



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας και Προσομοίωση
Μοντέλων Νευρωνικών Κυκλωμάτων σχετικών με τη
Σχιζοφρένεια**

Αθανάσιος Γ. Σακαβέλης

Επιβλέπων: Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας και Προσομοίωση Μοντέλων Νευρωνικών
Κυκλωμάτων Σχετικών με τη Σχιζοφρένεια

Αθανάσιος Γ. Σακαβέλης

A.M.: ΠΙΒ0151

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής**

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Βεκρέλλης Κώστας,**
Ερευνητής Β'
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών
(ΙΙΒΕΑΑ)
Ουζούνογλου Ελευθέριος,
Διδάκτωρ Ε.Μ.Π.
Έμπειρος Ερευνητής Ε.Π.Ι.Σ.Ε.Υ-Ε.Μ.Π.

Ιούλιος 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχιζοφρένεια είναι μια πολύ σύνθετη ψυχική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία πλήττει σχεδόν το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από πληθώρα συμπτωμάτων που κατηγοριοποιούνται σε θετικά (όπως ψευδαισθήσεις, παραληρηματικές ιδέες), αρνητικά (όπως επίπεδα συναισθήματα, κοινωνική απόσυρση) και γνωσιακά (όπως δυσκολίες μάθησης και προσοχής). Τα αίτια της εμφάνισης της νόσου είναι μάλλον ένας συνδυασμός παραγόντων, τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών, ωστόσο αιτιώδη γονίδια της ασθένειας δεν έχουν ακόμα εντοπιστεί. Επιπλέον, παρότι η σχιζοφρένεια έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας για μεγάλο διάστημα, ακόμα στερούμαστε αποτελεσματικών θεραπειών. Οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί της νόσου εξακολουθούν να είναι μόνο εν μέρει κατανοητοί και έτσι τα τρέχοντα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες και ουσιαστική μεταβλητότητα απόκρισης μεταξύ των ασθενών. Στις μέρες μας είναι πλέον ευρέως αποδεκτό πως οι συνδυαστικές θεραπείες που στοχεύουν σε ποικίλους υποδοχείς, ίσως είναι η απάντηση σε μια πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των διαφόρων συμπτωμάτων της νόσου.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η πολυπλοκότητα της ασθένειας σε συνδυασμό με τη διαθεσιμότητα μεγάλης υπολογιστικής δύναμης ώθησε το ενδιαφέρον προς τη μαθηματική μοντελοποίηση της νόσου σε πλήθος υπολογιστικών (in silico) ερευνητικών προσπαθειών. Αρκετές προσπάθειες εφαρμογής μοντέλων συστημάτων διαφορικών εξισώσεων έχουν πραγματοποιηθεί τόσο για τη διερεύνηση της δυναμικής συμπεριφοράς όσο και της ανάλυσης των ιδιοτήτων σταθερότητας νευρωνικών κυκλωμάτων κλειστού βρόχου των οποίων η δυσλειτουργία πιστεύεται ότι σχετίζεται με τα συμπτώματα της νόσου και τα οποία εμπλέκουν διαφορετικούς τύπους διεγερτικών και ανασταλτικών νευρώνων. Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία επιχειρούμε αρχικά μία ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας αναφορικά με τους κύριους βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου. Στη συνέχεια, εστιάζουμε στην παρουσίαση προσεγγίσεων μοντελοποίησης δυναμικών συστημάτων νευρωνικών κυκλωμάτων που έχουν προταθεί και σχετίζονται με τη νόσο. Τέλος, επικεντρωνόμαστε στην υλοποίηση σε γλώσσα προγραμματισμού Matlab, ενός συγκεκριμένου μοντέλου νευρωνικού κυκλώματος του προμετωπιαίου φλοιού που σχετίζεται με τα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα της ασθένειας (και αναπτύχθηκε από τον Dr.Tanaka) ενώ παράλληλα διερευνούμε τη δυναμική του συμπεριφορά κατά την μεταβολή των παραμέτρων του. Ο κύριος στόχος αυτής της εφαρμογής ήταν να αναπτυχθούν οι ιδέες αλλά και να αποτελέσει τη βάση για μια μελλοντική ιεραρχική μοντελοποίηση η οποία θα ενσωματώνει μοντέλα νευρωνικών κυκλωμάτων σε συνδυασμό με τα υποκείμενα μοντέλα συναπτικών φαινομένων μοριακού επιπέδου, για μια πιο λεπτομερή μελέτη των πολύπλοκων μηχανισμών που πιστεύεται πως σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Μοντελοποίηση Βιολογικών Συστημάτων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Νευρωνικά Κυκλώματα, Σχιζοφρένεια, Δυναμικά Συστήματα, Μαθηματική Μοντελοποίηση, Βιολογικά Συστήματα

ABSTRACT

Schizophrenia is a very complex mental disorder of the central nervous system that affects almost 1% of the world's population. It is characterized by an array of diverse symptoms, categorized as positive (such as hallucinations, delusions), negative (such as flat emotions, social withdrawal) and cognitive symptoms (such as learning and attention difficulties). The causes of the disease are believed to be a combination of genetic and environmental effects, but no causal genes have been identified so far. Although it has attracted the interest of the global research community, we are still lacking effective treatments for the disease. The molecular mechanisms underlying schizophrenia are still only partially understood and thus current antipsychotic drugs may present serious side effects and substantial response variability among patients. It is currently widely accepted that combination therapies targeting multiple receptors may be the answer to a more effective treatment of the various symptoms of the disease.

Over the last decade, the complexity of the disease and the availability of computational power has spurred a lot of interest in its mathematical modeling for the purpose of in silico investigations. There are several attempts to use systems of differential equations to capture the dynamical behavior and analyze the stability properties of closed-loop neuronal circuits involving different types of excitatory and inhibitory neurons, whose dysregulation is believed to be related to the disease symptoms.

This graduate diploma thesis first attempts a review of the contemporary literature regarding the main biological mechanisms involved in the pathogenesis of the disease. Then it focuses on presenting an overview of dynamical systems modeling approaches of neuronal circuits related to schizophrenia. Finally, it focuses on implementing in Matlab a specific neural circuit model of the prefrontal cortex related to the disease (developed by Dr. Tanaka) and explores its dynamical behavior when varying the model parameters. The main objective of this implementation was to develop insights and form the basis for a future multiscale modeling approach that will integrate neuronal circuit models of the underlying molecular level synaptic phenomena for a more complete study of schizophrenia-related mechanisms in silico.

SUBJECT AREA: Modeling of Biological Systems

KEYWORDS: Neural Circuits, Schizophrenia, Dynamical Systems, Mathematical Modeling, Biological Systems

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή Ηλία Μανωλάκο, ο οποίος έδειξε εμπιστοσύνη, δίνοντάς μου τη δυνατότητα να εκπονήσω την πτυχιακή μου εργασία στο συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα. Τον ευχαριστώ επίσης για τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές που μου παρείχε καθόλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον μεταπτυχιακό φοιτητή του προγράμματος Γιώργο Μαυράκη καθώς επίσης και τον κ.Λευτέρη Ουζούνογλου, Διδάκτωρα Ε.Μ.Π, έμπειρο Ερευνητή Ε.Π.Ι.Σ.Ε.Υ-Ε.Μ.Π. για την πολύτιμη συνεισφορά τους όλους αυτούς τους μήνες. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ.Βεκρέλλη Κώστα, Ερευνητή Β' του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) για τα σχόλια και τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή της διπλωματικής μου εργασίας.

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	15
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
1.1 Γενικά	16
1.2 Κίνητρο,Στόχοι και Δομή της Εργασίας	16
2. ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΠΕΡΙ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ	19
2.1 Εισαγωγικά	19
2.2 Συμπτωματολογία Νόσου	19
2.3 Αιτιολογία Νόσου	21
2.4 Γενετικά Ευρήματα.....	21
2.5 Η πρωτεΐνη DARPP-32 και ο ρόλος της	24
2.6 Η Ντοπαμίνη και ο ρόλος της	25
2.6.1 Υποδοχείς Ντοπαμίνης <i>D1R</i> και <i>D2R</i>	26
2.6.2 Υποδοχείς Ντοπαμίνης <i>D3R</i> και <i>D4R</i>	29
2.7 Η Γλουταμίνη και ο ρόλος της	30
2.8 Σεροτονίνη και νευροδιαβιβαστής Gaba	30
2.9 Σύνθεση Ερευνητικών Προσεγγίσεων.....	31
2.10 Φαρμακευτικές Προσεγγίσεις	31
2.10.1 Τυπικά Αντιψυχωτικά (Φάρμακα 1 ^{ης} Γενιάς)	32
2.10.2 Ατυπικά Αντιψυχωτικά (Φάρμακα 2 ^{ης} Γενιάς).....	32
2.10.3 Αντιψυχωτικά Φάρμακα 3 ^{ης} Γενιάς	33
2.11 Παρενέργειες - Ανάγκη για επιπλέον Έρευνα	33
3. Η ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	35
3.1 Σηματοδότηση του Ασβεστίου σε Φυσιολογικές Καταστάσεις στο Κύτταρο	35
3.2 Ασβέστιο και Ρυθμοί Πυροδότησης Νευρώνων στη Σχιζοφρένεια	36
3.3 Σηματοδότηση Ασβεστίου στους νευρώνες	37
3.4 Σύνδεση σηματοδότησης Ασβεστίου με βασικές μοριακές υποθέσεις Σχιζοφρένειας ...	39
3.4.1 Ασβέστιο και Υπόθεση της Ντοπαμίνης	39
3.4.2 Ασβέστιο και Υποθέσεις Γλουταμίνης-Gaba	39
3.5 Το Ασβέστιο και οι Ασθένειες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	41
4. ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	43
4.1 Γενικά	43

4.2	Πουρινεργικοί Υποδοχείς	43
4.2.1	Υποδοχείς Αδενοσίνης P1	43
4.2.2	Υποδοχείς Αδενοσίνης P2 (P2X & P2Y)	44
4.3	Η Ντοπαμίνη ως Ρυθμιστής	45
4.4	Η Σεροτονίνη ως Ρυθμιστής.....	45
4.5	Σύνθετες Αλληλεπιδράσεις Ρυθμιστών και Επιρροή της Συναπτικής Πλαστικότητας ...	46
5.	ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	48
5.1	Ανασκόπηση Προσεγγίσεων Μαθηματικής Μοντελοποίησης	48
5.1.1	Μοντελοποίηση Δυναμικών Συστημάτων	48
5.2	Ανασκόπηση Μοντελοποίησης της Ομάδας Deco	50
5.3	Ανασκόπηση Μοντελοποιήσεων της Ομάδας Tanaka	54
5.3.1	Σύνδεση Σχιζοφρένειας με Δυσλειτουργικούς Ανασταλτικούς Νευρώνες GABA	54
5.3.2	Ντοπαμινεργική Ρύθμιση Εργασιακής Μνήμης και Σύνδεση με τη Σχιζοφρένεια	56
5.4	Λοιπές Προσεγγίσεις Μαθηματικής Μοντελοποίησης	59
5.4.1	Εννοιολογικά Μοντέλα	59
5.4.2	Μοντέλα Συσχέτισης	60
5.4.3	Ντετερμινιστικά Μοντέλα	60
5.4.4	Στοχαστικά Μοντέλα	60
5.4.5	Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	61
5.4.6	Μηχανιστικά Μοντέλα	61
5.5	Ιεραρχική Μοντελοποίηση	62
5.5.1	Γενικά	62
5.5.2	Προσεγγίσεις Ιεραρχικής Μοντελοποίησης στη Σχιζοφρένεια	63
5.5.3	Εργαλεία Ιεραρχικής Μοντελοποίησης	65
6.	ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΝΕΥΡΩΝΙΚΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ ΣΧΕΤΙΚΟΥ ΜΕ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	66
6.1	Εισαγωγικά	66
6.2	Μέθοδοι και Αποτελέσματα της Ανάλυσης	70
6.2.1	Διάγραμμα μηδενοκλινών	70
6.2.2	Διαγράμματα Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού	73
6.2.3	Τρισδιάστατα Διαγράμματα Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού	77
6.3	Ανάλυση Ευαισθησίας	80
6.3.1	Παροδική Εξωτερική Είσοδος (<i>I_{cue}</i>)	80
6.3.2	Αρχικές Τιμές Συναπτικής Αποδοτικότητας από τον νευρωνικό πληθυσμό p στον εαυτό του ($W_{pp}(0)$) ⁸³	
6.3.3	Αρχικές Τιμές Συναπτικής Αποδοτικότητας από τον νευρωνικό πληθυσμό p στους νευρωνικούς πληθυσμούς c και n (W_{pc0}, W_{pn0})	88
6.3.4	Αρχικές Τιμές Χρονικών Σταθερών νευρωνικών πληθυσμών c και n (τ_{c0}, τ_{n0})	93
6.3.5	Όριο Ενεργοποίησης Αναστολής από νευρώνες chandelier (x_0)	95
7.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	98
7.1	Σύνοψη Εργασίας	98
7.2	Μελλοντικές Κατευθύνσεις - Ιδέες για την Επέκταση του Μοντέλου	99
7.2.1	Το Ασβέστιο ως ενδιάμεσος μηχανισμός επιρροής της συναπτικής πλαστικότητας	99

7.2.2	Ο Ρόλος της Σχέσης Σεροτονίνης-Ντοπαμίνης στον έλεγχο της κατεύθυνσης της Συναπτικής Πλαστικότητας	100
7.3	Υποδοχείς Ντοπαμίνης <i>D2&D4</i> στη Συναπτική Πλαστικότητα.....	100
	ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	102
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 : Ρύθμιση πρωτεΐνης DARPP-32 από την Ντοπαμίνη και Γλουταμίνη [28].	25
Εικόνα 2 : Μοριακά Γεγονότα της Ενεργοποίησης των υποδοχέων ντοπαμίνης D1R και D2R [19].	27
Εικόνα 3 : Υπόθεση Ελκυστών Σχιζοφρένειας [19].	28
Εικόνα 4 : Σηματοδοτικά μονοπάτια ενεργοποιημένα από τα ετερομερή D1 – D2 [19].	29
Εικόνα 5 : Βασικοί Μηχανισμοί Σηματοδότησης Ασβεστίου στο Κύτταρο [30].	36
Εικόνα 6 : Βιολογικοί Μηχανισμοί Επιρροής Νευρωνικών Ρυθμών Σχιζοφρένειας [34].	38
Εικόνα 7 : Απορρύθμιση Ρυθμιστικών Μονοπατιών Σηματοδότησης Ασβεστίου σε Σχιζοφρένεια, Διπολική Διαταραχή και Άλτσχάιμερ [34].	41
Εικόνα 8 : Δράση Υποδοχέων Σεροτονίνης 5-HT _{1A} R με Υποδοχείς Ντοπαμίνης D1R και D2R στον Προσδιορισμό της Κατεύθυνσης της Συναπτικής Πλαστικότητας [39].	46
Εικόνα 9 : Ανάλυση Ροής Δικτύου Ελκυστών για Μειωμένες Αγωγιμότητες Καναλιών NMDA και GABA [50].	51
Εικόνα 10 : Περίληψη Υπόθεσης Ελκυστών με Συμπτώματα της Σχιζοφρένειας (Top-Down προσέγγιση) [50].	52
Εικόνα 11 : Δραστηριότητα PFC για διαφορετικά επίπεδα νευρωνικής αναστολής. A: Control, B: Αυξημένη αναστολή από τους νευρώνες chandelier, C: Μειωμένη αναστολή από νευρώνες Gaba με δυσλειτουργικούς νευρώνες chandelier, D: Αυξημένη αναστολή από νευρώνες Gaba [3].	55
Εικόνα 12 : Αρχιτεκτονική του Μοντέλου [3].	55
Εικόνα 13 : Αρχιτεκτονική Μοντέλου [51].	58
Εικόνα 14 : Διάγραμμα Διακλάδωσης Νευρωνικής Δραστηριότητας Πυραμιδικών Νευρώνων στο DLPFC για Αυξημένα(A) και Μειωμένα(C) επίπεδα Γλουταματεργικής Διαβίβασης [44].	59
Εικόνα 15 : Χωροχρονικές Κλίμακες στη Βιολογία	63
Εικόνα 16 : Αρχιτεκτονική Μοντέλου Νευρωνικού Κυκλώματος στη Σχιζοφρένεια [3].	66
Εικόνα 17 : Συναρτήσεις Ενεργοποίησης Νευρωνικών Πληθυσμών Gaba(N) και Chandelier(C).	68
Εικόνα 18 : Διάγραμμα Μηδενοκλινών Πυραμιδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση A, z=3).	71
Εικόνα 19 : Διάγραμμα μηδενοκλινών Πυραμιδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση A1, μεγέθυνση της περίπτωσης A).	71
Εικόνα 20 : Διάγραμμα μηδενοκλινών Πυραμιδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση B, z=5).	72
Εικόνα 21 : Διάγραμμα μηδενοκλινών Πυραμιδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση C, z=7).	72

Εικόνα 22 : Διάγραμμα Ισουψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την control περίπτωση (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση Β).	73
Εικόνα 23 : Διάγραμμα Ισουψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση με δυσλειτουργική αναστολή από νευρώνες Chandelier (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση Α).	74
Εικόνα 24 : Διάγραμμα Ισουψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση μειωμένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση C).	74
Εικόνα 25 : Διάγραμμα Ισουψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση αυξημένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση D).	75
Εικόνα 26 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση με δυσλειτουργική αναστολή από νευρώνες Chandelier (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση Α).	77
Εικόνα 27 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την control περίπτωση (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση Β).	78
Εικόνα 28 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση μειωμένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση C).	78
Εικόνα 29 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση αυξημένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2,Περίπτωση D).	79
Εικόνα 30 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $Ic_{ue} = 0.001$ (Περίπτωση Α).	81
Εικόνα 31 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $Ic_{ue} = 0.0016$ (Περίπτωση Β).	81
Εικόνα 32 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $Ic_{ue} = 0.0006$ (Περίπτωση C).	82
Εικόνα 33 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $Ic_{ue} = 0.0017$ (Περίπτωση D).	82
Εικόνα 34 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00052$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α).	84
Εικόνα 35 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00056$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α).	84
Εικόνα 36 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00053$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β).	85
Εικόνα 37 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00059$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β).	85
Εικόνα 38 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00050$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C).	86
Εικόνα 39 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00055$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C).	86
Εικόνα 40 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00053$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D).	87
Εικόνα 41 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp0} = 0.00058$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D).	87
Εικόνα 42 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n0} = 0.00032$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α).	89
Εικόνα 43 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n0} = 0.0005$ με εμφάνιση της Κατάστασης H (Περίπτωση Α).	89

Εικόνα 44 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc}, n0 = 0.00029$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β).....	90
Εικόνα 45 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc}, n0 = 0.00042$ με εμφάνιση της Κατάστασης Η (Περίπτωση Β).....	90
Εικόνα 46 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc}, n0 = 0.00035$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C).....	91
Εικόνα 47 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc}, n0 = 0.00054$ με εμφάνιση της Κατάστασης Η (Περίπτωση C).....	91
Εικόνα 48 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc}, n0 = 0.00031$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D).....	92
Εικόνα 49 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc}, n0 = 0.00045$ με εμφάνιση της Κατάστασης Η (Περίπτωση D).....	92
Εικόνα 50 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau c, n0 = 4.3$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β).....	93
Εικόνα 51 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau c, n0 = 4.8$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α).....	94
Εικόνα 52 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau c, n0 = 5.2$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C).....	94
Εικόνα 53 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau c, n0 = 4.5$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D).....	95
Εικόνα 54 : Πολύ Πρόωρη Ενεργοποίηση Αναστολής από Νευρώνες Chandelier ($x0=0.1$) (Περίπτωση Β)	96
Εικόνα 55 : Ενδιάμεση Ενεργοποίηση Αναστολής από Νευρώνες Chandelier ($x0=0.3$) (Περίπτωση Β).....	96
Εικόνα 56 : Καθυστερημένη Ενεργοποίηση Αναστολής από Νευρώνες Chandelier ($x0=1.0$) (Περίπτωση Β)	97

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 - Τιμές Παραμέτρων [51]	57
Πίνακας 2 - Τιμές Παραμέτρων/Αρχικών Τιμών [57].	69
Πίνακας 3 - Διακυμάνσεις Τιμών Παραμέτρων διαφορετικών Gabaεργικών αναστολών [3].	70
Πίνακας 4 - Εύρη Τιμών με Διαχωρισμό στις καταστάσεις Inverted U και H	83
Πίνακας 5 - Εύρη Τιμών με Διαχωρισμό στις καταστάσεις Inverted U και H	88

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία με θέμα “Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας και Προσομοίωση Μοντέλων Νευρωνικών Κυκλωμάτων Σχετικών με τη Σχιζοφρένεια”, εκπονήθηκε στα πλαίσια της απόκτησης μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στην κατεύθυνση Βιοπληροφορικής του διιδρυματικού μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών Τεχνολογίες Πληροφορικής στην Ιατρική και τη Βιολογία του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αρχική ιδέα για την εργασία ανήκει στον επιβλέποντα καθηγητή μου Ηλία Μανωλάκο ο οποίος ύστερα από συζήτηση μου εξέφρασε τις ιδέες του προτείνοντάς μου το εν λόγω θέμα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γενικά

Η εξαιρετικά σύνθετη ταυτότητα της σχιζοφρένειας έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας για πάνω από μισό αιώνα. Σύγχρονα ερευνητικά ερωτήματα, ορισμένα εκ των οποίων αρκετά αμφιλεγόμενα, όπως είναι ο βαθμός συρρίκνωσης του εγκεφάλου ατόμων με σχιζοφρένεια, ο βαθμός υπερευαισθησίας στην ντοπαμίνη αλλά και η ανθεκτικότητα μερίδας ασθενών στις υπάρχουσες αντιψυχωτικές θεραπείες, αποτελούν μερικά μόνο από τα θέματα τα οποία είναι ανοιχτά προς διερεύνηση [1]. Παράλληλα, το γεγονός ότι ακόμα και στις μέρες μας δεν υπάρχει ολοκληρωμένη θεραπεία της ασθένειας, σε συνδιασμό με την πρόκληση ποικίλων παρενεργειών από τις υπάρχουσες φαρμακολογικές προσεγγίσεις, καθιστούν τη σχιζοφρένεια μία από τις πιο δύσκολα κατανοήσιμες ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Λόγω της έλλειψης αξιόπιστων βιολογικών δεικτών, η διάγνωση διαφόρων ψυχικών διαταραχών, πραγματοποιείται κατόπιν κλινικής εξέτασης των συμπτωμάτων και συμπεριφορών των ασθενών. Ειδικότερα για τη σχιζοφρένεια η διάγνωση περιλαμβάνει κριτήρια όπως είναι η συνεχής παρουσία δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων (θετικά στην αρχή ακολουθούμενα από αρνητικά ή/και γνωσιακά) για περισσότερο από ένα μήνα, καθώς επίσης και οι επιπτώσεις στις λειτουργίες του ασθενούς να είναι εμφανείς για τουλάχιστον έξι μήνες [2].

