- φαινυλογλυκόλης παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς, κυρίως στην προμήκη έλικα. Ομοίως σε ποσότητες 5-HT και του μεταβολίτη 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος βρέθηκαν μειωμένες στους εγκεφάλους των ασθενών σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών. Ποσότητες του νευροπεπτιδίου σωματοστασίνη παρουσιάζονται μειωμένες στο φλοιό, αν και υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις της απώλειας άλλων νευροδιαβιβαστών, όπως το GABA. Τέλος υπάρχουν ενδείξεις με βάση της οποίες σημειώνεται απώλεια ορισμένων δεικτών του γλουταμινικού άλατος στο μετωπιαίο και στον κροταφικό φλοιό («Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Σύνδρομο του Korsakoff

Το σύνδρομο του Korsakoff γνωστό και ως σύνδρομο των Wernicke-Korsakoff, είναι ένα είδος εγκεφαλικής βλάβης που προκαλείται από έλλειψη θειαμίνης (βιταμίνη B₁). Μεγάλη έλλειψη θειαμίνης παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε σοβαρές περιπτώσεις αλκοολισμού όπου το άτομο περνά ημέρες, κάποιες φορές και εβδομάδες, χωρίς να τρώει σχεδόν τίποτα καταναλώνοντας μόνο οινοπνευματώδη. Κατά αυτό το τρόπο εμφανίζεται έλλειψη θειαμίνης η οποία είναι απαραίτητη στον εγκέφαλο για το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η παρατεταμένη έλλειψη θειαμίνης προκαλεί απώλεια ή συρρίκνωση νευρώνων ολόκληρου του εγκεφάλου, ιδιαίτερα των μαστικών σωματίων του υποθαλάμου και του ραχιαίου-έσω πυρήνα του θαλάμου, οι νευρώνες του οποίου προβάλλουν στον προμετωπιαίο φλοιό. Κατά συνέπεια τα συμπτώματα ομοιάζουν με αυτά της βλάβης στον προμετωπιαίο φλοιό και περιλαμβάνουν απάθεια, σύγχυση και εξασθένηση της μνήμης («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Η αγωγή με θειαμίνη ορισμένες φορές επιφέρει βελτίωση αλλά όσο μεγαλύτερο ήταν το διάστημα που το άτομο παρέμενε υπό ανεπάρκεια θειαμίνης πριν τη

θεραπεία, τόσο μικρότερες είναι οι πιθανότητες ανάρρωσης («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Οι περισσότεροι ασθενείς με το σύνδρομο, παρουσιάζουν τόσο αναδρομική όσο και προδρομική αμνησία σε ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας. Επίσης συχνά παρουσιάζουν ενδείξεις άδηλης μνήμης παρά τη σημαντική εξασθένηση της δηλωτικής μνήμης τους. Τέλος οι ασθενείς με το σύνδρομο, όπως γενικά συμβαίνει και σε άλλους ασθενείς με βλάβη στο μετωπιαίο λοβό, δυσκολεύονται ιδιαίτερα να ανακαλέσουν τη χρονική σειρά γεγονότων. Οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να θυμηθούν πιο ιστορικό γεγονός συνέβη παλαιότερα και ποιο είναι μεταγενέστερο και επίσης δεν μπορούν να θυμηθούν ποια από τα γεγονότα της προσωπικής τους ζωής συνέβησαν πριν από καιρό και ποια είναι πρόσφατα. Η τοποθέτηση γεγονότων σε χρονολογική σειρά απαιτεί λογική επεξεργασία καθώς και μνημονικές δεξιότητες («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Μαθησιακές διαταραχές

Οι αιτίες που οδηγούν στην εμφάνιση των ειδικών αναπτυξιακών μαθησιακών διαταραχών είναι μέχρι σήμερα ασαφείς. Με δεδομένη τη σημαντική ετερογένεια των παιδιών με μαθησιακή δυσκολία, είναι πολύ πιθανό να ευθύνονται περισσότεροι του ενός μηχανισμοί για την εμφάνισή τους. Ακόμη και σε καθαρά περιγραφικό επίπεδο δεν υπάρχει κοινά αποδεκτή αιτιολογική θεώρηση. Πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ότι προδιαθέτουν στη γένεση των μαθησιακών διαταραχών όπως το χαμηλό βάρος γέννησης, η πρόωρη γέννηση, ο αλκοολισμός και το βαρύ κάπνισμα της μητέρας, η εγκεφαλική παράλυση, η ανεπαρκής ανάπτυξη της πλαγίωσης του εγκεφάλου, η πρώιμη και παρατεταμένη κακή διατροφή ακόμη και παθήσεις του θυρεοειδούς (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Μελέτες διδύμων έδειξαν ότι η επίπτωση των μαθησιακών διαταραχών ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στους μονοζυγωτικούς από ότι στους διζυγωτικούς. Αντίθετα μελέτες στο Λονδίνο σε δεκατριάχρονους δίδυμους έδειξε ότι η κληρονομικότητα για τα προβλήματα στην ανάγνωση ήταν πολύ ασθενής, αν και παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη γενετική επιρροή ως προς την ικανότητα