Πολλές προσπάθειες γεφύρωσης του κενού μεταξύ των παρατηρούμενων συμπτωμάτων και της εύρεσης πιθανών βιολογικών δεικτών έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια. Επιπλέον, παρότι οι ερευνητικές πειραματικές μελέτες παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση των μη φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών στη σχιζοφρένεια, το γεγονός ότι πολλές φορές μπορεί να “παραβιάζουν” διάφορους κοινωνικοηθικούς παράγοντες αλλά και να υπερβαίνουν οικονομικά όρια, τις καθιστά ιδιαίτερα περιορισμένες [2].

Συνυπολογίζοντας όλα τα παραπάνω γίνεται σαφές πως η χρήση υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων κρίνεται αναγκαία για τη διερεύνηση της πολύπλοκης λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου σε σχέση με τις ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Διάφορα υλοποιηθέντα μοντέλα των τελευταίων ετών έχουν φανεί ιδιαίτερα χρήσιμα στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης των νευρωνικών κυκλωμάτων με τις συνακόλουθες λειτουργίες τους. Η ενσωμάτωση μοντέλων διαφορετικών επιπέδων (multiscale models) μπορεί να προσφέρει μια πιο λεπτομερή περιγραφή ενός φαινομένου αλλά και να καταστήσει πιο σαφείς τους υποκείμενους μηχανισμούς του. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να επιτευχθούν προβλέψεις οι οποίες να οδηγήσουν την ερευνητική κοινότητα σε καινοτόμες ερευνητικές υποθέσεις και ισχυρισμούς [2].

1.2 Κίνητρο, Στόχοι και Δομή της Εργασίας

Με κριτήριο όσα αναφέραμε παραπάνω, το κίνητρο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να αποτελέσει έναν βασικό οδηγό παροχής των πιο σημαντικών πληροφοριών αναφορικά με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Παράλληλα μέσω του πρακτικού της κομματιού αλλά και της καταγραφής ορισμένων βασικών ιδεών επέκτασης να εμπνεύσει την ερευνητική κοινότητα στην κατεύθυνση της κατασκευής πιο σύνθετων μοντέλων νευρωνικών δικτύων σχετικών με τη νόσο.

Πιο συγκεκριμένα, το θεωρητικό σκέλος της εργασίας έχει ως στόχο την ανάδειξη της πολυπλοκότητας της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας μέσω της ανασκόπησης της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τη μαθηματική μοντελοποίηση νευρωνικών κυκλωμάτων σχετικών με τη νόσο.

Αντίστοιχα, μέσω του πρακτικού σκέλους της διπλωματικής, στόχος είναι η υλοποίηση σε Matlab ενός χαρακτηριστικού παραδείγματος-μοντέλου νευρωνικού κυκλώματος στη σχιζοφρένεια (παραγωγή κώδικα και αναπαραγωγή πρωτότυπων αποτελεσμάτων δημοσίευσης [3]) καθώς επίσης και η διερεύνηση της συμπεριφοράς του για διαφορετικές τιμές παραμέτρων, το οποίο θα μπορέσει να αποτελέσει τη βάση για μία μελλοντική κατασκευή ενός πιο σύνθετου μοντέλου το οποίο θα ενσωματώνει διαφορετικές χωροχρονικές κλίμακες για την καλύτερη ερμηνεία της νόσου.

Πιο συγκεκριμένα, στο Κεφάλαιο 2 θα προβούμε σε μια γενική καταγραφή ορισμένων εισαγωγικών στοιχείων που αφορούν στη σχιζοφρένεια όπως είναι η αιτιολογία της νόσου, τα συμπτώματα, οι υπάρχουσες φαρμακολογικές προσεγγίσεις ίασης της ασθένειας, καθώς επίσης και τα πιο σημαντικά γενετικά ευρήματα γονιδιωματικών περιοχών με άμεση συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια. Παράλληλα, θα καταγράψουμε τη βασική θεωρία περί ανάμειξης των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης, γλουταμίνης, σεροτονίνης και Gaba στην παθογένεση της σχιζοφρένειας. Ειδικότερα, θα γίνει αναφορά στις βασικές υποθέσεις απορρύθμισης των προαναφερθέντων νευροδιαβιβαστών ενώ παράλληλα στο τέλος του κεφαλαίου θα γίνει συνοπτική σύνθεση όλων των προσεγγίσεων επισημαίνοντας την πολυπλοκότητα στην παθογένεση της νόσου.

Στο Κεφάλαιο 3, θα αναφερθούμε στις πιο βασικές λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται το ασβέστιο, τονίζοντας τη σημαντικότητα της ομαλής λειτουργίας του στους νευρώνες. Στο τέλος του κεφαλαίου θα επισημάνουμε τις βασικές διαταραχές σε διεργασίες του ασβεστίου σε ορισμένες από τις πιο δημοφιλείς ψυχιατρικές νόσους, όπως είναι η νόσος του Huntington, η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson.

Στο Κεφάλαιο 4, θα δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο βιολογικό μηχανισμό της συναπτικής πλαστικότητας, η διαταραχή της οποίας θεωρείται υπεύθυνη για τη δημιουργία των πρώτων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Παράλληλα, θα γίνει συνοπτική αναφορά του ρόλου ορισμένων βασικών νευροδιαβιβαστών στη διαμόρφωση της συναπτικής πλαστικότητας.

Στο Κεφάλαιο 5, θα επιχειρήσουμε να καταγράψουμε ορισμένες βασικές προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποίησης διαφόρων πτυχών της σχιζοφρένειας. Στη συνέχεια, θα γίνει λεπτομερής περιγραφή τριών μοντελοποιήσεων δυναμικών συστημάτων στη σχιζοφρένεια, όπου και θα γίνει περιγραφή των ισχυρισμών και μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν στην εκάστοτε υλοποίηση. Στο τέλος του κεφαλαίου θα αναδείξουμε τη σπουδαιότητα της ιεραρχικής μοντελοποίησης για τη διερεύνηση πιο αξιόπιστων θεραπειών. Καταλήγοντας, θα περιγράψουμε κάποιες βασικές προσεγγίσεις ιεραρχικής μοντελοποίησης στη σχιζοφρένεια ενώ στην τελευταία ενότητα θα αναφερθούμε στα δύο πιο δημοφιλή εργαλεία ιεραρχικής μοντελοποίησης τονίζοντας τα πιο βασικά χαρακτηριστικά τους.

Στο Κεφάλαιο 6, θα πραγματοποιηθεί η βασική υλοποίηση της διπλωματικής εργασίας η οποία αφορά στην αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων μίας εκ των τριών μοντελοποιήσεων δυναμικών συστημάτων που περιγράψαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Στο τέλος του κεφαλαίου να προβούμε σε ανάλυση ευαισθησίας των πιο βασικών παραμέτρων του μοντέλου ερευνώντας το βαθμό της επιρροής τους στην εξαγωγή των τελικών αποτελεσμάτων.

Καταλήγοντας, στο Κεφάλαιο 7 θα προβούμε σε μία σύνοψη της εργασίας προτείνοντας παράλληλα κάποιες βασικές ιδέες επέκτασης του υλοποιηθέντος μοντέλου το οποίο μπορεί να αποτελέσει τη βάση για μία ιεραρχική μοντελοποίηση των αλληλεπιδρώντων επιπέδων του κυττάρου.

2. ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΠΕΡΙ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Στις παρακάτω ενότητες θα κάνουμε μία ιστορική αναδρομή στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Πιο συγκεκριμένα, θα προβούμε σε καταγραφή ορισμένων βασικών θεμάτων που αφορούν στη νόσο όπως είναι η αιτιολογία, τα διάφορα συμπτώματά της ασθένειας, τα γενετικά ευρήματα, οι βασικές υποθέσεις δυσλειτουργίας νευροδιαβιβαστών που οδηγούν στη σχιζοφρένεια, αλλά και οι υπάρχουσες φαρμακευτικές προσεγγίσεις αντιμετώπισης της νόσου. Στο τέλος του κεφαλαίου, θα αναφερθούμε στο ρόλο της πρωτεΐνης DARPP-32 στην παθογένεση της νόσου ενώ παράλληλα θα αναδείξουμε την ανάγκη εύρεσης πιο αξιόπιστων φαρμακευτικών σκευασμάτων για την καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου.

2.1 Εισαγωγικά

Η σχιζοφρένεια είναι μία πολύ σοβαρή χρόνια ψυχική διαταραχή η οποία επηρεάζει σχεδόν το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Παρότι αποτελεί αντικείμενο έρευνας για πάνω από έναν αιώνα, οι μοριακοί μηχανισμοί που την προκαλούν παραμένουν ασαφείς.

Σε αντίθεση με άλλες ασθένειες του ανθρωπίνου εγκεφάλου, η σχιζοφρένεια αποτελεί ίσως την πιο πολύπλοκη νόσο με την παρουσία ποικίλων παραγόντων να επηρεάζουν την εμφάνισή της. Όπως θα δούμε παρακάτω διάφοροι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της ασθένειας [4].

Η έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων, όπως συμβαίνει και στις περισσότερες νευροψυχιατρικές νόσους, πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της όψιμης εφηβείας (~18 με 20 χρόνων). Ο βασικότερος λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι σε αυτή την ηλικία συμβαίνουν οι πιο σημαντικές συναπτικές αλλαγές στους νευρωνικούς πληθυσμούς του ανθρωπίνου εγκεφάλου. Βιολογικοί μηχανισμοί όπως είναι η σημαντική συρρίκνωση των συνάψεων (synaptic pruning) καθιστούν την εφηβεία ως μία εξαιρετικά ευάλωτη ηλικία για την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας [4].

Στη συνέχεια, θα καταγράψουμε τις διαφορετικές κατηγορίες συμπτωμάτων της νόσου κάνοντας παράλληλα αναφορά σε ορισμένα παραδείγματα συμπτωμάτων από κάθε κατηγορία.

2.2 Συμπτωματολογία Νόσου

Η σχιζοφρένεια επηρεάζει σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο ο ασθενής αισθάνεται, σκέφτεται και κατ'επέκταση συμπεριφέρεται. Ωστόσο, όπως επισημάναμε και νωρίτερα, η εξαιρετικά σύνθετη παθοφυσιολογία έχει ως αποτέλεσμα αυτή να επηρεάζει εντελώς διαφορετικά τους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει μερικά από τα συμπτώματα της ασθένειας τα οποία να είναι παροδικά και εντελώς διαφορετικά από τα συμπτώματα που εμφανίζει κάποιος άλλος ασθενής που έχει διαγνωστεί με την ίδια νόσο. Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας χωρίζονται σε τρεις κύριες κατηγορίες, τα θετικά, τα αρνητικά και τα γνωσιακά συμπτώματα.

Αρχικά με τον όρο θετικά συμπτώματα αναφερόμαστε στην παρουσία συμπτωμάτων τα οποία είναι αδύνατο να παρουσιαστούν σε άτομα που δεν έχουν διαγνωστεί με τη συγκεκριμένη νόσο. Τα συμπτώματα αυτά συμπεριλαμβάνουν τις ψευδαισθήσεις, τις αυταπάτες, τις διαταραγμένες σκέψεις, καθώς επίσης και τις αλλαγές στη σκέψη και τη συμπεριφορά.

Πιο συγκεκριμένα, οι ψευδαισθήσεις αφορούν πράγματα και καταστάσεις που ο ασθενής βλέπει, ακούει, μυρίζει, ακουμπάει ή και γεύεται. Όλες αυτές οι αισθήσεις είναι φανταστικές καθώς συμβαίνουν στο μυαλό του ασθενή και μόνο. Οι κυριότερες ψευδαισθήσεις που εμφανίζουν οι σχιζοφρενείς είναι το άκουσμα ανύπαρκτων φωνών καθώς επίσης και η παρατήρηση υπό μορφή οραμάτων φανταστικών οντοτήτων [5].

Παράλληλα, με τον όρο αυταπάτη ορίζεται η μόνιμη πεποίθηση πως κάτι είναι αληθινό παρότι δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Οι αυταπάτες αφορούν είτε καταστάσεις οι οποίες μπορούν να συμβούν στην αληθινή ζωή ή εντελώς φανταστικά γεγονότα τα οποία είναι αδύνατο να συμβούν [5].

Επιπρόσθετα, ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι εξαιρετικά πιθανό να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην οργάνωση της σκέψης τους και κατ'επέκταση του λόγου τους σε συζητήσεις με άλλους ανθρώπους. Αρκετοί ασθενείς επίσης εμφανίζουν σημαντικές δυσκολίες στη συγκέντρωση ενώ αρκετά συχνά μεταπηδούν από τη μία σκέψη στην άλλη [5].

Τέλος, αρκετοί σχιζοφρενείς εμφανίζουν αλλαγές στις σκέψεις και συμπεριφορές τους. Ειδικότερα, μπορεί να συμπεριφέρονται απρόβλεπτα σε σύγκριση με υγιείς ενώ παράλληλα χαρακτηρίζονται από έλλειψη οργάνωσης στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Επιπλέον, αρκετά συχνά ντύνονται αλλόκοτα καθώς επίσης και βρίσκουν τον εαυτό τους χειραγωγούμενο από άλλους [5].

Σε αντίθεση με τα θετικά συμπτώματα της νόσου, τα αρνητικά συμπτώματα αφορούν στην απουσία αισθημάτων, αισθήσεων ακόμα και σκέψεων. Αξίζει να αναφέρουμε πως τα συμπτώματα αυτά είναι πιθανόν να αρχίσουν να εμφανίζονται αρκετά χρόνια πριν ο ασθενής εμφανίσει την ψύχωση. Η κατηγορία αυτή συμπτωμάτων μπορεί να περιλαμβάνει την απώλεια ενδιαφέροντος του ασθενή για την εμφάνιση ή την προσωπική του υγιεινή, την απώλεια κινήτρου στη ζωή αλλά και στις διάφορες κοινωνικές δραστηριότητες, καθώς επίσης και την απώλεια συγκέντρωσης. Παράλληλα, αρκετά συχνά ασθενείς με σχιζοφρένεια αισθάνονται περίεργα και αμήχανα κατά την συναναστροφή τους με άλλα άτομα [5], [6].

Στην τελευταία κατηγορία συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας έχουμε τα γνωσιακά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά είναι ανεπαίσθητα και στην πλειονότητα των περιπτώσεων ανιχνεύονται έπειτα από συγκεκριμένες νευροψυχολογικές εξετάσεις. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει καταστάσεις όπως η μειωμένη ικανότητα στην αποθήκευση πληροφοριών, η δυσκολία των ασθενών να πάρουν αποφάσεις καθώς επίσης και προβλήματα στην “μνήμη εργασίας” (working memory), μιας ξεχωριστής ικανότητας των ανθρώπων να αποθηκεύουν πρόσφατες πληροφορίες με σκοπό την άμεση χρησιμοποίησή τους [5], [6].

Στην επόμενη ενότητα θα αναφερθούμε στους πιο βασικούς παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας.

2.3 Αιτιολογία Νόσου

Αρχικά να αναφέρουμε πως μολονότι αρκετές ερευνητικές προσπάθειες έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο την κατανόηση των ακριβών αιτιών εμφάνισης της σχιζοφρένειας, λίγα πράγματα είναι γνωστά αναφορικά με το ποιοι ακριβώς είναι οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση της νόσου. Παρόλαυτα, είναι πλέον γνωστό πως ο μεταβαλλόμενος φαινότυπος της σχιζοφρένειας εξαρτάται άμεσα από ένα πλήθος αλληλεπιδρώντων παραγόντων, τόσο γενετικών όσο και κοινωνικο-περιβαλλοντικών [7].

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ασθένειας. Πιο συγκεκριμένα, διάφοροι ερευνητές έχουν αποδείξει πως η επικινδυνότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας ανέρχεται στο 10% για συγγενείς πρώτου βαθμού και στο 2% για συγγενείς δεύτερου βαθμού [8]. Παράλληλα, στην περίπτωση των μονοζυγωτικών διδύμων, η πιθανότητα το ένα παιδί να εμφανίσει σχιζοφρένεια σε περίπτωση που το δεύτερο έχει διαγνωστεί με τη νόσο είναι 48% [8]. Αντίθετα, στα διζυγωτικά δίδυμα οι αντίστοιχες πιθανότητες μειώνονται αρκετά και κυμαίνονται μεταξύ του 12% και 14% [8].

Τέλος, στην περίπτωση, όπου και οι δύο γονείς έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια, η πιθανότητα του να αποκτήσουν παιδί με την ασθένεια είναι περίπου 40% [8]. Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, σημαντική συνεισφορά στην εμφάνιση της νόσου έχουν και διάφοροι κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνονται στρεσογόνοι παράγοντες όπως είναι η αίσθηση της εθνικής μειονότητας και της κοινωνικής απομόνωσης, η παρουσία ψυχικών τραυμάτων προερχόμενων από την παιδική ηλικία αλλά και η αυξημένη πίεση η οποία μπορεί να προκληθεί κατά τη διαμονή σε μία αστική περιοχή [8]. Παράλληλα, κοινωνικοί παράγοντες όπως οι διάφορες οικονομικές αντιξοότητες και φυλετικές διακρίσεις μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση παραληρηματικών ή ψυχωτικών συμπεριφορών [8].

Στη συνέχεια θα προβούμε σε μία ιστορική αναδρομή καταγραφής των γενετικών ευρημάτων διάφορων μελετών εύρεσης γονιδιωματικών περιοχών άμεσα συνδεδεμένων με τη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Τα πιο σύγχρονα ευρήματα θεωρούνται αρκετά σημαντικά μιας και αποτελούν στόχους ποικίλων φαρμακολογικών προσεγγίσεων.

2.4 Γενετικά Ευρήματα

Οι αρχικές μελέτες εύρεσης γενετικών πληροφοριών άμεσα συσχετισμένων με τη σχιζοφρένεια ήταν μεμονωμένες και οδήγησαν σε αμφισβητούμενα αποτελέσματα. Το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα πραγματοποιήθηκαν αρκετές μελέτες οικογενειών (family studies) αλλά και μελέτες υιοθεσίας (adoption studies). Η βασική υπόθεση των μεμονωμένων μελετών οικογενειών ήταν η ακολουθη: με δεδομένο ότι τα μονοζυγωτικά δίδυμα (μοιράζονται το 100% των γονιδίων τους) και τα διζυγωτικά δίδυμα (μοιράζονται το 50% των γονιδίων τους) μοιράζονται το περιβάλλον στο οποίο μεγαλώνουν, τότε τα υψηλότερα ποσοστά που εμφανίζουν τα μονοζυγωτικά δίδυμα στην απόκτηση της σχιζοφρένειας είναι αποτέλεσμα των γενετικών τους ομοιοτήτων [9].

Στη συνέχεια των ερευνών, οι ποικίλες μελέτες υιοθεσίας διερεύνησαν τους διαφορετικούς βαθμούς επιρροής της γενετικής προδιάθεσης σε συνδιασμό με το περιβάλλον διαβίωσης. Ειδικότερα, οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι

πιθανότητες απόκτησης σχιζοφρένειας ήταν μεγαλύτερες σε παιδιά τα οποία γεννήθηκαν από γονείς με σχιζοφρένεια αλλά υιοθετήθηκαν από υγιείς σε σχέση με το αντίθετο [9].

Μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης ολόκληρου του ανθρώπινου γονιδιώματος ξεκίνησαν πιο συντονισμένες μελέτες εύρεσης γονιδιωματικών περιοχών άμεσης συσχέτισης με τη σχιζοφρένεια. Αρχικά, διάφορες μελέτες “σύνδεσης” (linkage studies) πραγματοποιήθηκαν οι οποίες βασίστηκαν στην παρατήρηση πως οι γενετικοί δείκτες οι οποίοι βρίσκονταν κοντά στο ίδιο χρωμόσωμα έχουν την τάση να κληρονομηθούν μαζί (να παραμείνουν ενωμένοι κατά τη μείωση). Παρόλαυτα, διάφορες μελέτες μετά-ανάλυσης έδειξαν ότι πολλές χρωμοσωμικές περιοχές είναι δυνατόν να περιέχουν περιοχές “ευαίσθητες” στη σχιζοφρένεια και όχι μόνο όσες βρίσκονται κοντά στο ίδιο χρωμόσωμα [9].

Ακολούθως, το επόμενο κύμα μελετών περιελάμβανε τις μελέτες “υποψήφιων γονιδίων” (candidate gene studies) οι οποίες διερεύνησαν το βαθμό συσχέτισης “ευαίσθητων” γονιδίων με τη σχιζοφρένεια. Οι μελέτες αυτές σε αντίθεση με τις προηγούμενες είχαν τη δυνατότητα να βρίσκουν γονίδια με μικρή συμμετοχή στην παθογένεση της νόσου. Στις μέρες μας περισσότερα από 100 “υποψήφια γονίδια” έχουν ταυτοποιηθεί, παρόλαυτα τα συνολικά αποτελέσματα παραμένουν απογοητευτικά [9].

Τα πενιχρά αποτελέσματα όλων των ανωτέρω μελετών κινητοποίησαν την ερευνητική κοινότητα την τελευταία δεκαετία με αποτέλεσμα να γίνουν πολλές μελέτες συσχέτισης του ανθρώπινου γονιδιώματος (GWAS studies) φέρνοντας στην επιφάνεια τόσο μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) όσο και παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων (CNVs) σε πάνω από 100 γονιδιωματικές περιοχές με σημαντική συσχέτιση με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας [10]. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν γονίδια γνωστά ως προς τη συνεισφορά τους στη νόσο αλλά και καινούρια γονίδια άγνωστης ταυτότητας.

Το βασικό σκεπτικό πίσω από τις μελέτες αυτές ήταν το ακόλουθο: εάν υπάρχουν συγκεκριμένες παραλλαγές αλληλόμορφων οι οποίες εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς από ότι σε υγιείς, τότε οι παραλλαγές αυτές μπορεί να αποτελούν ένδειξη μιας γενετικής συσχέτισης. Οι μελέτες συσχέτισης του ανθρώπινου γονιδιώματος συνολικά απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα των μελετών “υποψήφιων γονιδίων” αλλά και των μελετών “σύνδεσης”.

Μία σημαντική μοριακή γενετική μελέτη της σχιζοφρένειας συνδίασε τα διαθέσιμα δείγματα σχετικά με τη σχιζοφρένεια προηγούμενων μελετών σε μία ενιαία μοναδική μελέτη καταφέροντας να αναγνωρίσει επιτυχώς 128 ανεξάρτητες συσχετίσεις με τη σχιζοφρένεια. Οι συσχετίσεις αυτές κάλυπταν συνολικά 108 συντηρημένες περιοχές, 83 από τις οποίες δεν είχαν ποτέ αναφερθεί στο παρελθόν [11]. Το 75% των περιοχών αυτών περιελάμβανε επίσης γονίδια κωδικοποίησης σημαντικών πρωτεϊνών. Παράλληλα, διάφοροι συνδεσμοί της σχιζοφρένειας με τον υποδοχέα ντοπαμίνης D_2 καθώς επίσης και με γονίδια εμπλεκόμενα με τη γλουταματεργική νευροδιαβίβαση και τη συναπτική πλαστικότητα ήταν μερικά μόνο από τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης.

Ανάμεσα στα πιο κυρίαρχα γονίδια και γονιδιωματικές περιοχές της εν λόγω μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

- CACNA1C (παρέχει πληροφορίες για την δημιουργία καναλιών Ca^{2+}).
- CACNB2 (παρέχει πληροφορίες για την δημιουργία υπομονάδων καναλιών Ca^{2+}).

- DAO (στα ποντίκια κάνει αποδόμηση της Δ-σερίνης (D-serine), έναν συναγωνιστή του υποδοχέα NMDA).
- DISC1 (εμπλέκεται στην ανάπτυξη νευριτών και στην ανάπτυξη του φλοιού μέσω της αλληλεπίδρασής της με άλλες πρωτεΐνες).
- DRD2 (κωδικοποιεί τον υποδοχέα D_2R →στόχος αντιψυχωτικών φαρμάκων).
- ERBB4 (ρυθμίζει την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος).
- GRIA1 (εμπλέκεται στη γλουταματεργική νευροδιαβίβαση).
- GRIN2A (εμπλέκεται στη γλουταματεργική νευροδιαβίβαση).
- GRM3 (εμπλέκεται στη γλουταματεργική νευροδιαβίβαση).
- NRG1 (παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ποικίλων οργάνων/μεσολαβεί στη σηματοδότηση των κυττάρων).
- TCF4 (παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος).

Μολονότι τα αποτελέσματα των μελετών συσχέτισης του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν αποδειχθεί αρκετά σημαντικά για την παγκόσμια ερευνητική κοινότητα, ωστόσο πρέπει να επισημάνουμε δύο σημαντικές διαπιστώσεις:

- i. Οι συνδέσεις των SNPs,CNVs με τη σχιζοφρένεια παρότι είναι αποτελέσματα στατιστικών μελετών δεν αποτελούν απαραίτητα δείκτες εμπλεκόμενων με τη σχιζοφρένεια γονιδίων.
- ii. Αρκετές από τις συνδέσεις γονιδιωματικών περιοχών με τη σχιζοφρένεια που ανακαλύφθηκαν αποτελούν πιθανούς δείκτες και άλλων ψυχιατρικών νόσων.

Αξίζει να αναφέρουμε σε αυτό το σημείο επίσης πως αρκετή διχογνωμία επικρατεί ανάμεσα στους ερευνητές σχετικά με το ερώτημα του κατά πόσο θα πρέπει η επιστημονική και ερευνητική κοινότητα να βασίζεται στα γενετικά ευρήματα των συγκεκριμένων μελετών μιας και αποτελούν κοινά ευρήματα για ποικίλους βιολογικούς μηχανισμούς.

Σε συνέχεια των μελετών συσχέτισης του ανθρώπινου γονιδιώματος ποικίλα ερωτήματα δημιουργήθηκαν στην παγκόσμια ερευνητική κοινότητα αναφορικά με το βαθμό επίδρασης των γενετικών ευρημάτων των προαναφερθέντων μελετών συσχέτισης στην παθογένεση της σχιζοφρένειας. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε η ανάπτυξη ενός υπολογιστικού μοντέλου με στόχο την ανακάλυψη των αλληλεπιδράσεων των γενετικών ευρημάτων των διαφόρων γενετικών μελετών του ανθρώπινου γονιδιώματος [12]. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης υλοποίησης περιελάμβανε 365 καινούριες πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις ενώ παράλληλα 17 γονίδια τα οποία δεν είχαν μέχρι τότε γνωστές αλληλεπιδράσεις φάνηκε να έχουν 57 καινούριες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των οποίων βρέθηκαν 19 φαρμακευτικοί στόχοι από 130 φάρμακα [12].

Στις παρακάτω ενότητες θα κάνουμε αναφορά των πιο βασικών υποθέσεων δυσλειτουργίας νευροδιαβιβαστών στη σχιζοφρένεια. Επιπλέον, θα γίνει περιγραφή του ρόλου της πρωτεΐνης DARPP-32 στη σχιζοφρένεια ενώ παράλληλα θα πραγματοποιηθεί

συνοπτική σύνθεση όλων των προσεγγίσεων επισημαίνοντας την πολυπλοκότητα στην παθοφυσιολογία της νόσου.

2.5 Η πρωτεΐνη DARPP-32 και ο ρόλος της

Ολοένα και περισσότερες γίνονται οι ενδείξεις τα τελευταία χρόνια περί πιθανής ανάμειξης της πρωτεΐνης DARPP-32 στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας. Αρχικά, η φωσφορυλίωση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης έχει αποδειχθεί πως ρυθμίζεται από διάφορους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στην παθογένεση της σχιζοφρένειας όπως είναι η ντοπαμίνη και η γλουταμίνη (Εικόνα 1) [13].

Επιπρόσθετα, τα μειωμένα επίπεδα τόσο της φωσφορυλιωμένης όσο και της συνολικής πρωτεΐνης DARPP-32 στον προμετωπιαίο φλοιό ασθενών με σχιζοφρένεια αποτελούν μία ακόμη ένδειξη συμμετοχής της εν λόγω πρωτεΐνης στη νόσο. Παράλληλα, μειωμένη έκφραση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης βρέθηκε και στην ανώτερη κροταφική έλικα (superior temporal gyrus) καθώς επίσης και στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex) [13].

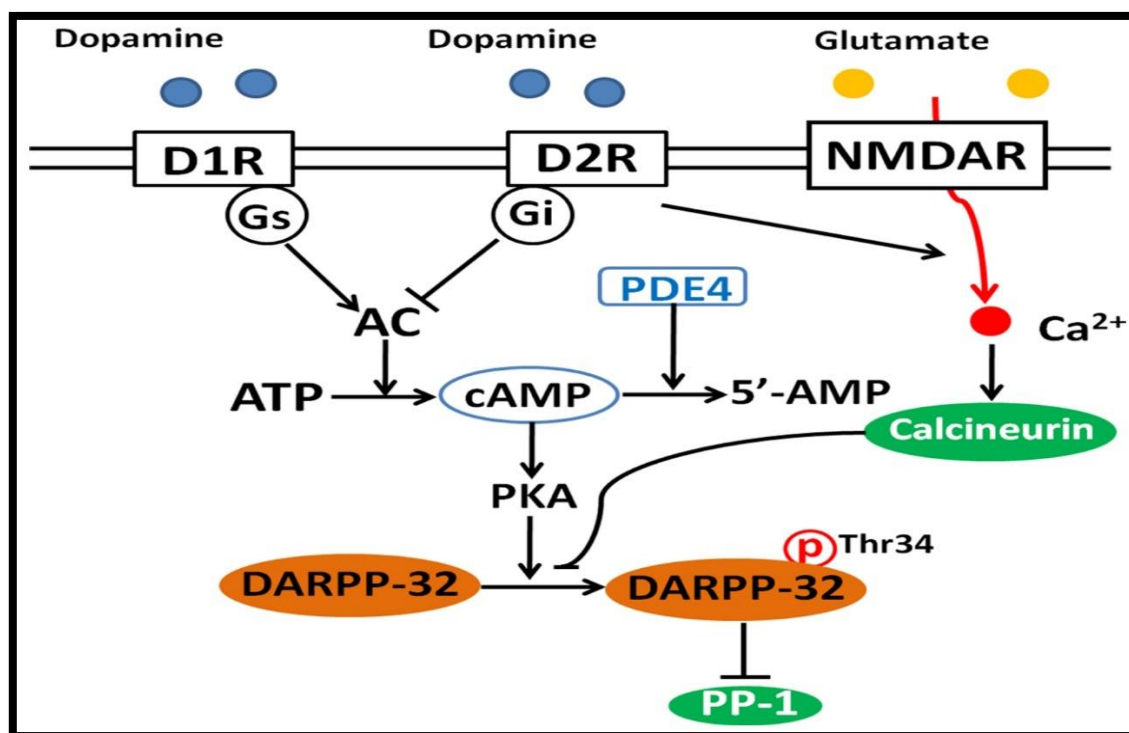
Τέλος, η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης DARPP-32 έχει αποδειχθεί πως αυξάνεται ύστερα από τη χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων όπως η αλοπεριδόλη και η ρισπεριδόνη ενώ παράλληλα διάφορες γενετικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση του γονιδίου κωδικοποίησης της πρωτεΐνης DARPP-32 με τη σχιζοφρένεια [13].

Στο ακολουθο σχήμα αναπαρίσταται συνοπτικά ο ρόλος των νευροδιαβιβαστών της γλουταμίνης και ντοπαμίνης στη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης DARPP-32. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R προκαλεί αύξηση στα επίπεδα φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης DARPP-32 (Thr34) μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου αδενική κυκλάση (adenylate cyclase AC) και της αύξησης του ενδοκυττάριου αγγελιαφόρου cAMP τα οποία ενεργοποιούν το ένζυμο πρωτεϊνική κινάση A (PKA). Το ένζυμο PKA με τη σειρά του προάγει τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης DARPP-32 οδηγώντας στην μετατροπή του σε αναστολέα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 [13].

Η πρωτεϊνική φωσφατάση PP1 αποφωσφορυλιώνει έναν μεγάλο αριθμό νευρωνικών φωσφοπρωτεϊνών. Συνεπώς, η προκαλούμενη από την πρωτεΐνη DARPP-32 αναστολή της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1, προκαλεί αναστολή της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαμόρφωση της συναπτικής λειτουργίας και πλαστικότητας.

Αντίθετα η ενεργοποίηση του υποδοχέα D_2R προκαλεί μείωση στα επίπεδα φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης DARPP-32 μέσω της αναστολής του ενζύμου αδενική κυκλάση και της μείωσης του ενδοκυττάριου αγγελιαφόρου cAMP [13].

Καταλήγοντας, η ενεργοποίηση του γλουταματεργικού υποδοχέα NMDA επιφέρει αύξηση των ενδοκυττάριων επιπέδων ασβεστίου τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης καλσινευρίνη (calcineurin) η οποία προωθεί την αποφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης DARPP-32 (Thr34) [13].



Εικόνα 1 : Ρύθμιση πρωτεΐνης DARPP-32 από την Ντοπαμίνη και Γλουταμίνη [28].

2.6 Η Ντοπαμίνη και ο ρόλος της

Η ντοπαμίνη (dopamine) είναι ένας νευροδιαβιβαστής του ανθρώπινου εγκεφάλου ο οποίος πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της σχιζοφρένειας. Η αρχική υπόθεση περί πιθανής εμπλοκής της ντοπαμίνης στη σχιζοφρένεια προήλθε από το γεγονός ότι η χορήγηση αμφεταμίνης (amphetamines), η οποία αυξάνει τα επίπεδα ντοπαμίνης, επέφερε διάφορα ψυχωτικά συμπτώματα αντίστοιχα αυτών της σχιζοφρένειας [14].

Επιπλέον αποδείξεις πιθανής ανάμειξης της ντοπαμίνης στη σχιζοφρένεια ήρθαν στο φως το 1970 όταν εργαστηριακές παρατηρήσεις έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα διάφορων αντιψυχωτικών φαρμάκων είχαν άμεση εξάρτηση από το βαθμό πρόσδεσής τους στους υποδοχείς ντοπαμίνης D_2R [15].

Παράλληλα, πολλές ήταν οι επιστημονικές αναφορές για ανωμαλίες της ντοπαμίνης στις μεσο-λεμβικές (mesolimbic areas) και προμετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια. Ωστόσο παρότι ολοένα και περισσότερες ήταν οι αναφορές πιθανής εμπλοκής της ντοπαμίνης στη σχιζοφρένεια ήταν εμφανές ότι η σχιζοφρένεια είναι μία πιο σύνθετη νόσος με πιθανές εμπλοκές και άλλων νευροδιαβιβαστών [16].

Στη συνέχεια θα καταγράψουμε τις κύριες κατηγορίες υποδοχέων της ντοπαμίνης καθώς επίσης και το ρόλο τους στην παθογένεση της σχιζοφρένειας.

2.6.1 Υποδοχείς Ντοπαμίνης D_1R και D_2R

Η ύπαρξη διαφόρων γνωσιακών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έφερε στο προσκήνιο τον υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R . Πιο συγκεκριμένα, μεγάλη συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των συμπτωμάτων αυτών και της μείωσης των επιπέδων ντοπαμίνης στο προμετωπιαίο φλοιό. Παράλληλα, ανισορροπίες στη δραστηριότητα των υποδοχέων D_1R και D_2R στον προμετωπιαίο φλοιό φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των γνωσιακών συμπτωμάτων της νόσου [17].

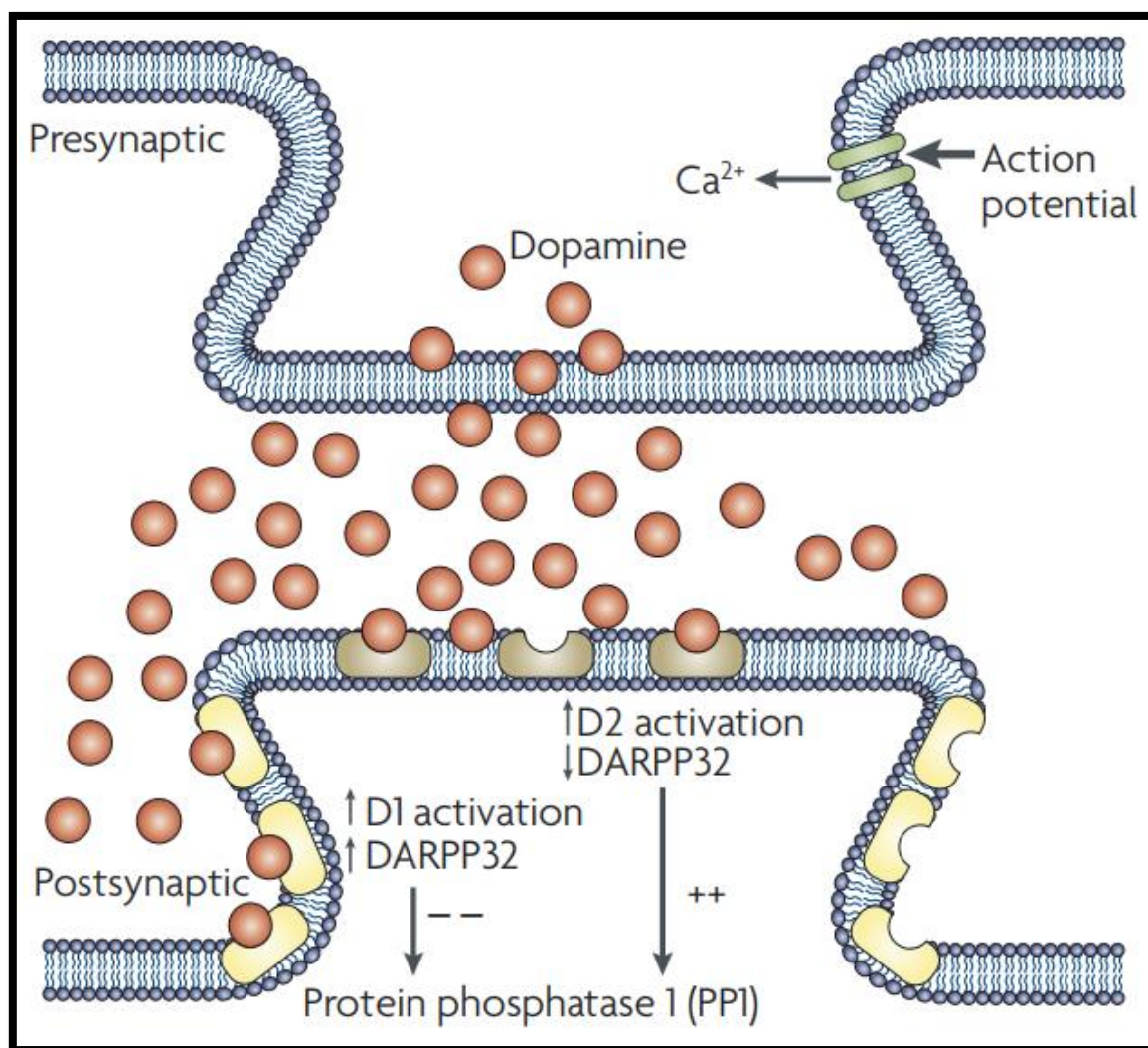
Επιπλέον, διάφορες επιστημονικές μελέτες έχουν προτείνει ένα προφίλ ανεστραμμένου σχήματος “U” (inverted U-shaped profile) μεταξύ της δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού και της δραστηριότητας του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [17]. Εκτός από τους υποδοχείς ντοπαμίνης D_1R σημαντική συνεισφορά στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας έχουν και οι υποδοχείς ντοπαμίνης D_2R . Ο υποδοχέας ντοπαμίνης D_2R , ο οποίος όπως αναφέραμε προηγουμένως αποτελούσε κύριο στόχο των αντιψυχωτικών φαρμάκων 1^{ης} γενιάς, αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο των θετικών συμπτωμάτων της νόσου.

Διάφορες μελέτες σε μετά θάνατον ασθενείς έδειξαν ότι οι νευροπαθολογικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν συμπεριελάμβαναν αυξήσεις τόσο στα επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (striatum) όσο και στην πυκνότητα των υποδοχέων της ντοπαμίνης D_2R . Η οριστική υπόθεση ωστόσο περί ανάμειξης των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R στη σχιζοφρένεια έγινε ύστερα από γενετικά ευρήματα τα οποία έδειξαν μία ξακάθαρη συσχέτιση του γονιδίου DRD2 (παραγωγή υποδοχέα D_2R) με τη νόσο [15], [18].