άρθρωσης. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι γενετικές επιδράσεις στην ικανότητα της ανάγνωσης μειώνονται με την ηλικία (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Η οικογενής κατανομή των μαθησιακών διαταραχών ήταν γνωστή από την αρχή του προηγούμενου αιώνα. Μεγάλες οικογενειακές μελέτες επιβεβαίωσαν την οικογενή φύση αλλά και τη γενετική ετερογένεια των μαθησιακών δυσκολιών. Πρόσφατες γενεολογικές μελέτες ενοχοποιούν ένα αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο στο χρωμόσωμα 15, αλλά τα ευρήματα αυτά αφορούν ένα μικρό αριθμό ατόμων με πολύ εξειδικευμένη διαταραχή της ανάγνωσης. Ο Pennington προτείνει ως πιθανή ερμηνεία το γεγονός ότι οι γενετικές επιδράσεις στη δυσλεξία τροποποιούν ή περιορίζουν το εύρος της νευρωνικής ανάπτυξης και ίσως οδηγούν σε μεταβολές που «βραχυκυκλώνουν» το νευρωνικό κύκλωμα (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Η έρευνα των νευροβιολογικών παραγόντων που επηρεάζουν τις μαθησιακές διαδικασίες στηρίζεται στο γεγονός ότι στα περισσότερα άτομα επικρατεί το αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου σε σχέση με τις λειτουργίες του λόγου και της κίνησης, ενώ το δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου σχετίζεται περισσότερο με τις ικανότητες αντίληψης του χώρου και ορισμένες μουσικές δυνατότητες. Ωστόσο οι θεωρίες πλαγίωσης αναγνωρίζουν ότι οι πολύπλοκες διαδικασίες όπως η ανάγνωση, απαιτούν τη συνεργασία και των δύο ημισφαιρίων. Χαρακτηριστικά είναι τα ευρήματα που αφορούν την αριστεροχειρία. Βρέθηκε ότι τα δύο τρίτα των αριστερόχειρων έχουν ως προς τις γλωσσικές λειτουργίες αριστερή αντιπροσώπευση όπως και οι δεξιόχειρες. Το υπόλοιπο ένα τρίτο έχει αμφίπλευρη ή δεξιά αντιπροσώπευση (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Η αριστεροχειρία από μόνη της δεν είναι επαρκής λόγος για τη δημιουργία μαθησιακής διαταραχής. Περισσότερο είναι ένας δείκτης της επικρατούσας εγκεφαλικής πλαγίωσης. Παρόλα αυτά πολλές μελέτες των παιδιών με μαθησιακή δυσκολία έδειξαν ότι σε σύγκριση με τα φυσιολογικά, τα παιδιά αυτά παρουσίαζαν επικράτηση του αριστερού ημισφαιρίου (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης αλλά και μετά τη γέννηση πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ανατομική και λειτουργική πλαγίωση. Θεωρούνται ιδιαίτερης

σημασίας οι παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο και τη λειτουργία των ανδρογόνων ορμονών. Έχει βρεθεί ότι οι ενήλικες γυναίκες υπερέχουν ως προς τις λεκτικές τους ικανότητες ενώ οι άνδρες ως προς τις ικανότητες αντίληψης του χώρου. Άτομα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου και φυσιολογική νοημοσύνη μπορεί να εμφανίζουν εξεσημασμένες μαθησιακές δυσκολίες (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Νεκροτομικές μελέτες ατόμων με ειδική διαταραχή κατά την ανάγνωση εντόπισαν δυσπλασίες και έκτοπη ανάπτυξη των νευρώνων στο φλοιό του εγκεφάλου και στα δύο ημισφαίρια. Οι βλάβες εντοπίστηκαν στην κάτω μετωπιαία έλικα όπου βρίσκονται οι πρόσθιες ζώνες του λόγου και στην οπίσθια κροταφοβρεγματική περιοχή όπου εδράζονται οι οπίσθιες ζώνες του λόγου. Περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου που φυσιολογικά είναι περισσότερο ανεπτυγμένες από τις αντίστοιχες του δεξιού βρέθηκαν συμμετρικές και στα δύο ημισφαίρια. Αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ανεστάλη η ανάπτυξη του αριστερού ημισφαιρίου και αναπτύχθηκε αντιρροπιστικά το δεξιό. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε σε ανώμαλα επίπεδα τεστοστερόνης στο πλάσμα του εμβρυϊκού αίματος. Η τεστοστερόνη θεωρείται υπεύθυνη για την ανάπτυξη αυτών των περιοχών στο αριστερό ημισφαίριο καθώς και για τη φυσιολογική ανάπτυξη των ανοσιακών συστημάτων. Η ανωτέρω υπόθεση ερμηνεύει την παρατηρούμενη εμφάνιση αλλεργιών σε άτομα που παρουσιάζουν μαθησιακές διαταραχές ενώ προτάθηκε και ως ερμηνεία ενός συνδρόμου μαθησιακών διαταραχών, αριστεροχειρίας και αυτοάνοσων νοσημάτων (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Σημαντικά ευρήματα έχουν προκύψει και από τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Τα αποτελέσματα που έχουν συγκεντρωθεί μέχρι σήμερα πείθουν ότι υπάρχουν ποιοτικές διαφορές στα παιδιά με μαθησιακές δυσκολίες. Οι διαφορές είναι μεγαλύτερες στην εμφανιζόμενη δραστηριότητα του αριστερού ημισφαιρίου στη βρεγματική, στη μέση κροταφική και στην πλάγια μετωπική φλοιώδη περιοχή, ενώ καταδεικνύεται σχετική μείωση της μετωπιαίας δραστηριότητας που φυσιολογικά παρατηρείται κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν προσοχή (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Τεχνικές απεικόνισης *in vivo* του εγκεφάλου των παιδιών με μαθησιακές διαταραχές όπως η αξονική, η μαγνητική και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, έδειξαν ότι τα παιδιά με μαθησιακή δυσκολία διαφέρουν στη νευροφυσιολογική τους δραστηριότητα από τα φυσιολογικά. Παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής παρουσιάζουν χαμηλή εγκεφαλική δραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα και τις οπίσθιες περικοιλιακές περιοχές. Χαμηλή δραστηριότητα στις ίδιες περιοχές παρατηρήθηκε και στα παιδιά που ταυτόχρονα είχαν και φωνολογική –συντικτική δυσφασία. Αντίθετα στα παιδιά που παρουσίαζαν μόνο δυσφασία, τα ευρήματα διέφεραν και συγκεκριμένα παρατηρήθηκε χαμηλή εγκεφαλική δραστηριότητα στις αριστερές κροταφομετωπιαίες περιοχές (Αναγνωστόπουλος, 2000).