Παρ' όλα αυτά, με την πάροδο των ετών η ολοένα και αυξανόμενη γνώση της σημαντικότητας των αρνητικών και γνωσιακών συμπτωμάτων της ασθένειας, σε συνδιασμό με την αντίσταση των συμπτωμάτων αυτών στον ανταγωνισμό του υποδοχέα ντοπαμίνης D_2R οδήγησε την ερευνητική κοινότητα στο να αναθεωρήσει την κλασσική υπόθεση της ντοπαμίνης [18]. Η “αναθεωρημένη” υπόθεση υποστήριζε ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν όχι μόνο υπεραυξημένη διαβίβαση ντοπαμίνης σε μεσο-λεμβικές περιοχές αλλά και υποαυξημένη διαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό (prefrontal cortex) [18].

Εκτός από τις μεμονωμένες συνεισφορές των υποδοχέων D_1R και D_2R στη σχιζοφρένεια, εξαιρετικά σημαντική θεωρείται και η αλληλεπίδραση των υποδοχέων αυτών στη νόσο. Αρκετές είναι οι υλοποιήσεις υπολογιστικών μοντέλων τα τελευταία χρόνια οι οποίες έχουν εμπνευστεί από τη συμμετοχή των συγκεκριμένων υποδοχέων σε περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεση της σχιζοφρένειας.

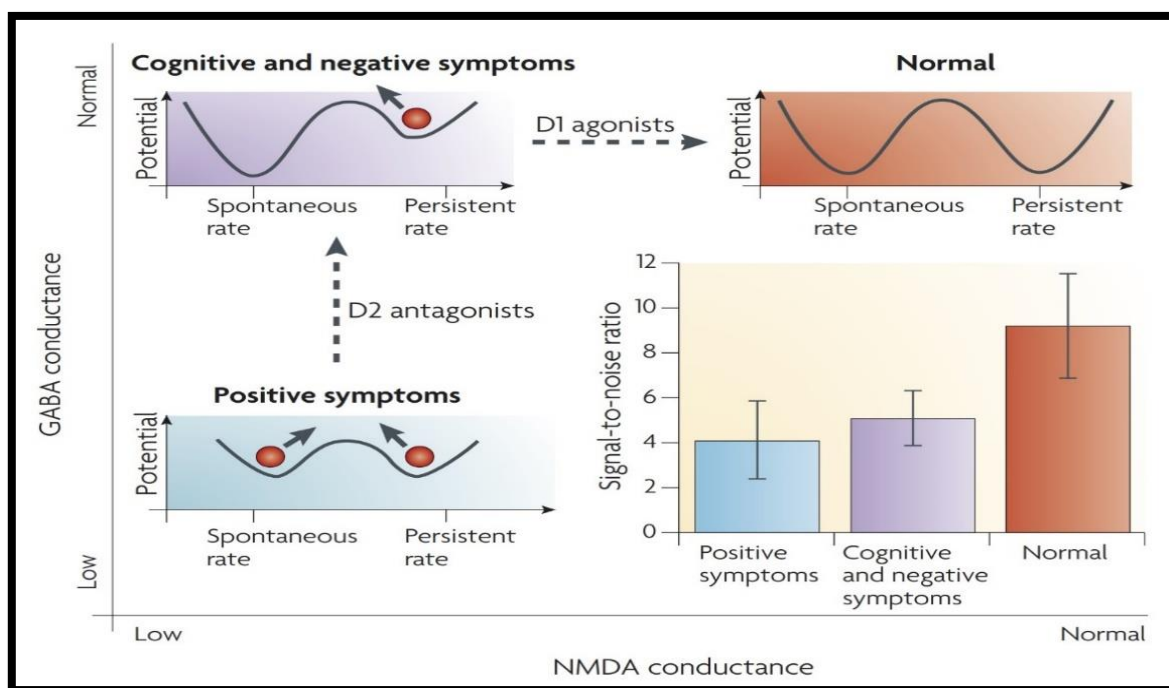
Πιο συγκεκριμένα, ο Deco και οι συνεργάτες του εστιάζουν στο ρόλο της ντοπαμίνης και των συνακόλουθων διεγέρσεων των υποδοχέων D_1R και D_2R η οποία μέσω των αλληλεπιδράσεων της με τους υποδοχείς NMDA επιφέρει σημαντικές αλλαγές τόσο στις μετασυναπτικές αποκρίσεις όσο και στη συναπτική αποδοτικότητα [19]. Ειδικότερα, οι αλλαγές στη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό επηρεάζει τη σταθερότητα των δικτύων ελκυστών και κατ'επέκταση την σηματοθορυβική σχέση (SNR) προκαλώντας έτσι τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Έτσι λοιπόν όταν οι συναπτικές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης είναι σχετικά υψηλές, τότε η ντοπαμίνη εξαπλώνεται έξω από τη συναπτική σχισμή (synaptic cleft) (Εικόνα 2, κάτω αριστερά) οδηγώντας στην εξωσυναπτική ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1Rs (Εικόνα 2, κίτρινο χρώμα) και κατ'επέκταση σε υψηλή σηματοθορυβική σχέση (υψηλός λόγος D_1/D_2).



Εικόνα 2 : Μοριακά Γεγονότα της Ενεργοποίησης των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R και D_2R [19].

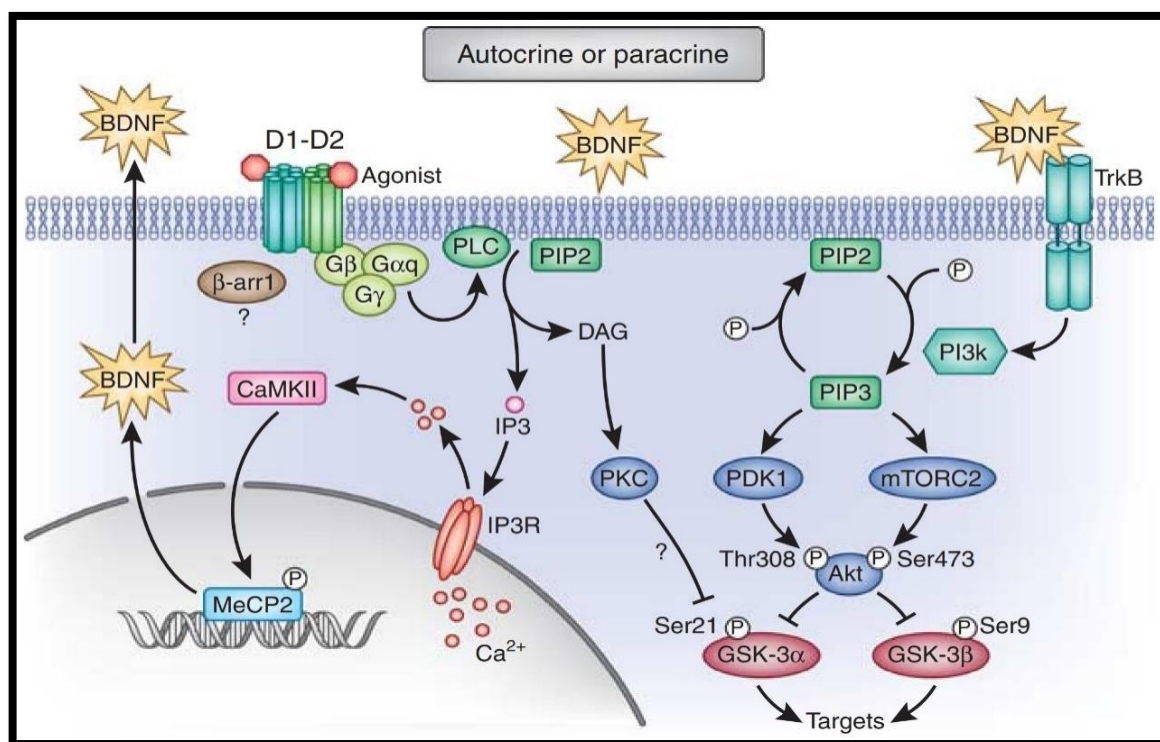
Αντίστροφα, όταν οι συναπτικές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης είναι χαμηλές (Εικόνα 2, κάτω δεξιά), τότε κατά κύριο λόγο έχουμε την ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R (Εικόνα 2, καφέ χρώμα) οδηγώντας έτσι σε χαμηλή σηματοδοτική σχέση (χαμηλός λόγος D_1/D_2). Η πρωτεΐνη DARPP-32 της Εικόνας 2 αναπαριστά έναν “αισθητήρα” της σηματοδοτικής σχέσης D_1/D_2 . Πιο συγκεκριμένα, όπως αναφέραμε και προηγουμένως, η συγκεκριμένη πρωτεΐνη προσδιορίζει τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PP1), η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τη λειτουργία ιοντικών διαύλων (ion channels) μέσω της διαμόρφωσης της δραστηριότητας των καναλιών NMDA (η διέγερση των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R αυξάνει τα διερχόμενα ρεύματα διαμέσου των καναλιών NMDA ενώ η διέγερση των υποδοχέων D_2R τα μειώνει).

Έτσι λοιπόν, όπως βλέπουμε αναλυτικά και στο παρακάτω σχήμα, οι συγγραφείς προτείνουν πως η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων D_2R μπορεί να αυξήσει τα διερχόμενα ρεύματα διαμέσου των καναλιών GABA επιφέροντας έτσι εξασθένηση των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Αντίστοιχα, τα αρνητικά συμπτώματα της νόσου μπορούν να αντιμετωπιστούν μέσω των αγωνιστών των υποδοχέων D_1R οι οποίοι επιφέρουν αύξηση των διερχόμενων ρευμάτων διαμέσου των καναλιών NMDA.



Εικόνα 3 : Υπόθεση Ελκυστών Σχιζοφρένειας [19].

Καταλήγοντας, αρκετές είναι οι αναφορές σχετικά με την ενεργοποίηση ετερομερών μεταξύ των δύο κατηγοριών υποδοχέων στους ραβδωτούς νευρώνες του ανθρώπινου εγκεφάλου καθώς επίσης και σε κύτταρα ταυτόχρονης έκφρασης και των δύο υποδοχέων. Έτσι λοιπόν η ενεργοποίηση αυτή αποδείχθηκε ότι επέφερε ενδοκυτάρια απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από αποθήκες ευαίσθητες στην ενεργοποίηση υποδοχέων τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP3-Rs). Η συνακόλουθη ενεργοποίηση συναπτικών μονοπατιών ασβεστίου είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης CaMKIIa αλλά και της παραγωγής της πρωτεΐνης BDNF. Τόσο η πρωτεϊνική κινάση CaMKIIa όσο και η πρωτεΐνη BDNF έχουν γνωστή συνεισφορά στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας μέσω της συμμετοχής τους στο βιολογικό μηχανισμό της συναπτικής πλαστικότητας [20]. Στο ακόλουθο σχήμα αναπαρίστανται τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τα ετερομερή των υποδοχέων $D_1R - D_2R$.



Εικόνα 4 : Σηματοδοτικά μονοπάτια ενεργοποιημένα από τα ετερομερή $D_1 - D_2$ [19].

Μία ακόμη υλοποίηση αφορά στη μελέτη της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στον προμετωπιαίο φλοιό ασθενών με σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, οι Krichmar και Avery [21] προτείνουν πως η υποδιέγερση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R εισάγει θόρυβο στον προμετωπιαίο φλοιό με αποτέλεσμα τα γνωσιακά συμπτώματα της νόσου. Αντίστοιχα, η υπερδιέγερση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_2R εισάγει θόρυβο στον προμετωπιαίο φλοιό μέσω της υπερδιέγερσης των νευρώνων του φλοιού-ραβδωτού.

2.6.2 Υποδοχείς Ντοπαμίνης D_3R και D_4R

Αναφορικά με τους υποδοχείς ντοπαμίνης D_3R , αυτοί εντοπίζονται κατά βάση στο κοιλιακό ραβδωτό (ventral striatum) συμπεριλαμβανομένου του ιππόκαμπου (hippocampus), του θαλάμου (thalamus), του φλοιού (cortex) και του επικληνούς πυρήνα (nucleus accumbens), περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία διαφόρων ψυχωτικών συμπτωμάτων [22].

Αξιοσημείωτο επίσης είναι το γεγονός ότι σε αντίθεση με τους υποδοχείς ντοπαμίνης D_2R οι συγκεκριμένοι υποδοχείς παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερα ποσοστά πρόσδεσης με την ντοπαμίνη (420 φορές υψηλότερα σε σχέση με τον υποδοχέα D_2R). Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολύ μικρές αλλαγές στη λειτουργία ή στον αριθμό αυτών των υποδοχέων να επιφέρει πολύ σημαντικές αλλαγές στη συναπτική διαβίβαση [22].

Παράλληλα, η πεποίθηση των ερευνητών ότι η κατασκευή επιλεκτικών D_3 -ανταγωνιστών θα επιφέρει πολύ λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα συγκριτικά με τους D_2R -ανταγωνιστές, τους καθιστά βασικό στόχο των πιο σύγχρονων φαρμακολογικών προσεγγίσεων. Παρολαυτά, η εξαιρετικά παρόμοια ομολογία τους με τους υποδοχείς

ντοπαμίνης D_2R καθιστά τη δημιουργία επιλεκτικών D_3R -ανταγωνιστών ιδιαίτερα δύσκολη [23].

Τέλος, η πιθανή εμπλοκή των υποδοχέων ντοπαμίνης D_4R στη σχιζοφρένεια ήρθε στο φως έπειτα από έρευνες σε μετά θάνατον ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν 6 φορές αύξηση στην πυκνότητα των υποδοχέων D_4R σε σύγκριση με υγιείς. Η συγκεκριμένη ανακάλυψη φάνηκε να έχει ιδιαίτερη σημασία δεδομένων και των υψηλών επιπέδων πρόσδεσης της κλοζαπίνης στον εν λόγω υποδοχέα [24].

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στο ρόλο των νευροδιαβιβαστών της γλουταμίνης, σεροτονίνης και Gaba στη παθογένεση της σχιζοφρένειας αναδεικνύοντας ορισμένα από τα βασικά βιολογικά χαρακτηριστικά τους στην εν λόγω νόσο.

2.7 Η Γλουταμίνη και ο ρόλος της

Η γλουταμίνη (Glutamate) αποτελεί τον πιο σημαντικό διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Δρα κυρίως μέσω του υποδοχέα NMDA, του οποίου τα συναπτικά μονοπάτια συνδέονται με τον φλοιό, το μεταιχμιακό σύστημα (limbic system) και τις διάφορες περιοχές του θαλάμου, τα οποία θεωρούνται ότι εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

Η άμεση σύνδεση ωστόσο της σχιζοφρένειας με την δυσλειτουργία της γλουταμίνης, έγινε κατόπιν παρατήρησης ιδιαίτερα χαμηλών επιπέδων γλουταμίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid) ασθενών με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, ασθενείς οι οποίοι έκαναν κατάχρηση φαρμάκων-ανταγωνιστών του υποδοχέα NMDA όπως της φαινκυκλιδίνης (phencyclidine) ή της κεταμίνης (ketamine), εμφάνισαν ψυχωτικά συμπτώματα αντίστοιχα αυτών της σχιζοφρένειας. Παράλληλα, οι μορφολογικές αλλαγές στους δενδρίτες των γλουταματεργικών νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια αποτελεί μία ακόμη αναφορά συμμετοχής της γλουταμίνης στην παθογένεση της σχιζοφρένειας. Η αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας στη νευροδιαβίβαση της γλουταμίνης αποτελεί βασικό φαρμακολογικό στόχο για την εξασθένιση των αρνητικών και γνωσιακών συμπτωμάτων της νόσου [25].

2.8 Σεροτονίνη και νευροδιαβιβαστής Gaba

Η σεροτονίνη (serotonin) αποτελεί τον πιο ευρέως κατανεμημένο νευροδιαβιβαστή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Οι αρχικές υποθέσεις συσχέτισης της σεροτονίνης με τη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας βασίστηκαν σε μελέτες που αφορούσαν σε αλληλεπιδράσεις του παρεσθησιογόνου φαρμάκου Διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέως (lysergic acid diethylamide/LSD) με τον υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT [26].

Παράλληλα, η χρόνια σεροτονινεργική υπερδιέγερση του εγκεφαλικού φλοιού (cerebral cortex) σε συνθήκες έντονου άγχους και στρες θεωρήθηκε από πολλούς ερευνητές ως η βασική αιτία της δημιουργίας της σχιζοφρένειας. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έδειξαν πως η υπέρμετρη διαβίβαση σεροτονίνης από τον ραχιαίο πυρήνα ραφής (dorsal raphe nucleus), ως απόρροια του έντονου άγχους, μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία των φλοιωδών νευρώνων (cortical neurons) στη σχιζοφρένεια [27].

Οι ανταγωνιστές της σεροτονίνης πιστεύεται επίσης ότι βελτιώνουν σημαντικά τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (extrapyramidal symptoms) που προκαλούνται από τα διάφορα αντιψυχωσικά φάρμακα [26].

Παρόλαυτα, αξίζει να αναφέρουμε πως μέχρι και σήμερα δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση της σχιζοφρένειας με τη δυσλειτουργία της σεροτονίνης. Για το λόγο αυτό διάφοροι σεροτονινεργικοί υποδοχείς όπως οι $5HT_{3,6}$ αποτελούν σύγχρονο αντικείμενο έρευνας με στόχο την ενίσχυση της υπόθεσης περί ανάμειξης της σεροτονίνης στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας [26].

Τέλος, ο νευροδιαβιβαστής Gaba θεωρείται ως ένας από τους πλέον βασικούς αναστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ένα από τα πιο συχνά ερευνητικά ευρήματα ασθενών με σχιζοφρένεια αποτελεί η μείωση της πρωτεΐνης GAD67 (ένζυμο σύνθεσης Gaba) στο ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex) [28]. Η ανισορροπία παράλληλα του ρυθμού αναστολής-διέγερσης στον ανθρώπινο εγκέφαλο έχει θεωρηθεί από πολλούς ερευνητές ως βασικός μοριακός μηχανισμός υπεύθυνος σε διάφορες ψυχιατρικές νόσους.

Τέλος, διάφορες κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η χορήγηση Gaba-αγωνιστών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια επέφερε σημαντική εξασθένηση των συμπτωμάτων. Παρόλαυτα, αποτελεί αντικείμενο έρευνας ο τρόπος αλληλεπίδρασης του συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή με συστήματα άλλων νευροδιαβιβαστών στη σχιζοφρένεια [16].

2.9 Σύνθεση Ερευνητικών Προσεγγίσεων

Συνυπολογίζοντας όλα τα παραπάνω γίνεται σαφές πως η αιτία της σχιζοφρένειας εμπλέκει ποικίλους βιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν νευροδιαβιβαστές και σηματοδοτικά μονοπάτια που αλληλεπιδρούν κατά τρόπο μοναδικό μεταξύ τους. Ντοπαμινεργικά, γλουταματεργικά και Gabaεργικά συστήματα νευροδιαβιβαστών επικοινωνούν μεταξύ τους και όλα μαζί συνδέονται με τη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας [16]. Επιπλέον, χολινεργικά και σεροτονινεργικά συστήματα νευροδιαβιβαστών, παρότι έχουν θεωρηθεί ότι εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια, ο ακριβής τους βιολογικός ρόλος στη νόσο παραμένει ασαφής και αποτελεί σύγχρονο αντικείμενο έρευνας [16].

Στην ακόλουθη ενότητα θα καταγράψουμε τις κύριες κατηγορίες φαρμακευτικών παρασκευασμάτων, ενώ παράλληλα θα αναφερθούμε στους διαφορετικούς μοριακούς στόχους της εκάστοτε κατηγορίας φαρμάκων σε συνδιασμό με τα πιο βασικά παραδείγματα φαρμακευτικών παρασκευασμάτων από κάθε κατηγορία.

2.10 Φαρμακευτικές Προσεγγίσεις

Καταρχήν να αναφέρουμε πως η μεγάλη πολυπλοκότητα στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας έχει ως αποτέλεσμα ο βασικός στόχος των περισσότερων ερευνητικών μελετών να είναι η μείωση των συμπτωμάτων της νόσου παρά η παντελής εξαφάνιση αυτών. Συνεπώς, ο βασικός στόχος των φαρμακευτικών παρασκευασμάτων είναι η βελτίωση των κοινωνικών και γνωσιακών διεργασιών στην καθημερινή ζωή του

ασθενούς. Τα φάρμακα αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες.

2.10.1 Τυπικά Αντιψυχωτικά (Φάρμακα 1^{ης} Γενιάς)

Η κύρια λειτουργία της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων είναι η φραγή (blockade) των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R [26]. Παράλληλα όμως εμφανίζουν και ποικίλες παρενέργειες όπως σοβαρά εξωπυραμιδικά συμπτώματα (δυσκινησία, ακούσιοι σπασμοί κ.α.) και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, εξαιτίας της έλλειψης επιλεκτικότητας σε συγκεκριμένα ντοπαμινεργικά μονοπάτια (dopamine pathways) [26]. Με κριτήριο τη χημική τους δομή τα φάρμακα πρώτης γενιάς μπορούν να χωριστούν στις ακόλουθες υποκατηγορίες:

- Φαινοθειαζίνες (Phenothiazines).
- Βουτυροφαινόνες (Butyrophenones).
- Θειοξανθίνες (Thioxanthenes).
- Διϋδροϊνδολόνες (Dihydroindolones).
- Διβενζαζεπίνες (Dibenzepines).
- Διφαινυλοβουτυλπιπεριδίνες (Diphenylbutylpiperidines).