Οι έρευνες σχετικά με το φυσιολογικό υπόβαθρο της μάθησης στο επίπεδο μεμονωμένων κυττάρων απέδωσαν τη μάθηση σε αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο εσωτερικό των νευρώνων, μείωση της ροής του καλίου, αυξημένο αριθμό ορισμένων συναπτικών υποδοχέων και άλλες βιοχημικές αλλαγές. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι μαθησιακές διαταραχές, πιθανώς οφείλονται σε έλλειψη κάποιων ουσιών στον εγκέφαλο και στο ότι ορισμένες ουσίες μπορεί να δυσχεραίνουν ή να διευκολύνουν τη μάθηση («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Η μακροχρόνια ενδυνάμωση (LTP) βασίζεται στην εισροή ιόντων ασβεστίου στους μετασυναπτικούς νευρώνες. Στα ηλικιωμένα ζώα- και πιθανότατα και στον άνθρωπο, οι δίαυλοι ασβεστίου παρουσιάζουν κάποιες «διαρροές» με αποτέλεσμα να δημιουργούνται υψηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο εσωτερικό των νευρώνων κατά την κατάσταση ηρεμίας. Για αυτό το λόγο το ασβέστιο που εισέρχεται λόγω μιας σειράς ερεθισμάτων έχει μικρότερη επίδραση σε ένα άτομο μεγαλύτερης ηλικίας από ότι θα είχε σε ένα νεαρότερο άτομο. Η έγχυση μαγνησίου ή άλλες ουσίες που αποκλείουν τους διαύλους ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει τη μάθηση και τη μνήμη ηλικιωμένων θηλαστικών ελαττώνοντας τα επίπεδα ασβεστίου στην κατάσταση ηρεμίας και ως εκ τούτου ενισχύοντας τη δράση του ασβεστίου που εισέρχεται στα κύτταρα κατά τη διάρκεια του ερεθισμού («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Ασφαλώς μαθησιακές διαταραχές παρατηρούνται και σε βλάβη του εγκεφάλου. Βέβαια το γεγονός ότι η πρόκληση βλάβης σε μια εγκεφαλική περιοχή εμποδίζει την εκδήλωση μιας μαθημένης αντίδρασης δε σημαίνει απαραίτητως ότι η μάθηση έλαβε χώρα στη συγκεκριμένη περιοχή. Η περιοχή μπορεί να δέχεται πληροφορίες από κάποια άλλη περιοχή, οι αντιδράσεις των κυττάρων της οποίας άλλαξαν κατά τη διάρκεια της ,μαθησιακής διαδικασίας («Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Βιβλιογραφία

Bannerman DM, Sprengel R (2010) Multiple memory mechanisms? The long and the short of it. *EMBO Journal* 29: 1790-1791. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Bannerman και Sprengel, 2010).

Berne RM, Levy MN, (1999) Αρχές φυσιολογίας, Τόμος Α'. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Αρχές Φυσιολογίας», Berne και Levy 1999).

Day JJ, Sweatt JD (2011) Cognitive neuroepigenetics: A role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 96: 2-12 (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Day και Sweatt, 2011).

Gerlai R, (2010) High-Throughput Behavioral Screens: the First Step towards Finding Genes Involved in Vertebrate Brain Function Using Zebrafish. *Molecules* 15: 2609-2622 (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Gerlai, (2010).

Hayes N (1994) Εισαγωγή στις γνωστικές λειτουργίες, Τρίτη Έκδοση. Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Εισαγωγή στις γνωστικές λειτουργίες», Hayes, 1994).

Kalat JW (2001) Βιολογική Ψυχολογία, Τόμος Β', Πέμπτη Έκδοση. Εκδόσεις Έλλην, Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Βιολογική Ψυχολογία», Kalat, 2001).

Kandel ER (2000) The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialog Between Genes and Synapses. Nobel Lecture. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Kandel, 2000).

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2006) Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά, Τέταρτη Έκδοση. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», Kandel et al., 2006).

Kelso SR, Ganong AH, Brown TH (1986) Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83: 5326-5330. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Kelso et al., 1986).

Marcos GF, Benington JH (2006) The Role of Sleep in Memory Consolidation and Brain Plasticity: Dream or Reality?. *Neuroscientist* 12: 477. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Marcos και Benington 2006).

Martin GN (2003) Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά. Εκδόσεις Έλλην. Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Νευροψυχολογία: Εγκέφαλος και Συμπεριφορά», Martin, 2003).

Pravosudov VV, Smulders TV (2010) Integrating ecology, psychology and neurobiology within a food-hoarding paradigm. *Philosophical Transactions Of The Royal Society Biological Sciences*, 365: 859-867. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Pravosudov και Smulders, 2010).

Sanchez-Mejia RO, Mucke L (2010) Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1801: 784-790 (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Sanchez-Mejia και Mucke, 2010)

Silva AJ, Smith AM, Giese KP (1997) Gene targeting and the biology of learning and memory. *Annual Review of Genetics* 31: 527-46. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Silva et al., 1997).

Vander A, Sherman J, Luciano D (2001) Φυσιολογία του ανθρώπου, Μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού, Τόμος Α' και Τόμος Β', Όγδοη Έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Φυσιολογία του ανθρώπου», Vander et al., 2001).

Αναγνωστόπουλος ΔΚ (2000) Η αιτιοπαθογένεια των μαθησιακών διαταραχών. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 17(5): 506-517. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Αναγνωστόπουλος, 2000).

Κασσωτάκης Μ, Φλουρής Γ (2002) Μάθηση και διδασκαλία, Τόμος Α' Μάθηση, θεωρίες μάθησης, μνήμη, μεταβίβαση μάθησης, παράγοντες μάθησης. Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Μάθηση και διδασκαλία», Κασσωτάκης και Φλουρής, 2002).

Κολιάδης ΕΑ (2002) Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστημή και Εκπαιδευτική πράξη, Τόμος Δ΄ Μοντέλο επεξεργασίας πληροφοριών. Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Γνωστική ψυχολογία, Γνωστική νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική πράξη», Κολιάδης, 2002).

Κρεμμύδα Ο (2008) Πειραματική μελέτη των επιπτώσεων του στρες στη μάθηση και τη μνήμη του χώρου. Διδακτορική διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Μορφολειτουργικός, Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Κρεμμύδα, 2008).

Μπέης ΙΔ (1992) Μαθήματα φυσιολογίας ζώων, Τόμος Α΄. Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Μαθήματα φυσιολογίας ζώων», Μπέης, 1992).

Παρασκευόπουλος ΙΝ (1985) Εξελικτική ψυχολογία, Η ψυχική ζωή από τη σύλληψη ως την ενηλικίωση, Τόμος Γ΄ Σχολική ηλικία. Αθήνα. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ «Εξελικτική ψυχολογία», Παρασκευόπουλος, 1985).

Θεοχαράκης Ν, Δαμίγος Δ, Μαυρέας Β, Ευτυχιάδης Α, Βελογιάννη Λ, Γερουλάνος Σ, (2004) ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, Στοιχεία της Γενικής Ψυχολογίας στο Βυζάντιο. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 21 (5): 480-486. (ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΩΣ Θεοχαράκης κ.α., 2004).

Περίληψη

Λέξεις κλειδιά: μνήμη, μάθηση, ιππόκαμπος, νευροδιαβιβαστές, NMDA υποδοχέας, μακροχρόνια ενδυνάμωση (LTP).

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία προσπάθεια βιβλιογραφικής ανασκόπησης της γνώσης μας γύρω από τη λειτουργία της μνήμης και της μάθησης. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες παρατηρήθηκε αξιόλογη συνεργασία ανάμεσα στις βιολογικές επιστήμες, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την ένωση της νευροεπιστήμης με την υπόλοιπη κυτταρική και μοριακή βιολογία.

Ο εγκέφαλος μάλλον επεξεργάζεται αποθηκεύει και ανασύρει πληροφορίες με διαφορετικούς τρόπους για να ικανοποιούνται διαφορετικές ανάγκες. Όλοι οι τύποι μνήμης δεν εμπλέκουν ούτε τους ίδιους νευρωνικούς μηχανισμούς ούτε τις ίδιες περιοχές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι ενεργές κατά τη μάθηση και οι μνημονικές εγχαράξεις κείνται σε συγκεκριμένα νευρικά συστήματα μέσα σε όλο τον εγκέφαλο και διαφορετικά είδη μνημονικών εργασιών χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα.

Στα θηλαστικά, και ιδίως στον άνθρωπο, στον οποίο κάθε λειτουργικό στοιχείο αντιπροσωπεύεται από εκατοντάδες χιλιάδες νευρικά κύτταρα, η μάθηση είναι πιθανόν να οδηγεί σε μεταβολές πολλών νευρικών κυττάρων και, επομένως, είναι πιθανό να αντικατοπτρίζεται σε μεταβολές του σχεδίου διασυνδέσεων των διαφόρων αισθητικών και κινητικών συστημάτων που παρεμβαίνουν σε ένα συγκεκριμένο έργο μάθησης.

Abstract

Keywords: memory, learning, hippocampus, neurotransmitters, NMDA receptor, long-term strengthening (LTP).

This work represents an effort of literature review of our knowledge about the function of memory and learning. Over the past two decades, a remarkable collaboration between biological sciences, has flourished which resulted in the union of neuroscience with the rest of cellular and molecular biology.

The brain stores and processes rather than retrieves information in different ways to meet different needs. Neither the same neural mechanisms nor the same brain areas are involved in all types of memory. Specific areas of the brain are active during learning and mnemonic grooves, arranged in specific neural systems of the whole brain. Different types of mnemonic tasks use different systems.

In mammals, particularly humans, in which each functional element is represented by hundreds of thousands of neurons, learning is likely to lead to many changes in nerve cells and, therefore, is likely to be reflected in changes to the design of interfaces of various sensory and motor systems involved in a learning project.