2.10.2 Ατυπικά Αντιψυχωτικά (Φάρμακα 2^{ης} Γενιάς)

Έπειτα από σχεδόν 40 χρόνια από την παραγωγή του πρώτου αντιψυχωτικού φαρμάκου T2A Χλωροπρομαζίνη (T2A chlorpromazine), ο Αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) ενέκρινε τη χρήση του 1^{ου} αντιψυχωτικού φαρμάκου 2^{ης} γενιάς, κλοζαπίνη (clozapine). Σύμφωνα με έρευνες, η χρήση του εν λόγω φαρμάκου προκάλεσε αρχικά το θάνατο αρκετών ασθενών με αποτέλεσμα την απόσυρση της κλοζαπίνης από τις αγορές. Παρόλαυτα, η κλοζαπίνη συνέχισε να προσελκύει το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας με αποτέλεσμα να αποτελέσει την αιτία παρασκευής πολλών φαρμάκων 2^{ης} γενιάς στη συνέχεια. [26].

Η χρήση της κλοζαπίνης αποδεδειγμένα επιφέρει σημαντική μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας ενώ παράλληλα δημιουργεί αρκετά λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα συγκριτικά με τα αντιψυχωτικά φάρμακα 1^{ης} γενιάς [26].

Γενικά, τα ατυπικά αντιψυχωτικά εμφανίζουν μεγαλύτερη ικανότητα φραγής των υποδοχέων σεροτονίνης $5HT_{2A}$ σε σχέση με τους υποδοχείς ντοπαμίνης D_2R . Παράλληλα, το γεγονός ότι εμφανίζουν πιο ασθενή ανταγωνισμό των υποδοχέων D_2R , έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση σημαντικά λιγότερων παρενεργειών συγκριτικά με τα τυπικά αντιψυχωτικά [26].

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα 2^{ης} γενιάς χρησιμοποιούνται εκτός από τη σχιζοφρένεια και σε άλλες νευρολογικές διαταραχές όπως η διπολική διαταραχή (Bipolar Disorder), η Ψυχαναγκαστική διαταραχή και οι προερχόμενες από το άγχος διαταραχές. Τα ατυπικά

αντιψυχωτικά που έχουν εγκριθεί επί του παρόντος για φαρμακολογική χρήση είναι τα ακόλουθα:

- Κλοζαπίνη (clozapine).
- Ολανζαπίνη (olanzapine).
- Κουετιαπίνη (quetiapine).
- Ρισπεριδόνη (risperidone).
- Παλιπεριδόνη (paliperidone).
- Ζιπρασιδόνη (ziprasidone).
- Μολινδόνη (molindone).

Κάποια επιπλέον ατυπικά αντιψυχωτικά:

- Λουρασιδόνη (lurasidone).
- Ιλοπεριδόνη (iloperidone).
- Ασenaπίνη (asenapine).
- Σερτινδόλη (sertindole).
- Αμισουλπρίδη (amisulpiride).

2.10.3 Αντιψυχωτικά Φάρμακα 3^{ης} Γενιάς

Στην τελευταία και πιο εξελιγμένη κατηγορία αντιψυχωτικών φαρμάκων έχουμε τα αντιψυχωτικά φάρμακα 3^{ης} γενιάς. Η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων αποτελεί την πιο σύγχρονη προσέγγιση αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας. Μερικά παραδείγματα είναι η Αριπιπραζόλη (aripiprazole), η Βρεξπυπραζόλη (brexpiprazole) και η Καριπραζίνη (cariprazine) [26].

Σε αντίθεση με τα φάρμακα των προηγούμενων κατηγοριών, τα αντιψυχωτικά 3^{ης} γενιάς είναι κατά βάση μερικοί αγωνιστές (partial agonists) και όχι ανταγωνιστές (antagonists) των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R [26]. Η Αριπιπραζόλη για παράδειγμα ενεργεί ως “σταθεροποιητής” της ντοπαμίνης (dopamine stabilizer) καθώς προσδένεται σε επιπλέον υποδοχείς σε συνθήκες χαμηλών επιπέδων εξωκυτταρικής ντοπαμίνης ενώ αντίθετα ανταγωνίζεται (μερικός ανταγωνισμός) τη ντοπαμίνη σε συνθήκες υψηλών επιπέδων εξωκυτταρικής ντοπαμίνης [26].

Στην τελευταία ενότητα του κεφαλαίου θα επισημάνουμε τις αμφιβολίες που επικρατούν σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων 3^{ης} γενιάς, ενώ παράλληλα θα αναφερθούμε στις τελευταίες ερευνητικές κατευθύνσεις για την εύρεση πιο αξιόπιστων φαρμάκων.

2.11 Παρενέργειες - Ανάγκη για επιπλέον Έρευνα

Όπως είδαμε παραπάνω, από την πορεία εξέλιξης των φαρμακευτικών παρασκευασμάτων, προκύπτει πως η ερευνητική διαδρομή έχει ως βασικό κριτήριο την

ανακάλυψη ουσιών που από την μία θα καλύπτουν αποτελεσματικά μεγάλο εύρος ψυχωτικών συμπτωμάτων και από την άλλη θα προκαλούν όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες. Έτσι λοιπόν, η ανακάλυψη της τελευταίας γενιάς αντιψυχωτικών φαρμάκων επέφερε σημαντική μείωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων συγκριτικά με τα φάρμακα των προηγούμενων γενιών.

Παρολαυτά όμως, το κατά πόσον η χρήση τους είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τα προηγούμενα φάρμακα αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Πολλά είναι τα παραδείγματα ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σε φάρμακα 3^{ης} γενιάς, ενώ αντίστοιχα αρκετοί σχιζοφρενείς εμφάνισαν καλύτερη απόκριση σε παλαιότερα φάρμακα. Το γεγονός αυτό χρήζει ιδιαίτερης προσοχής από την ερευνητική κοινότητα η οποία κινείται στην κατεύθυνση της εύρεσης αξιόπιστων φαρμάκων τα οποία θα είναι τόσο αποτελεσματικά όσο και “ευέλικτα” στην κάλυψη περισσότερων κατηγοριών ασθενών [29].

Οι πιο σύγχρονες φαρμακολογικές προσεγγίσεις στοχεύουν πλέον σε περισσότερα από ένα συστήματα νευροδιαβιβαστών τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κατά τρόπο μοναδικό. Επιπλέον, πρόσφατες ανακαλύψεις οι οποίες έδειξαν ότι συγκεκριμένες κατηγορίες υποδοχέων μπορούν να στοχεύσουν σε πάνω από μία πρωτεΐνη G (G protein) άνοιξαν το δρόμο για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Τέλος, ο σχεδιασμός αλλοστερικών διαμορφωτών (allosteric modulators) οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα να προσδένονται σε περιοχές διαφορετικές από το ενεργό κέντρο του φυσικού προσδέτη, δίνουν τη δυνατότητα ενίσχυσης της αποτελεσματικότητας των υπαρχόντων φαρμάκων μιας και δρουν συνεργατικά και όχι ανταγωνιστικά. [26]

3. Η ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

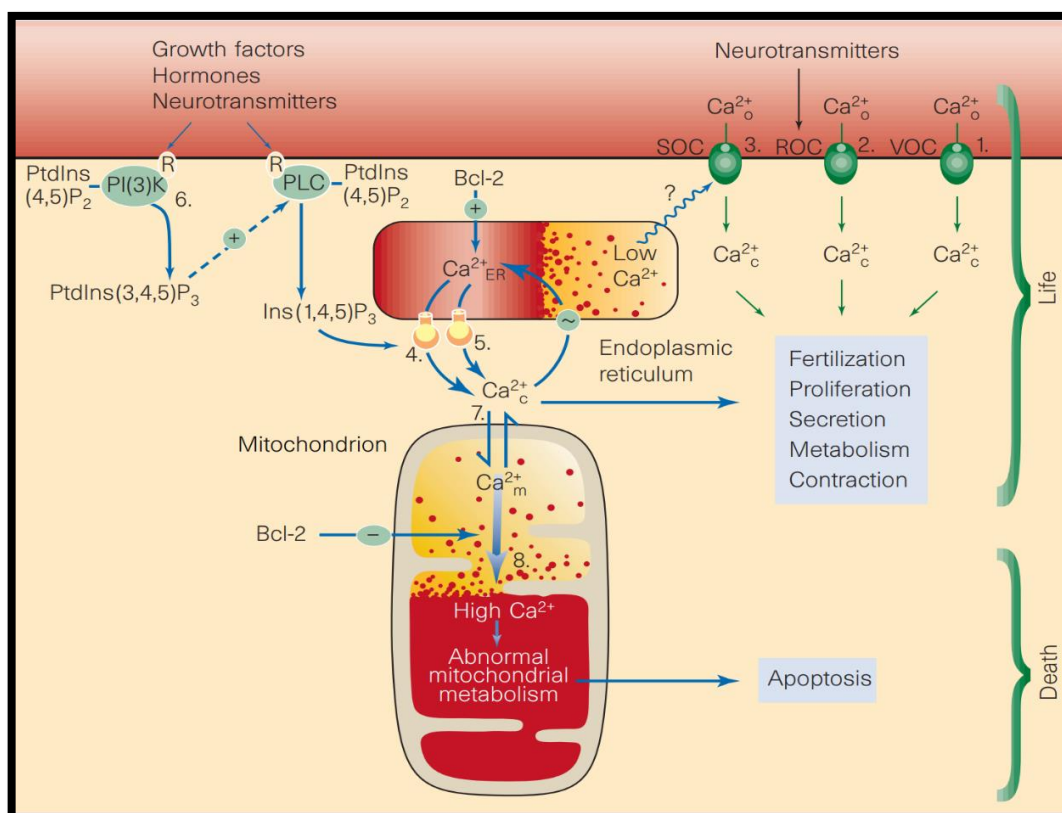
Στις παρακάτω ενότητες θα περιγράψουμε βασικές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχει το ασβεστόιο προκειμένου να τονίσουμε τη σημασία της ομοιοστασίας του στους νευρώνες. Εκτός από την περιγραφή των βασικών μηχανισμών της σηματοδότησης του ασβεστίου σε φυσιολογικές συνθήκες θα καταγράψουμε παράλληλα και τη συμμετοχή του στις βασικές υποθέσεις ανάμειξης νευροδιαβιβαστών στη σχιζοφρένεια (στις οποίες αναφερθήκαμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο). Στο τέλος του κεφαλαίου θα επισημάνουμε κάποιες βασικές διαταραχές σε διεργασίες του ασβεστίου σε βασικές νόσους του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως είναι η νόσος του Parkinson, η νόσος Alzheimer και η νόσος του Huntington.

3.1 Σηματοδότηση του Ασβεστίου σε Φυσιολογικές Καταστάσεις στο Κύτταρο

Η σηματοδότηση του ασβεστίου στο κύτταρο εξαρτάται άμεσα από τα μεταβαλλόμενα επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου Ca_c^{2+} τα οποία προέρχονται είτε από πηγές εκτός του κυττάρου Ca_o^{2+} ή από αποθήκες στο ενδοπλασματικό δίκτυο Ca_{ER}^{2+} . Τα εξωκυττάρια ιόντα ασβεστίου μπορούν να εισέλθουν μέσα στο κύτταρο είτε μέσω καναλιών ασβεστίου εξαρτώμενα από το δυναμικό ενέργειας (VOCs) ή μέσω καναλιών ασβεστίου εξαρτώμενα από την παρουσία νευροδιαβιβαστών (ROCs). Τέλος, έχουμε τα καναλιά ασβεστίου τα οποία ενεργοποιούνται κατά το άδειασμα των εσωτερικών αποθηκών ασβεστίου (SOCs) τα οποία βρίσκονται σε μη διεγέρσιμα είδη κυττάρων [30].

Ειδικότερα, τα ιόντα ασβεστίου που βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο απελευθερώνονται μέσω δύο καναλιών. Αρχικά, έχουμε την πρόσδεση του σηματοδοτικού μορίου $Ins(1,4,5)P_3$ (δημιουργείται από τη δράση του ενζύμου PLC στο φωσφολιπιδικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών $PtdIns(4,5)P_2$) σε υποδοχείς του ενδοπλασματικού δικτύου, η οποία προκαλεί την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από τις αποθήκες ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου στο κύτταρο [30]. Παράλληλα, οι υποδοχείς ρυανοδίνης (ryanodine receptors) (υποκατηγορία καναλιών ασβεστίου στο κύτταρο) μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Επιπλέον, ένα μικρό μέρος της ποσότητας ασβεστίου που απελευθερώνεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο απορροφάται γρήγορα από το μιτοχόνδριο Ca_m^{2+} και στη συνέχεια επιστρέφει πίσω στο ενδοπλασματικό δίκτυο [30].

Παρόλαυτα, εάν τα μιτοχόνδρια υπερφορτωθεί από ιόντα ασβεστίου τότε έχουμε μη φυσιολογικό μιτοχονδριακό μεταβολισμό και κατ'επέκταση το θάνατο του κυττάρου. Παρακάτω αναπαρίστανται οι βασικοί μηχανισμοί της σηματοδότησης του ασβεστίου που μόλις περιγράψαμε.



Εικόνα 5 : Βασικοί Μηχανισμοί Σηματοδότησης Ασβεστίου στο Κύτταρο [30].

3.2 Ασβέστιο και Ρυθμοί Πυροδότησης Νευρώνων στη Σχιζοφρένεια

Η διαμεμβρανική ροή ιόντων ασβεστίου παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε θεμελιώδεις νευρωνικές λειτουργίες. Σήματα ασβεστίου παράγονται συνεχώς μέσα στο κύτταρο ως απόκριση σε ποικίλα ερεθίσματα όπως είναι η εκπόλωση της μεμβράνης, η παρουσία διαφόρων ενδοκυτταρικών αγγελιοφόρων, η εξάντληση των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων του ασβεστίου κ.α [31].

Διεργασίες όπως η ανάπτυξη νευριτών, η συναπτογένεση, η μετάδοση συνάψεων, η συναπτική πλαστικότητα και η κυτταρική επιβίωση αποτελούν μερικές μόνο από τις λειτουργίες οι οποίες ρυθμίζονται και επηρεάζονται από το ασβέστιο. Η μεγάλη ποικιλία των διεργασιών στις οποίες αυτό συμμετέχει οφείλεται στα ξεχωριστά είδη σημάτων τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους τόσο χωροχρονικά όσο και ποσοτικά [31]. Έτσι λοιπόν τα διαφορετικά είδη κυττάρων επιλέγουν εκείνους τους συνδυασμούς σημάτων ασβεστίου τα οποία θα ταιριάζουν στη φυσιολογία τους [30].

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος σε μη παθολογικές καταστάσεις λειτουργεί με απόλυτη αρμονία και συγχρονισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι διάφοροι νευρωνικοί ρυθμοί που παράγονται ποικίλουν ωστόσο σημαντικά ως προς τη συχνότητα και το πλάτος τους. Για παράδειγμα κατά τη διάρκεια του ύπνου δημιουργούνται χαμηλές ταλαντώσεις (<1Hz) και δέλτα ρυθμοί (1-4 Hz) οι οποίοι όμως μεταβάλλονται αξιοσημείωτα τις υπόλοιπες ώρες της ημέρας [32]. Πιο συγκεκριμένα, οι θήτα ρυθμοί (theta rhythms) κυμαίνονται μεταξύ 6-10 Hz ενώ οι γρήγοροι ρυθμοί γάμμα (gamma rhythms) κυμαίνονται μεταξύ 20-80 Hz.

Ειδικότερα, οι ρυθμοί παραγωγής θήτα αφορούν διεργασίες όπως η επαναφορά της μνήμης, ενώ οι γρήγοροι ρυθμοί γάμμα αφορούν πιο πολύπλοκες διεργασίες όπως είναι η συνείδηση. Αντίστοιχα, οι χαμηλές ταλαντώσεις περιλαμβάνουν λειτουργίες ενοποίησης και διαγραφής της μνήμης κατά τη διάρκεια του ύπνου [32].

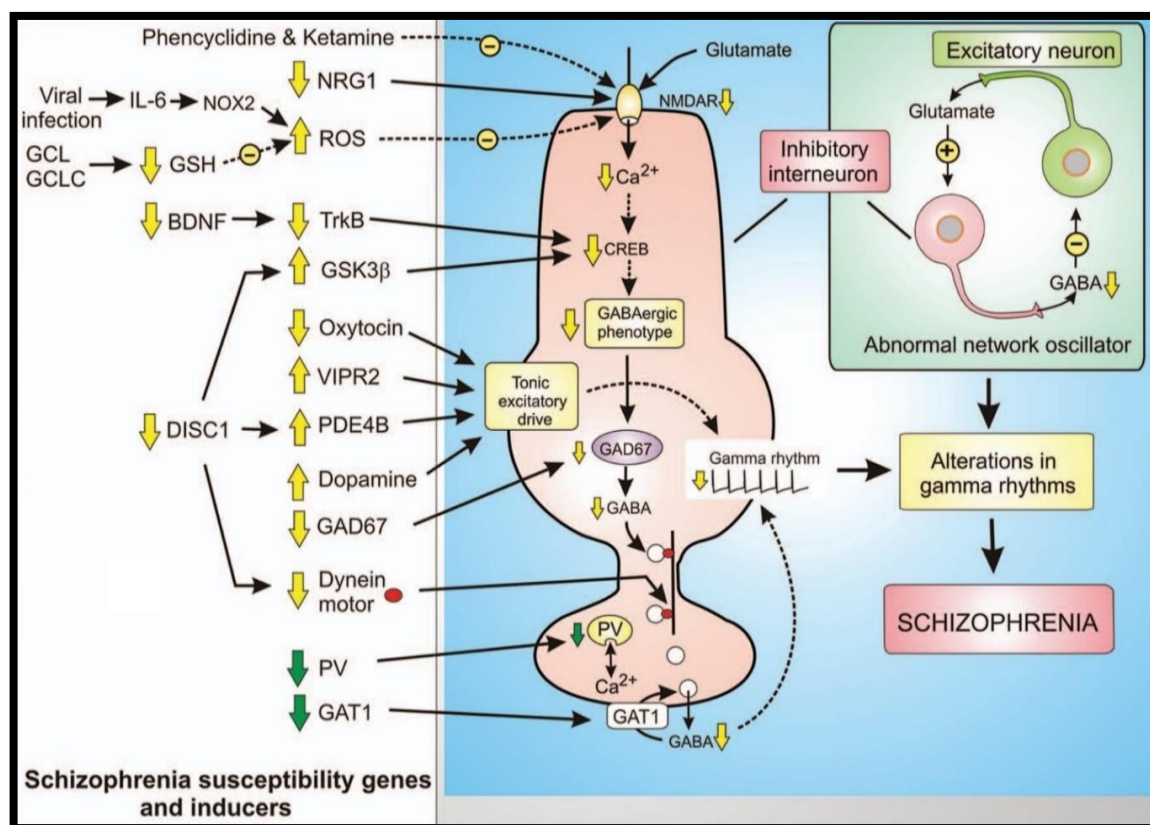
Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δημιουργία και το συγχρονισμό των παραπάνω νευρωνικών ρυθμών θεωρούνται βασικοί υπεύθυνοι στη δημιουργία ψυχωτικών νόσων συμπεριλαμβανομένης και της σχιζοφρένειας. Το ασβεστίο πιστεύεται ότι έχει ιδιαίτερη συμμετοχή στους μηχανισμούς αυτούς για τους οποίους θα μιλήσουμε στη συνέχεια.

3.3 Σηματοδότηση Ασβεστίου στους νευρώνες

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, μικρές αλλαγές στους εγκεφαλικούς ρυθμούς οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για σημαντικές διεργασίες όπως η συνείδηση, η μνήμη και η αντίληψη θεωρούνται υπεύθυνες για τη δημιουργία συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Ολοένα και περισσότερα είναι τα επιστημονικά ευρήματα μικρών αλλαγών σε συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια του ασβεστίου. Αυτές οι αλλαγές φαίνεται ότι ευθύνονται για τις φαινοτυπικές αλλαγές τόσο στους διεγερτικούς όσο και στους ανασταλτικούς νευρώνες. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δημιουργία των νευρωνικών ρυθμών επηρεάζονται άμεσα από τις αλλαγές αυτές με αποτέλεσμα την αλλοίωση της λειτουργίας του εγκεφάλου [33].

Ειδικότερα, οι ρυθμοί γάμμα υψηλών συχνοτήτων είναι κατά βάση αυτοί οι οποίοι επηρεάζονται στη σχιζοφρένεια. Οι ανασταλτικοί νευρώνες Gaba καθώς επίσης και οι διεγερτικοί πυραμιδικοί νευρώνες θεωρούνται ως οι βασικοί υπεύθυνοι παραγωγής αυτών των εγκεφαλικών ρυθμών [32]. Η μείωση εισόδου ιόντων ασβεστίου διαμέσου των υποδοχέων NMDA έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγραφής βασικών συστατικών που καθορίζουν το φαινότυπο αυτών των νευρώνων. [32]. Επομένως, συμπεραίνουμε ότι το ασβεστίο εμπλέκεται έμμεσα στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας μέσω της αλλαγής στο φαινότυπο των νευρώνων Gaba ($\downarrow$ CREB) οι οποίοι επηρεάζουν με τη σειρά τους την παραγωγή των ρυθμών γάμμα. Ακολούθως, θα περιγράψουμε συνοπτικά ορισμένους βασικούς γενετικούς και βιοχημικούς παράγοντες επιρροής των εξαρτώμενων από το ασβεστίο φαινοτυπικών αλλαγών των ανασταλτικών νευρώνων Gaba.

Όπως βλέπουμε αναλυτικά στο ακόλουθο σχήμα, μία από τις πιο δημοφιλείς γενετικές μεταλλάξεις στη σχιζοφρένεια αφορά στο γονίδιο NRG1 το οποίο μέσω του συναπτικού μονοπατιού ErbB3 είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση του φαινότυπου των ανασταλτικών νευρώνων Gaba μέσω του ελέγχου της λειτουργίας των καναλιών NMDA. Παράλληλα, οι εκφράσεις της πρωτεΐνης BDNF και του υποδοχέα της Trkb είναι μειωμένες στη σχιζοφρένεια με αποτέλεσμα τη σημαντική επιρροή στη λειτουργία των ανασταλτικών νευρώνων Gaba κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώιμης ανάπτυξης. Τα συναπτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς Trkb ελέγχουν τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα CREB ο οποίος με τη σειρά του επηρεάζει το φαινότυπο των νευρώνων Gaba. Επιπρόσθετα, οι εν λόγω υποδοχείς μέσω της ενεργοποίησης του συναπτικού μονοπατιού PI-3 ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του ενζύμου GSK3β το οποίο ελέγχει τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα β -catenin. Η δραστηριότητα του ενζύμου GSK3β ρυθμίζεται παράλληλα και από το γονίδιο DISC1 (διαταρράσει τη μεταφορά των κυστιδίων μεταφοράς Gaba) το οποίο είναι διαταραγμένο στη σχιζοφρένεια και παύει να είναι ικανό να καταστείλει τη δράση του ενζύμου GSK3β.



Εικόνα 6 : Βιολογικοί Μηχανισμοί Επιρροής Νευρωνικών Ρυθμών Σχιζοφρένειας [34].

Καταλήγοντας, σημαντική θεωρείται και η συμμετοχή των μικρογλοιακών κυττάρων (microglial cells) στην παθογένεση της σχιζοφρένειας. Τα μικρόγλοια απελευθερώνουν διάφορους παράγοντες όπως είναι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, η πρωτεΐνη BDNF και το μονοξείδιο του αζώτου ως απόκριση στα ποικίλα ανοσολογικά ερεθίσματα. Ολοένα και περισσότερες γίνονται οι αναφορές περί συσχέτισης της σχιζοφρένειας με τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις των μικρογλοίων. Επιπλέον αναφορές έχουν δείξει πως οι θεραπείες με χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων επιφέρουν σημαντική αναστολή στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και μονοξειδίου του αζώτου από διεγερμένα μικρογλοιακά κύτταρα. Η αναστολή αυτή πιστεύεται πως πραγματοποιείται μέσω της καταστολής της αύξησης της εισόδου ιόντων ασβεστίου. Έτσι λοιπόν αναδεικνύεται η σημαντικότητα της ενδοκυτταρικής μικρογλοιακής σηματοδότησης του ασβεστίου στις διάφορες αντιψυχωτικές ενέργειες αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας [35].

Στην παρακάτω ενότητα θα αναφερθούμε στον τρόπο με τον οποίο το ασβέστιο συμμετέχει στις βασικές υποθέσεις νευροδιαβιβαστών στη σχιζοφρένεια που περιγράψαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

3.4 Σύνδεση σηματοδότησης Ασβεστίου με βασικές μοριακές υποθέσεις Σχιζοφρένειας

3.4.1 Ασβέστιο και Υπόθεση της Ντοπαμίνης

Πολλές είναι οι ερευνητικές αναφορές της αλληλεπίδρασης της σηματοδότησης των ιόντων ασβεστίου με το ντοπαμινεργικό σύστημα ασθενών με σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, το ασβέστιο θεωρείται ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση της πρόσληψης ντοπαμίνης από τα συναπτικά κυστίδια (synaptic vesicles) ενώ παράλληλα οι σηματοδοτικές ικανότητες των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζονται από το ασβέστιο μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης CAMKII. Επιπρόσθετα, πολλές είναι οι αναφορές οι οποίες δείχνουν πως οι διεγερμένοι υποδοχείς ντοπαμίνης D_1R αυξάνουν τις ποσότητες ασβεστίου στις ενδοκυτταρικές αποθήκες [36].

Αναφορικά με τους υποδοχείς D_2R , έχει αποδειχθεί επίσης πως η διέγερσή τους είτε αυξάνει την κινητοποίηση των ενδοκυτταρικών αποθηκών ασβεστίου ή συμβάλλει στη μείωση της ελεύθερης ποσότητας ασβεστίου ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου στην οποία εκφράζονται [36].

Ωστόσο, η πιο σημαντική σύνδεση της σηματοδότησης του ασβεστίου με το ντοπαμινεργικό σύστημα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια προέρχεται από μελέτες του ρόλου ποικίλων πρωτεϊνών οι οποίες αλληλεπιδρούν με ντοπαμινεργικούς υποδοχείς σε σχιζοφρενείς. Ειδικότερα, η συγκεκριμένη οικογένεια πρωτεϊνών αποδείχθηκε πως τροποποιεί τη λειτουργικότητα των υποδοχέων με τους οποίους αλληλεπιδρά. Για παράδειγμα, η πρωτεΐνη calcyon (διπλασιασμένη ποσότητα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια) επιτρέπει στους υποδοχείς D_1R να επηρεάζουν τη σηματοδότηση του ασβεστίου μέσω της κινητοποίησης των ενδοκυτταρικών αποθηκών ασβεστίου [36].

Μία ακόμα σημαντική ανακάλυψη αφορά στην αύξηση κατά 50% της αλληλεπιδρούσας με τους υποδοχείς D_2R πρωτεΐνης NCS-1 σε σχιζοφρενείς. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη έχει την ικανότητα να δημιουργεί σύμπλοκα με τα ελεύθερα ιόντα ασβεστίου προκαλώντας αναστολή της απευαισθητοποίησης των υποδοχέων D_2R . Επομένως, είναι αρκετά πιθανό η αυξημένη ποσότητα της πρωτεΐνης NCS-1 να είναι ο βασικός λόγος της υπερδραστήριας κατάστασης των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R στη σχιζοφρένεια [36].

3.4.2 Ασβέστιο και Υποθέσεις Γλουταμίνης-Gaba

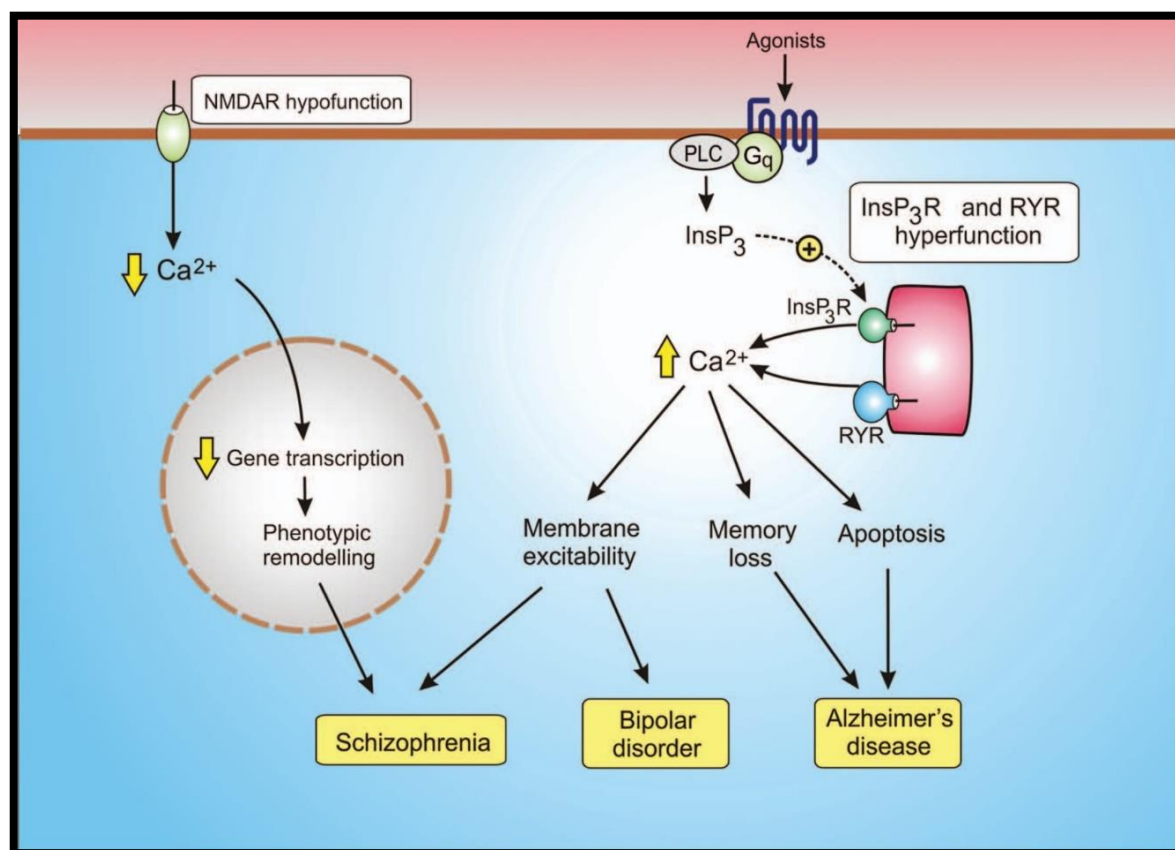
Η ανάμειξη του ασβεστίου στην υπόθεση της γλουταμίνης στη σχιζοφρένεια είναι πιο άμεση και προέρχεται από την ανακάλυψη ότι οι υποδοχείς NMDA υπολειτουργούν στην εν λόγω νόσο. Η αναστολή των συγκεκριμένων υποδοχέων έχει ως άμεση συνέπεια τη μείωση της εισροής των ιόντων ασβεστίου διαμέσου των καναλιών αυτών. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ελεύθερης ποσότητας ασβεστίου μέσω της μείωσης της αναστολής βασικών διεγερτικών μονοπατιών τα οποία επιφέρουν μη φυσιολογική αύξηση του ελεύθερου ενδοκυτταρικού Ca^{2+} στους στόχους τους [36].

Τέλος, η σύνδεση της σηματοδότησης ασβεστίου με την Gaba-εργική υπόθεση της σχιζοφρένειας προέρχεται από την ανακάλυψη μειωμένης ποσότητας του νευροδιαβιβαστή Gaba σε σχιζοφρενείς το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ποσότητας του ελεύθερου ασβεστίου σε πολλούς νευρωνικούς πληθυσμούς.

Καταλήγοντας, αξίζει να αναφέρουμε πως η δραστηριότητα των υποδοχέων $Gaba_A$ έχει αποδειχθεί πως υποκειται σε αναστολή από τα ιόντα ασβεστίου [36].

Στην επόμενη ενότητα θα παρουσιάσουμε ορισμένες βασικές πτυχές της απορρύθμισης της σηματοδότησης του ασβεστίου σε άλλες ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος.

3.5 Το Ασβέστιο και οι Ασθένειες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος



Εικόνα 7 : Απορρύθμιση Ρυθμιστικών Μονοπατιών Σηματοδότησης Ασβεστίου σε Σχιζοφρένεια, Διπολική Διαταραχή και Αλτσχάιμερ [34].

Ξεκινώντας με τη νόσο του *Huntington* γνωρίζουμε ότι η δυσ-ομοιοστασία του ασβεστίου θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως η γεννησιουργός αιτία στην παθογένεση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα περιλαμβάνει πληθώρα σημαντικών αλλαγών σε ποικίλους βιολογικούς μηχανισμούς όπως είναι η ρυθμιστική ικανότητα των πρωτεϊνών πρόσδεσης με το ασβέστιο, η λειτουργία καναλιών ασβεστίου (κυρίως όσων εμπλέκονται στη διεγερσιμότητα της γλουταμίνης), καθώς επίσης και η ικανότητα του μιτοχονδρίου να ρυθμίζει την ελεύθερη ποσότητα του ασβεστίου [33].

Αναφορικά με τη νόσο του *Alzheimer*, πιστεύεται πως προκαλείται κυρίως από την εξαρτώμενη από τη γήρανση συσσώρευση του πεπτιδίου αμυλοειδούς β (amyloid β peptide) στον ανθρώπινο εγκέφαλο [34]. Η ανακάλυψη επομένως ότι ο ρυθμιστής ομοιοστασίας ασβεστίου 1 (CALHM1), ένας διάυλος ιόντων που εξαρτάται από το ηλεκτρικό δυναμικό (voltage-gated ion channel) ο οποίος προωθεί τη διέλευση ιόντων ασβεστίου από το εξωτερικό περιβάλλον, ενδεχομένως να ρυθμίζει τον αμυλοειδή μεταβολισμό οδήγησαν στην βασική υπόθεση περί ανάμειξης του ασβεστίου στη νόσο [37]. Επιπλέον, μία σειρά ερευνητικών μελετών έδειξαν ότι η απορρύθμιση στην απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου (αυξημένη απελευθέρωση) από το Ενδοπλασματικό Δίκτυο (Endoplasmic Reticulum) ενδεχομένως και να εμπλέκεται στη δημιουργία της νόσου [34].

Καταλήγοντας, η πιθανή ανάμειξη του ασβεστίου στη νόσο *Parkinson* θεωρείται πως προήλθε από την παρατήρηση ότι η έκφραση της πρωτεΐνης CB-D28k (ένας ρυθμιστής της ποσότητας ασβεστίου στους νευρώνες) ήταν αρνητικά συσχετισμένη με τη νευρωνική

ευπάθεια στη νόσο [31]. Παράλληλα, διάφορες ερευνητικές μελέτες εύρεσης των κυρίαρχων γονιδίων που εμπλέκονται στην νόσο είχαν ως κοινό τους εύρημα την ύπαρξη του γονιδίου SNCA, το οποίο και θεωρείται πλέον ο βασικός δείκτης επικινδυνότητας της εν λόγω νόσου. Ένα βασικό παθολογικό χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου γονιδίου ήταν το γεγονός ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αποδιοργάνωση της ομοιόστασης του ασβεστίου [38].

Στο ακόλουθο σχήμα αναπαρίσταται συνοπτικά ο τρόπος με τον οποίο η απορρύθμιση της σηματοδότησης του ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία των ψυχιατρικών νόσων τόσο της σχιζοφρένειας (Υπόθεση της Γλουταμίνης στη Σχιζοφρένεια) όσο και του Alzheimer και της Διπολικής Διαταραχής, μέσω της κοινής τους υπερλειτουργίας του σηματοδοτικού μονοπατιού ασβεστίου/ $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ το οποίο και οδηγεί στη περίσσεια απελευθέρωση ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο (βλεπε Ενότητα 3.1).

4. ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Στο παρόν κεφάλαιο στόχος μας είναι να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη σπουδαιότητα του βιολογικού μηχανισμού της συναπτικής πλαστικότητας στην αρμονική λειτουργία και επικοινωνία των νευρωνικών πληθυσμών του ανθρώπινου εγκεφάλου. Παράλληλα, γίνεται συνοπτική αναφορά της δράσης ορισμένων νευροδιαβιβαστών στη διαμόρφωση και επιρροή της συναπτικής πλαστικότητας, οι διαταραχές της οποίας θεωρούνται ως η γεννησιουργός αιτία δημιουργίας πολλών ψυχιατρικών νόσων συμπεριλαμβανομένης και της σχιζοφρένειας.

4.1 Γενικά

Αρχικά με τον όρο πλαστικότητα περιγράφουμε την μοναδική ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει και να προσαρμόζεται στις οποιεσδήποτε αλλαγές αντιμετωπίζει. Η συναπτική πλαστικότητα είναι η αλλαγή που συμβαίνει στις συνάψεις (ενίσχυση ή εξασθένηση) οι οποίες αποτελούν τις συνδέσεις επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων. Εξαιτίας της σημαντικής συνεισφοράς της συναπτικής πλαστικότητας στην αποθήκευση πληροφοριών και διατήρηση της μνήμης, αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας στις μέρες μας [39].

4.2 Πουρινεργικοί Υποδοχείς

Αξίζει να τονίσουμε πως ολοένα και περισσότερες γίνονται οι αναφορές των διαφορετικών επιρροών των πουρινεργικών υποδοχέων σε βιολογικούς μηχανισμούς του κυττάρου (συμπεριλαμβανομένης και της συναπτικής πλαστικότητας) υπεύθυνους για τη δημιουργία πληθώρας συμπτωμάτων διάφορων νευροψυχιατρικών νόσων. Έτσι λοιπόν η συγκεκριμένη κατηγορία υποδοχέων αποτελεί αντικείμενο έρευνας των πιο σύγχρονων φαρμακολογικών προσεγγίσεων με στόχο την έρευνα φαρμάκων ικανών να καλύψουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερο εύρος συμπτωμάτων.

Οι πουρινεργικοί υποδοχείς χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με κριτήριο την λειτουργία και φαρμακολογία τους, τους χημιοεξαρτώμενους υποδοχείς ή υποδοχείς εξαρτώμενους από τον προσδέτη (ligand-gated ion channels) P2X, τους υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη (G protein coupled receptors) P2Y, και τους υποδοχείς αδενοσίνης (adenosine receptors) P1 [40].

4.2.1 Υποδοχείς Αδενοσίνης P1

Η βασική υπόθεση περί αναμείξης της συγκεκριμένης κατηγορίας υποδοχέων στη σχιζοφρένεια προήλθε από την παρατήρηση ότι η προσυναπτική ενεργοποίηση τους δημιουργούσε αναστολή στην απελευθέρωση της γλουταμίνης. Αντίστοιχα, η μετασυναπτική ενεργοποίησή τους προκαλούσε μείωση στη λειτουργία των υποδοχέων NMDA, συμβάλλοντας έτσι στον έλεγχο της συναπτικής πλαστικότητας [41].

Οι υποδοχείς αδενοσίνης έχουν επιπλέον την ικανότητα να δημιουργούν ετερομερή με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D_2R (A_{2A}/D_2 receptor heteromers) προκαλώντας υπερντοπαμινεργικές καταστάσεις σε συνθήκες χαμηλών επιπέδων εξωκυτταρικής αδενοσίνης. Έτσι λοιπόν, οι μειώσεις στη διαθεσιμότητα της αδενοσίνης καθώς επίσης και η μειωμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων αδενοσίνης είναι πιθανόν να προκαλούν ψυχωτικές καταστάσεις αντίστοιχες αυτών της σχιζοφρένειας [41].

4.2.2 Υποδοχείς Αδενοσίνης P2 (P2X & P2Y)

4.2.2.1 Υποδοχείς P2X

Η συγκεκριμένη υποκατηγορία πουρινεργικών υποδοχέων θεωρείται πως έχει άμεση εμπλοκή στη διαμόρφωση της συναπτικής πλαστικότητας εξαιτίας της υψηλής τους διαπερατότητας (αντίστοιχη με αυτή των υποδοχέων NMDA) σε ιόντα ασβεστίου [42].

Μετασυναπτικά, η ATP προσδένει στους υποδοχείς P2X (αλλά και στους P2Y) αυξάνοντας παροδικά τις ποσότητες ασβεστίου με αποτέλεσμα την αύξηση της αποτελεσματικής ροής ιόντων ασβεστίου μέσω των καναλιών NMDA, προκαλώντας έτσι ενίσχυση της συναπτικής πλαστικότητας.

Αναφορές επίσης σχετικά με τη συμμετοχή του νευροδιαβιβαστή ATP στη σχιζοφρένεια έγιναν κατόπιν ερευνητικών ευρημάτων τα οποία έδειξαν πως η χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων όπως η αλοπεριδόλη (haloperidol), η χλωροπρομαζίνη (chlorpromazine) και η φλουσιπυρένη (fluspirilene) επέφεραν εξασθένηση της δράσης του ATP μέσω των υποδοχέων P2X χωρίς να πραγματοποιηθεί φραγή της λειτουργίας των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D_2R [41].

Παράλληλα, πολλές είναι οι ενδείξεις που δείχνουν ότι οι υψηλές ποσότητες της ATP οι οποίες εκκρίνονται σε καταστάσεις έντονου στρες είναι ικανές να επιφέρουν αξιοσημείωτες αλλαγές στη συναπτική πλαστικότητα μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων P2X. Αυτή η πλαστικότητα βρέθηκε να είναι αμφίδρομη, εξαρτώμενη από την δυναμική και ποσότητα της έλευσης ιόντων ασβεστίου διαμέσου των καναλιών P2X [41], [43].

4.2.2.2 Υποδοχείς P2Y

Εκτός από τους πουρινεργικούς υποδοχείς P2X, μεγάλη επιρροή στην συναπτική πλαστικότητα έχουν και οι υποδοχείς P2Y.

Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων P2Y επιφέρει μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (Long Term Potentiation) στην Gabaεργική διαβίβαση μεταξύ των παρεγκεφαλιδικών νευρώνων (cerebellar neurons) και των νευρώνων Purkinje μέσω της αύξησης της ευαισθησίας των εξαρτώμενων από το ασβέστιο υποδοχέων Gaba [42], [44].

Αντίστοιχα, στο επίπεδο 5 των πυραμιδικών νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού η ενεργοποίηση των υποδοχέων $P2Y_1$ επέφερε μείωση του ποσοστού των κυττάρων τα οποία εμφάνισαν μακρόχρονη συναπτική καταστολή (Long Term Depression).

Παράλληλα, χορήγηση συγκεκριμένου αγωνιστή του υποδοχέα $P2Y_1$ στο μέσο προμετωπιαίο φλοιό επέφερε μείωση στις επιδόσεις στη μνήμη εργασίας [42].

Στις ακόλουθες δύο ενότητες θα αναδείξουμε το ρόλο των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης και σεροτονίνης στον έλεγχο του βιολογικού μηχανισμού της συναπτικής πλαστικότητας.

4.3 Η Ντοπαμίνη ως Ρυθμιστής

Στα διάφορα δίκτυα του εγκεφάλου, οι συναπτικές δυνάμεις μπορούν να τροποποιηθούν με βάση την δραστηριότητα νευρωνικών πληθυσμών οι οποίοι επιφέρουν είτε μακρόχρονη συναπτική καταστολή ή μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση. Με τη σειρά τους αυτές οι λειτουργίες μπορούν να επηρεαστούν από ποικίλους ρυθμιστές όπως η ντοπαμίνη.

Στο ραβδωτό σώμα για παράδειγμα, η σηματοδότηση της ντοπαμίνης μέσω συγκεκριμένων συναπτικών μονοπατιών απαιτείται τόσο για τη μακρόχρονη συναπτική καταστολή όσο και για την μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση [45].

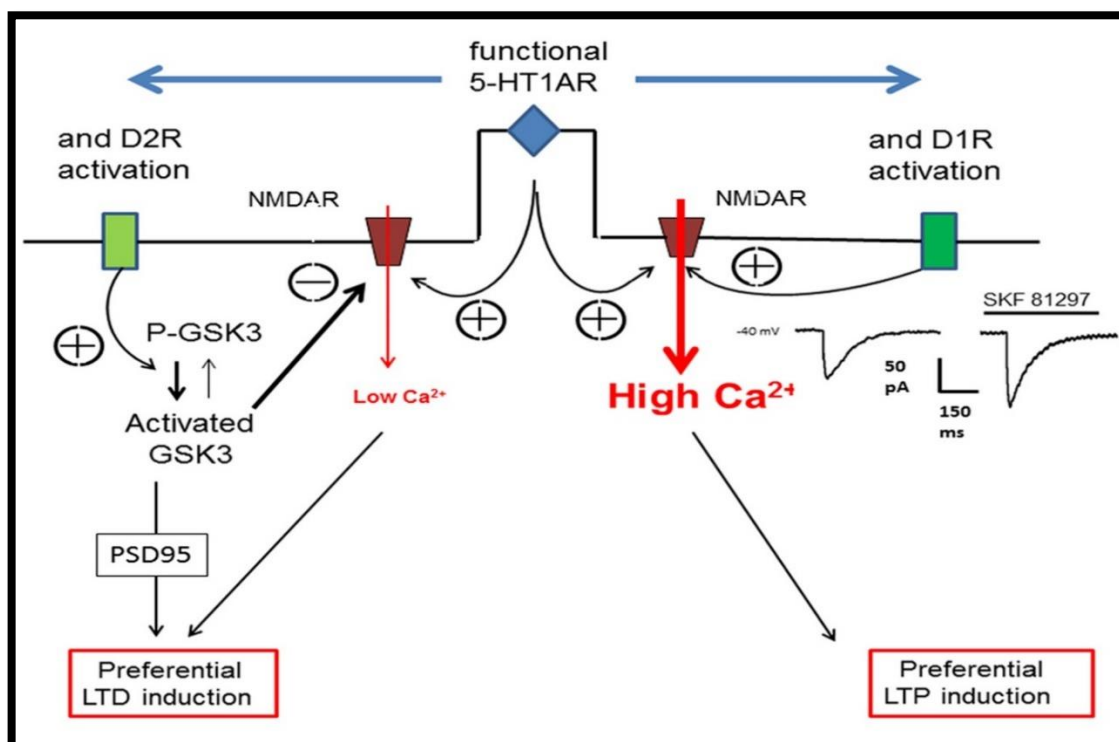
Αντίστοιχα, άλλες μελέτες έχουν δείξει πως η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση των συνάψεων του ιππόκαμπου αλλά και των προμετωπιαίων συνάψεων επηρεάζεται από τα επίπεδα της μεσοφλοιώδους (mesocortical) ντοπαμινεργικής δραστηριότητας. Πιο συγκεκριμένα, ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει πως η ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R ευνοεί την επαγωγή της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης στις προμετωπιαίες και ιπποκαμπικές συνάψεις μέσω της αύξησης της ευερεθιστότητας των υποδοχέων NMDA [39], [46].

4.4 Η Σεροτονίνη ως Ρυθμιστής

Ο συγκεκριμένος νευροδιαβιβαστής αποτελεί ακόμα έναν σημαντικό ρυθμιστή της συναπτικής πλαστικότητας. Ο κυριότερος κυτταρικός μηχανισμός των σεροτονινεργικών υποδοχέων στην επιρροή τους στην συναπτική πλαστικότητα είναι η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση.

Στο φλοιό, η πλειοψηφία των μετασυναπτικών υποδοχέων $5-HT_{1A}Rs$ (50%-60%) εκφράζεται σε γλουταματεργικούς νευρώνες. Αντίστοιχα, στον προμετωπιαίο φλοιό, ένα ποσοστό της τάξεως του 25% υποδοχέων $5-HT_{1A}R$ εκφράζεται σε Gabaεργικούς νευρώνες οι οποίοι προβάλλουν πάνω σε δενδρίτες πυραμιδικών κυττάρων. Από αυτή την κατανομή των υποδοχέων $5-HT_{1A}R$ φαίνεται άμεσα ότι η σεροτονίνη μπορεί να ρυθμίσει την ευερεθιστότητα τόσο των γλουταματεργικών όσο και των Gabaεργικών νευρώνων [39].

4.5 Σύνθετες Αλληλεπιδράσεις Ρυθμιστών και Επιρροή της Συναπτικής Πλαστικότητας



Εικόνα 8 : Δράση Υποδοχέων Σεροτονίνης 5-HT_{1A}R με Υποδοχείς Ντοπαμίνης D₁R και D₂R στον Προσδιορισμό της Κατεύθυνσης της Συναπτικής Πλαστικότητας [39].

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως στις συνάψεις των νευρώνων του ιππόκαμπου καθώς επίσης και του προμετωπιαίου φλοιού, η ντοπαμίνη ευνοεί την επαγωγή της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης. Έχει αποδειχθεί πρόσφατα πως η υψηλής συχνότητας διέγερση (High Frequency Stimulation) των πυραμιδικών νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού, υπό την παρουσία του D₁R αγωνιστή SKF 81297 και των λειτουργικών υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT_{1A}Rs, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του πληθυσμού των πυραμιδικών νευρώνων επιπέδου 5 (L5PyNs) που εμφανίζουν μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση [39].

Αντίθετα, αύξηση των νευρώνων που εμφανίζουν μακρόχρονη συναπτική καταστολή παρατηρείται όταν οι υποδοχείς ντοπαμίνης D₁R ενεργοποιούνται υπό την απουσία λειτουργικών υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT_{1A}Rs [39]. Αυτή η συνεργατικότητα μεταξύ των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D₁R και των σεροτονινεργικών υποδοχέων 5-HT_{1A}Rs στον προσδιορισμό της κατεύθυνσης της συναπτικής πλαστικότητας έχει επιβεβαιωθεί και φαρμακολογικά [39]. Ο προσανατολισμός αυτός της συναπτικής πλαστικότητας θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα της διαμόρφωσης των NMDA-ρευμάτων (Εικόνα 8) από τους παραπάνω υποδοχείς μέσω της επιρροής τους στο μέγεθος της ροής ιόντων ασβεστίου μέσω των καναλιών NMDA [39].

Επιπλέον, ερευνητικές αναφορές δείχνουν πως ο προσδιορισμός της συναπτικής πλαστικότητας από την ντοπαμίνη (μέσω των υποδοχέων D_1R ή D_2R) πάνω στις διεγερτικές συνάψεις του προμετωπιαίου φλοιού, εξαρτάται από την συνακόλουθη ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων $5-HT_{1A}Rs$ [39]. Πιο συγκεκριμένα, έχειδειχθεί πως ο προσανατοσλισμός της συναπτικής πλαστικότητας επηρεάζεται άμεσα από την ποσότητα της ροής του ασβεστίου μέσω των καναλιών NMDA. Έτσι λοιπόν, η υψηλή συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου ακολουθούμενη από την ενεργοποίηση σεροτονινεργικών υποδοχέων $5-HT_{1A}Rs$ και ντοπαμινεργικών υποδοχέων D_1R , οδηγεί στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (Εικόνα 8) [39]. Αντίθετα, η μειωμένη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου ακολουθούμενη από την ενεργοποίηση σεροτονινεργικών υποδοχέων $5-HT_{1A}Rs$ και ντοπαμινεργικών υποδοχέων D_2R (Εικόνα 8), οδηγεί στην μακρόχρονη συναπτική καταστολή μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού που περιλαμβάνει τη ρύθμιση της δραστηριότητας του GSK3 (πρωτεϊνική κινάση ρύθμισης δραστηριότητας ποικίλων νευροδιαβιβαστών και υποδοχέων). [39].

Συνοψίζοντας, παρατηρούμε ότι η ντοπαμινεργική ρύθμιση της συναπτικής πλαστικότητας εξαρτάται άμεσα από την παρουσία λειτουργικών σεροτονινεργικών υποδοχέων $5-HT_{1A}Rs$. Έτσι λοιπόν, οι υποδοχείς $5-HT_{1A}Rs$ δρουν συνεργατικά είτε με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D_1R ή τους D_2R προκειμένου να κατευθύνουν την συναπτική πλαστικότητα είτε προς την μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (D_1Rs) ή προς την μακρόχρονη συναπτική καταστολή (D_2Rs) [39].

5. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Στο κεφάλαιο αυτό θα επιχειρήσουμε να κάνουμε καταγραφή των προσεγγίσεων μαθηματικής μοντελοποίησης διαφόρων πτυχών της σχιζοφρένειας. Παράλληλα, ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει σε τρεις μοντελοποιήσεις δυναμικών συστημάτων σχετικών με τη νόσο, όπου και θα γίνει περιγραφή των ισχυρισμών και μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν στην κάθε υλοποίηση.

Στο τέλος του κεφαλαίου θα περιγράψουμε ορισμένες δημοφιλείς προσεγγίσεις ιεραρχικής μοντελοποίησης αναδεικνύοντας τη σπουδαιότητα της συγκεκριμένης προσέγγισης στην ανακάλυψη πιο αξιόπιστων φαρμακευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Καταλήγοντας, θα αναφερθούμε στα δύο κυρίαρχα εργαλεία ιεραρχικής μοντελοποίησης εστιάζοντας στις βασικά χαρακτηριστικά τους.

5.1 Ανασκόπηση Προσεγγίσεων Μαθηματικής Μοντελοποίησης

Η μαθηματική μοντελοποίηση θεωρείται εδώ και αρκετά χρόνια μία ιδιαίτερα χρήσιμη και σημαντική διαδικασία προσέγγισης προβλημάτων στο χώρο της φυσικής, της χημείας, της γεολογίας, της μηχανικής και πολλών άλλων επιστημονικών πεδίων.

Αρκετά αργότερα ωστόσο αναγνωρίστηκε η χρησιμότητά της στο χώρο της βιολογίας και της ψυχιατρικής. Η Βιολογία Συστημάτων επομένως αποτελεί μία αρκετά σύγχρονη προσέγγιση για τη μελέτη σύνθετων ψυχιατρικών νόσων όπως είναι και η σχιζοφρένεια.

Πιο συγκεκριμένα, εξαιτίας της μεγάλης πολυπλοκότητας της σχιζοφρένειας, όλες οι προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποίησης σκοπεύουν στην περιγραφή και κάλυψη μίας μόνο πτυχής της νόσου. Έτσι λοιπόν, δεν υπάρχει κάποιο μοντέλο που να καλύπτει όλη τη συμπτωματολογία της πάθησης. Επομένως, για την καλύτερη κατανόηση της σχιζοφρένειας, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη μία απόπειρα ενσωμάτωσης όλων των διαφορετικών προσεγγίσεων σε μία ενιαία.

Στη συνέχεια, θα εξετάσουμε τις διαφορετικές κατηγορίες μοντέλων που έχουν προταθεί με κριτήριο το μαθηματικό τους φορμαλισμό αλλά και τις πτυχές της νόσου που επιχειρούν να καλύψουν.

5.1.1 Μοντελοποίηση Δυναμικών Συστημάτων

Με τον όρο δυναμικό σύστημα ορίζουμε οποιοδήποτε σύστημα μεταβάλλεται στο χρόνο και μπορεί να περιγραφεί από ένα σύστημα συζευγμένων διαφορικών εξισώσεων. Προκειμένου να χαρακτηρίσουμε σωστά ένα δυναμικό σύστημα θα πρέπει να ξέρουμε τον τρόπο με τον οποίο ο ρυθμός μεταβολής των μεταβλητών του εξαρτάται από το συνδυασμό των στιγμιαίων τιμών τους. Ακολούθως, είναι εφικτή η προσομοίωση των αλλαγών των μεταβλητών αυτών στο χρόνο για οποιοδήποτε συνδυασμό αρχικών τιμών.

Στη συνέχεια θα αναφέρουμε συνοπτικά τα κυριότερα είδη δυναμικών συστημάτων υπό το πρίσμα των νευρωνικών δικτύων ελκυστών (attractor neural networks) σε συνδυασμό με τις βασικές παραδοχές τους.

5.1.1.1 Σημειακοί Ελκυστές

Οι σημειακοί ελκυστές (Point Attractors) αποτελούν την πιο απλουστευμένη μορφή δικτύων ελκυστών. Ο σημειακός ελκυστής τείνει σε ένα μοναδικό σταθερό σημείο δεδομένου οποιουδήποτε συνδιασμού αρχικών τιμών. Στην πραγματικότητα κανένα νευρωνικό κύκλωμα δεν μπορεί να είναι σημειακός ελκυστής μιας και αυτό θα σήμαινε πως όλες οι μεταβλητές του (δυναμικό μεμβράνης κ.α) είναι στατικές. Παρολαυτά, μπορούμε να κάνουμε την παραδοχή να παραμένει σταθερή η μέση τιμή ενός συνόλου μεταβλητών κατάστασης στο χρόνο [47].

Για παράδειγμα μπορεί κανείς να θεωρήσει σταθερή τη μέση τιμή του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων ενός νευρωνικού κυκλώματος μετά από κάποια σταθερή είσοδο. Αρκετά απλά συστήματα νευρωνικών δικτύων μοντελοποιούνται κάτω από τις παραδοχές των σημειακών ελκυστών όπως για παράδειγμα οι νευρωνικοί πλυθισμοί του αισθητήριου νευρικού συστήματος.

5.1.1.2 Γραμμικοί Ελκυστές

Στην περίπτωση που ένα δυναμικό σύστημα κατέχει ένα συνεχές σύνολο σημείων (μία γραμμή) στα οποία οι διάφορες μεταβλητές του συστήματος πλησιάζουν, τότε η κατάσταση του ελκυστή θεωρείται ότι βρίσκεται υπό οριακή σταθερότητα (marginal stability). Με τον όρο οριακή σταθερότητα περιγράφουμε την κατάσταση κατά την οποία διαταραχές στη δραστηριότητα του συστήματος εκτός της γραμμής ισορροπίας οδηγούν το σύστημα πάλι πίσω στη γραμμή, ενώ αποκλίσεις κατά μήκος της γραμμής μπορούν να συσσωρευτούν με την πάροδο του χρόνου [47].

5.1.1.3 Κυκλικοί Ελκυστές

Όπως είδαμε μέχρι τώρα τόσο στους σημειακούς όσο και στους γραμμικούς ελκυστές (Line Attractors), το σύστημα καταλήγει πάντα σε ένα συγκεκριμένο σημείο του χώρου καταστάσεων από το οποίο είναι αδύνατο να απομακρυνθεί χωρίς κάποια εξωτερική είσοδο. Παρόλαυτα, είναι αρκετά πιθανό να έχουμε ένα σύνολο καταστάσεων τις οποίες το σύστημα συνεχώς και επαναλαμβανόμενα διασχίζει στο χρόνο. Τα δίκτυα τα οποία έχουν τέτοιου είδους ελκυστές ονομάζονται κυκλικοί ελκυστές (Cyclic Attractors) [48]. Έτσι λοιπόν, στην κατηγορία αυτή ελκυστών το σύστημα θεωρείται ένας ταλαντωτής που οι διάφορες τροχιές του καταλήγουν σε έναν συγκεκριμένο βρόχο (loop), έναν οριακό “κύκλο” (limit cycle) στον οποίο οι διαφορές στις αρχικές συνθήκες του συστήματος διατηρούνται στο χρόνο [48], [47].

5.1.1.4 Χαοτικοί Ελκυστές

Στην τελευταία κατηγορία ελκυστών έχουμε τους χαοτικούς ελκυστές (Chaotic Attractors) οι οποίοι μοιάζουν στη γενικότερη φιλοσοφία τους με τους κυκλικούς ελκυστές με τη μόνη διαφορά ότι η επιστροφή τους στο σύνολο καταστάσεων δεν μπορεί να γίνει επαναλαμβανόμενα διότι ο χώρος καταστάσεων είναι κλασματικής διάστασης [49]. Έτσι λοιπόν, εάν οι τροχιές αποκλίνουν μεταξύ τους για ένα ευρύ φάσμα αρχικών συνθηκών ενώ όλες οι μεταβλητές παραμένουν οριοθετημένες, τότε το σύστημα είναι χαοτικό [48], [47].

Στη συνέχεια θα αναδείξουμε τις βασικές υποθέσεις και ισχυρισμούς τριών μοντελοποιήσεων δυναμικών συστημάτων που αφορούν στη σχιζοφρένεια.

5.2 Ανασκόπηση Μοντελοποίησης της Ομάδας Deco

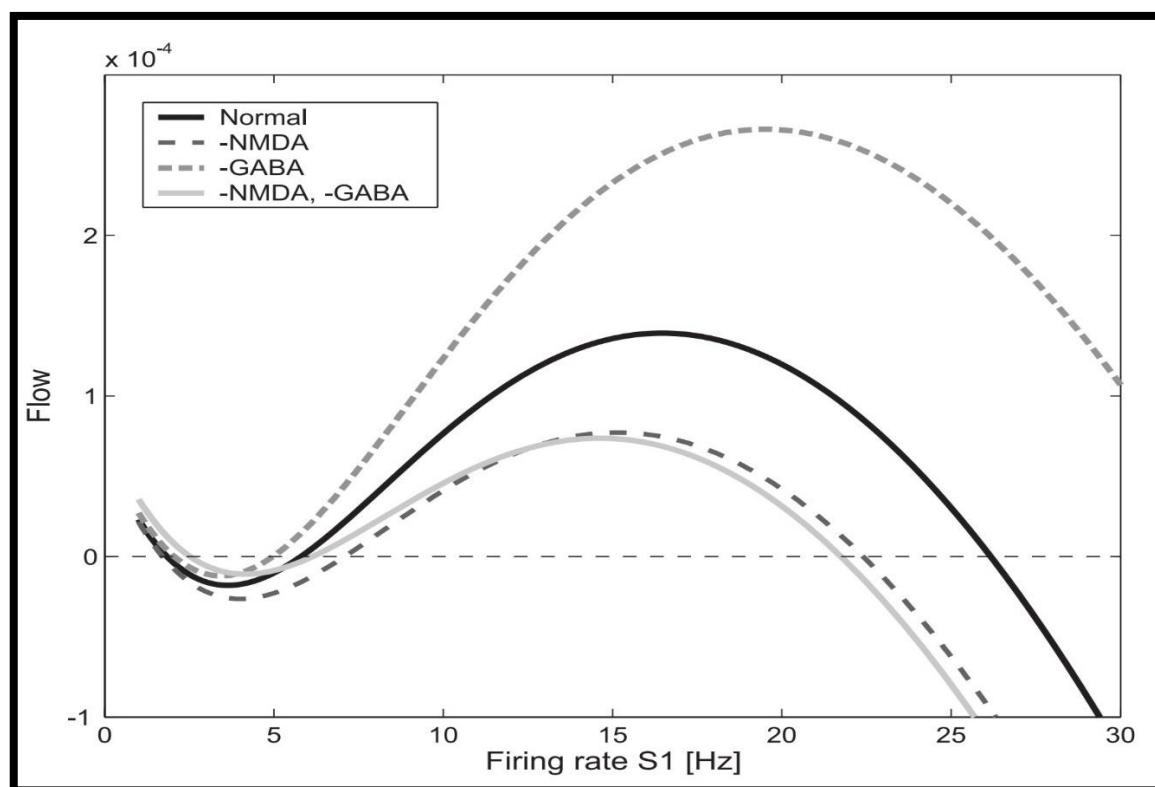
Ο κύριος στόχος της δημοσίευσης με τίτλο “*A Dynamical Systems Hypothesis of Schizophrenia*” [50] είναι η προσπάθεια σύνδεσης των διαφορετικών κατηγοριών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας με συγκεκριμένες ασταθείς συμπεριφορές σε νευρωνικά δίκτυα ελκυστών.

Πιο συγκεκριμένα, γίνεται η υπόθεση πως η μνήμη εργασίας, η οποία αποτελεί τον κύριο εκφραστή των γνωσιακών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, ίσως να σχετίζεται με αστάθειες στις μόνιμες καταστάσεις ελκυστών (persistent attractor states). Οι αστάθειες αυτές μπορεί να προκληθούν από μειωμένους ρυθμούς πυροδότησης νευρώνων στα δίκτυα ελκυστών σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο προμετωπιαίος φλοιός. Αυτή η μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα οδηγεί σε “ριχές” ελκυστικές περιοχές (shallow attractors) οι οποίες σε συνδιασμό με την ύπαρξη θορύβου (στατιστικές διακυμάνσεις) έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία διαταραχών στην προσπάθεια διατήρησης της μνήμης εξαιτίας των εύκολων μετατοπίσεων από την μία κατάσταση ελκυστήρα στην άλλη. [50].

Αντίστοιχα, τα αρνητικά συμπτώματα της νόσου ίσως να σχετίζονται με τις σταθερές μειώσεις στους ρυθμούς πυροδότησης νευρώνων σε περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με τη γένεση συναισθημάτων, όπως είναι ο κογκομετωπιαίος φλοιός (orbitofrontal cortex) [50].

Τέλος, γίνεται η υπόθεση πως τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας ίσως να συνδέονται με την υψηλή δραστηριότητα νευρώνων που έχει παρατηρηθεί σε περιοχές του κροταφικού λοβού (temporal lobe) ασθενών με σχιζοφρένεια. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα επίσης πιστεύεται ότι σχετίζονται με τις αστάθειες στην κατάσταση των ελκυστών τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο και κατά τις υπόλοιπες ώρες της ημέρας [50].

Οι παραπάνω αστάθειες στα νευρωνικά δίκτυα ελκυστών, ενδεχομένως να παράγονται επίσης από τις αλλαγές στα επίπεδα των ρευμάτων που διέρχονται διαμέσου των καναλιών ιόντων στις συνάψεις, τα οποία ενεργοποιούνται από συγκεκριμένους υποδοχείς. Για το λόγο αυτό γίνεται προσπάθεια διερεύνησης του ρόλου των καναλιών *NMDA*, *AMPA* και *GABA_A* στη σχιζοφρένεια μέσω των προκαλούμενων αλλαγών στα διερχόμενα ρεύματα διαμέσου των καναλιών αυτών (Εικόνα 9) [50].

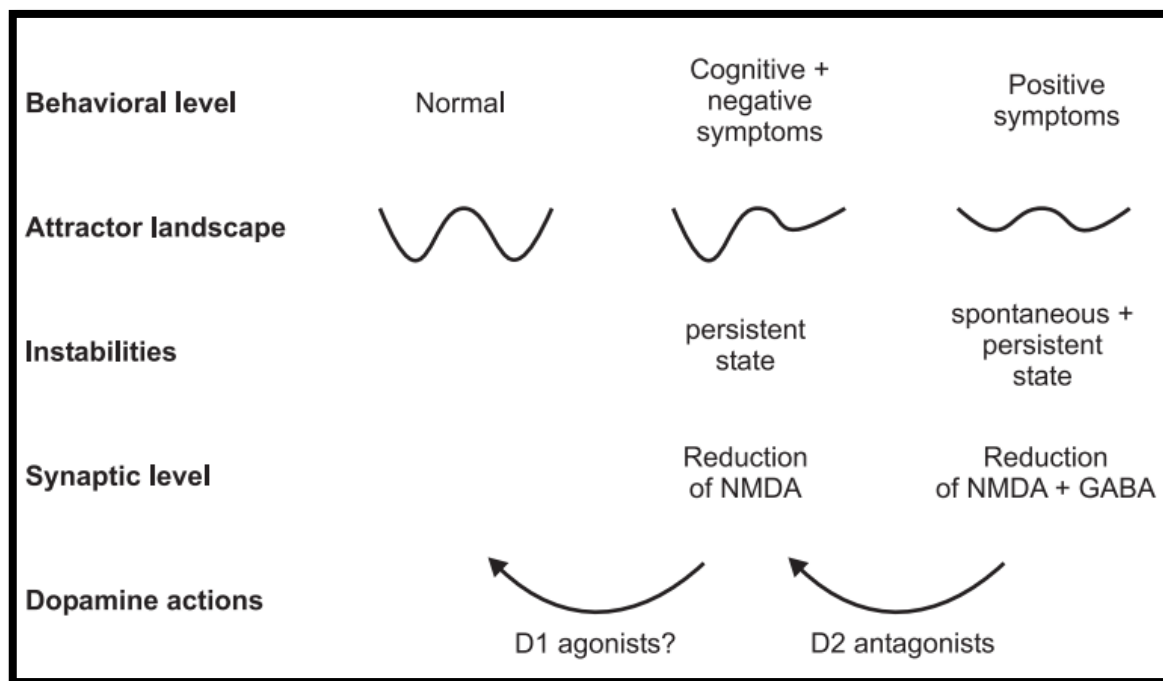


Εικόνα 9 : Ανάλυση Ροής Δικτύου Ελκυστών για Μειωμένες Αγωγιμότητες Καναλιών NMDA και GABA [50].

Έτσι λοιπόν, οι μειώσεις στην αγωγιμότητα των καναλιών *NMDA* επέφερε αξιοσημείωτη μείωση της σταθερότητας της μόνιμης κατάστασης ελκυστών. Παράλληλα, οι μειώσεις αυτές επέφεραν ελάχιστη αύξηση της σταθερότητας της κατάστασης των ελκυστών σε συνθήκες ύπνου. Οι αλλαγές αυτές θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με τα γνωσιακά συμπτώματα της νόσου. Αντίθετα, οι μειώσεις στην αγωγιμότητα των καναλιών *GABA_A* επέφερε τα αντίθετα αποτελέσματα, μιας και διαπιστώθηκε σχετική αύξηση της σταθερότητας της μόνιμης κατάστασης ελκυστών με ταυτόχρονη μείωση της κατάστασης ελκυστών σε συνθήκες ύπνου [50].

Αντίστοιχα, όταν και τα δύο είδη καναλιών έχουν μειωμένες αγωγιμότητες τότε παρατηρούνται μειώσεις στη σταθερότητα των ελκυστών τόσο σε συνθήκες ύπνου όσο και στις υπόλοιπες ώρες της ημέρας. Οι καταστάσεις αυτές θεωρείται ότι συνδέονται με τα θετικά συμπτώματα της νόσου [50]. Καταληγοντας, γίνεται η υπόθεση πως η χορήγηση αγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης *D₁R* μπορεί να επιφέρει εξασθένηση τόσο των αρνητικών όσο και των γνωσιακών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας μέσω της αύξησης της αγωγιμότητας των υποδοχέων *NMDA*. Αντίστοιχα, η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης *D₂R* μπορεί να επιφέρει εξασθένηση των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας μέσω της αύξησης της αγωγιμότητας των υποδοχέων *Gaba*.

Στο επόμενο σχήμα αναπαρίσταται συνοπτικά η βασική υπόθεση της συγκεκριμένης υλοποίησης που περιγράψαμε παραπάνω.



Εικόνα 10 : Περίληψη Υπόθεσης Ελκυστών με Συμπτώματα της Σχιζοφρένειας (Top-Down προσέγγιση) [50].

Στη συνέχεια παρουσιάζουμε συνοπτικά τους βασικούς μηχανισμούς και θεωρίες της υλοποίησης [50].

Το δυναμικό της μεμβράνης των γλουταματεργικών και ανασταλτικών νευρωνικών πληθυσμών της υλοποίησης μοντελοποιήθηκε σύμφωνα με την ακόλουθη μαθηματική εξίσωση:

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = -g_m(V(t) - V_L) - I_{syn}(t)$$

Όπου V_L το δυναμικό της μεμβράνης σε συνθήκες ηρεμίας, C_m η χωρητικότητα της μεμβράνης, g_m η διαρροή αγωγιμότητας (leak conductance) και $I_{syn}(t)$ το συναπτικό ρεύμα που διαπερνά τους νευρώνες.

Πιο συγκεκριμένα, όταν το δυναμικό της μεμβράνης φτάσει έναν συγκεκριμένο όριο ($V_{thr} = -50mV$) τότε αυτό ορίζεται στην τιμή ($V_{reset} = -55mV$) στην οποία και παραμένει για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα κατά το οποίο το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται στους υπόλοιπους νευρώνες.

Το υλοποιηθέν νευρωνικό δίκτυο αποτελείται από 400 διεγερτικούς και 100 ανασταλτικούς νευρώνες, ενώ το διερχόμενο συναπτικό ρεύμα $I_{syn}(t)$ που αναφέραμε και προηγουμένως, ορίζεται ως το άθροισμα των επαναλαμβανόμενων διεγερτικών ρευμάτων ($I_{AMPA,rec}$, $I_{NMDA,rec}$) του εξωτερικού διεγερτικού ρεύματος $I_{AMPA,ext}$, καθώς επίσης και του ανασταλτικού ρεύματος I_{GABA} . Πιο συγκεκριμένα, έχουμε:

$$I_{syn}(t) = I_{AMPA,ext}(t) + I_{AMPA,rec}(t) + I_{NMDA,rec}(t) + I_{GABA}(t)$$

Τα βάθη των ελκυστικών περιοχών της υλοποίησης υπολογίστηκαν μέσω ανάλυσης ροής κατά την οποία η υπολογισθείσα ροή αναπαριστά τη δύναμη που ελκύει το δυναμικό σύστημα σε κάθε μια ελκυστική περιοχή κάθε φορά. Έτσι λοιπόν, σύμφωνα με τη διατύπωση μέσου πεδίου (Mean-field formulation) το δυναμικό ενός νευρώνα διατυπώνεται μαθηματικά σύμφωνα με την ακόλουθη διαφορική εξίσωση:

$$\tau_x \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + \mu_x + \sigma_x \sqrt{\tau_x} \eta(t)$$

Όπου $V(t)$ το δυναμικό της μεμβράνης και x οι διάφοροι νευρωνικοί πληθυσμοί. Ο όρος τ_x αφορά στην αποτελεσματική χρονική σταθερά της μεμβράνης, ενώ οι όροι μ_x και σ_x περιγράφουν τη μέση τιμή του δυναμικού της μεμβράνης κατά την απουσία νευρωνικών παλμών και διακυμάνσεων (λόγω θορύβου) και το μέγεθος των διακυμάνσεων αντίστοιχα. Ο μαθηματικός φορμαλισμός των δύο τελευταίων όρων δίνεται παρακάτω:

$$\mu_x = \frac{(T_{ext}v_{ext} + T_{AMPA}n_x^{AMPA} + \rho_1 n_x^{NMDA})V_E + \rho_2 n_x^{NMDA}\langle V \rangle + T_I n_x^{GABA}V_I + V_L}{S_x}$$

$$\sigma_x^2 = \frac{g_{AMPA,ext}^2 (\langle V \rangle - V_E)^2 N_{ext} v_{ext} \tau_{AMPA}^2 \tau_x}{g_m^2 \tau_m^2}$$

5.3 Ανασκόπηση Μοντελοποιήσεων της Ομάδας Tanaka

5.3.1 Σύνδεση Σχιζοφρένειας με Δυσλειτουργικούς Ανασταλτικούς Νευρώνες GABA

Στην δημοσίευση με τίτλο “*Dysfunctional GABAergic Inhibition in the prefrontal cortex leading to “psychotic” hyperactivation*” [3] ο συγγραφέας επιχειρεί μέσω της χρήσης κατάλληλου συστήματος διαφορικών εξισώσεων να κάνει διερεύνηση της δυναμικής εξέλιξης κυκλώματος νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού, προσομοιώνοντας τόσο την προκαλούμενη στο κύκλωμα αναστολή των Gaba νευρώνων όσο και των νευρώνων chandelier. Ειδικότερα, πραγματοποιεί διερεύνηση των συσχετίσεων των αλλαγών στη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού ατόμων με σχιζοφρένεια με τις ανωμαλίες στη διαβίβαση του νευροδιαβιβαστή Gaba [3].

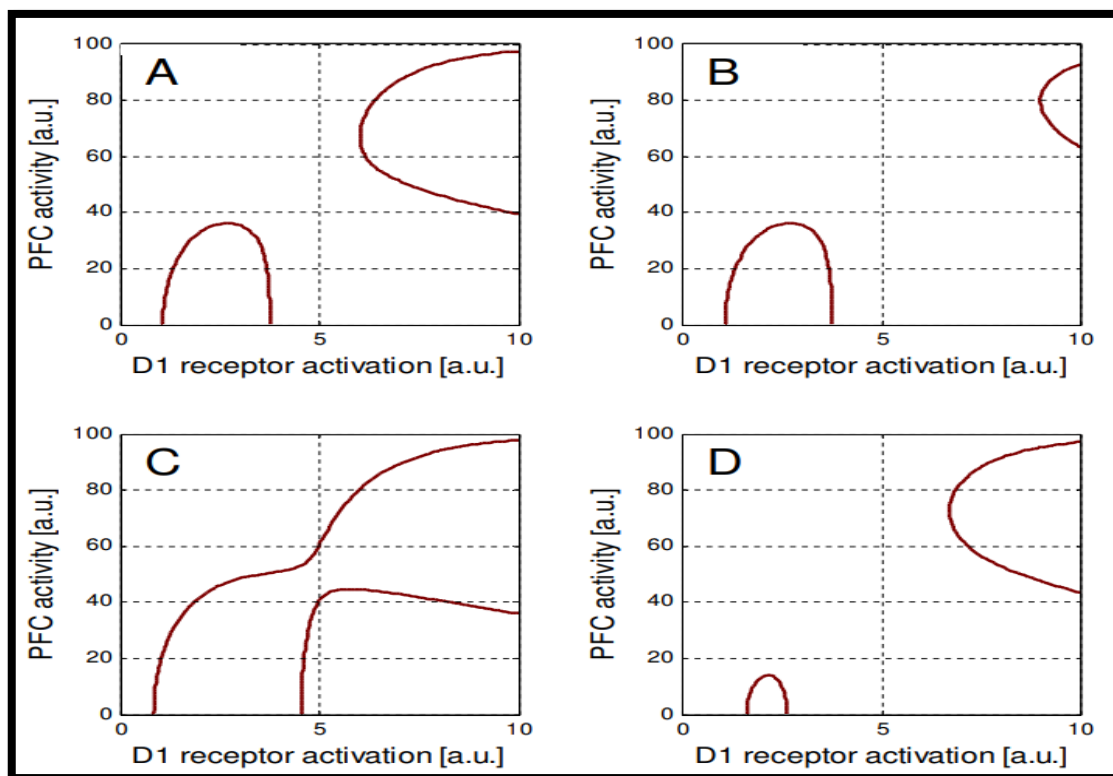
Αρχικά, επεκτείνοντας τα επίπεδα διέγερσης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R σε ιδιαίτερα υψηλές τιμές, ο συγγραφέας ανακαλύπτει την ύπαρξη υπερδραστήριας κατάστασης του προμετωπιαίου φλοιού (**H mode**) σε υπερντοπαμινεργικές καταστάσεις. Η συγκεκριμένη κατάσταση ακολουθεί την κατάσταση ανεστραμμένου σχήματος U (**inverted U mode**) η οποία παρουσιάζεται σε χαμηλότερες τιμές ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης [3].

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης έδειξαν ότι η αναστολή η οποία προκαλείται από τους νευρώνες Gaba επηρεάζει μόνο την κατάσταση ανεστραμμένου σχήματος U η οποία παρατηρείται σε υποντοπαμινεργικές καταστάσεις. Αντίθετα, η προκαλούμενη αναστολή από τους νευρώνες chandelier, επηρεάζει μόνο την υπερδραστήρια κατάσταση η οποία δημιουργείται σε υπερντοπαμινεργικές καταστάσεις. Πιο συγκεκριμένα, η υλοποίηση έδειξε πως η αύξηση της αναστολής των νευρώνων Gaba επέφερε συρρίκνωση της κατάστασης ανεστραμμένου σχήματος U (εικόνα 11D) ενώ η αύξηση της αναστολής των νευρώνων chandelier επέφερε αύξηση της σχετικής απόστασης (εικόνα 11B) της υπερδραστήριας κατάστασης από την ανεστραμμένου σχήματος U [3].

Καταλήγοντας, ο συγγραφέας επισημαίνει πως η συγκεκριμένη απόσταση μεταξύ των δύο καταστάσεων στη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού είναι μικρότερη σε άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια συγκριτικά με υγιείς. Ειδικότερα, διαπίστωσε πως η μειωμένη αναστολή από τους νευρώνες Gaba οδηγεί σε αύξηση του ανεστραμμένου σχήματος U και κατ'επέκταση σε μείωση της σχετικής απόστασης μεταξύ των δύο καταστάσεων [3].

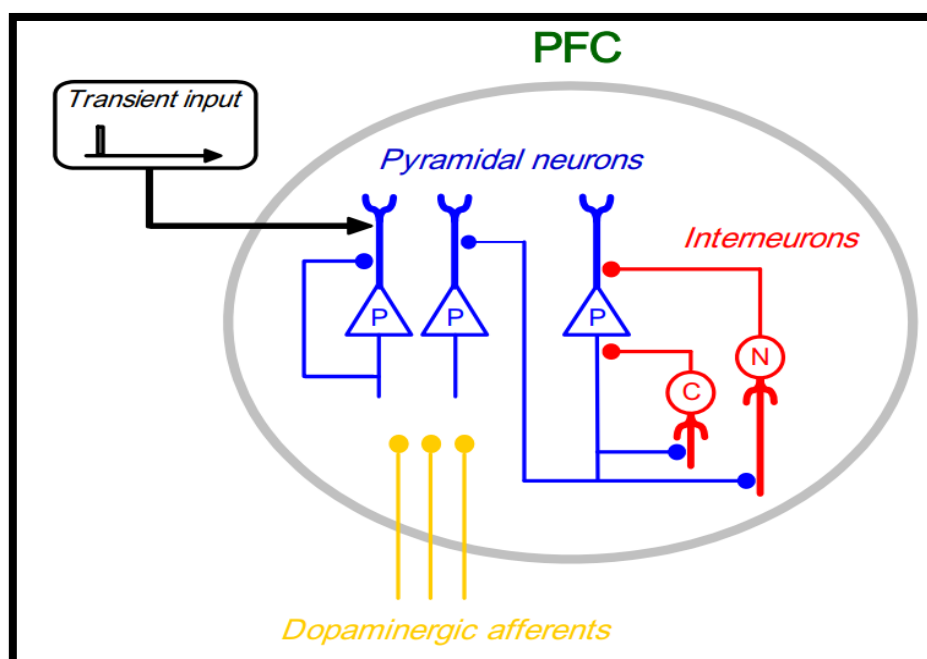
Έτσι λοιπόν η μετάβαση από την κατάσταση ανεστραμμένου σχήματος U στην υπερδραστήρια κατάσταση H φαίνεται να πραγματοποιείται πιο εύκολα σε άτομα με σχιζοφρένεια από ότι σε υγιείς. Με τον τρόπο αυτό επιβεβαίωσε την υπόθεση περί μειωμένης αναστολής Gaba σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Επιπρόσθετα, παρατήρησε πως οι μειωμένες αναστολές και από τα δύο είδη νευρωνικών πλυθησμών οδηγεί στην ένωση των δύο καταστάσεων σε μία (εικόνα 11C), καθιστώντας έτσι τη μετάβαση στην υπερδραστήρια κατάσταση ιδιαίτερα ευνοϊκή [3].

Στο ακόλουθο σχήμα αναπαρίστανται οι δραστηριότητες του προμετωπιαίου φλοιού για τέσσερις διαφορετικές συνθήκες, την κατάσταση control (εικόνα 11A), την κατάσταση με αυξημένη αναστολή από τους νευρώνες chandelier (εικόνα 11B), την κατάσταση με μειωμένη αναστολή από νευρώνες Gaba σε συνδιασμό με δυσλειτουργικούς νευρώνες chandelier (εικόνα 11C) καθώς επίσης και την κατάσταση με αυξημένη αναστολή από νευρώνες Gaba (εικόνα 11D).



Εικόνα 11 : Δραστηριότητα PFC για διαφορετικά επίπεδα νευρωνικής αναστολής. A: Control, B: Αυξημένη αναστολή από τους νευρώνες chandelier, C: Μειωμένη αναστολή από νευρώνες Gaba με δυσλειτουργικούς νευρώνες chandelier, D: Αυξημένη αναστολή από νευρώνες Gaba [3].

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται συνοπτικά η αρχιτεκτονική της υλοποίησης που μόλις περιγράψαμε. Εκτενής αναφορά των υποθέσεων και των υποκείμενων μηχανισμών της παρούσας υλοποίησης πραγματοποιείται στο επόμενο κεφάλαιο.



Εικόνα 12 : Αρχιτεκτονική του Μοντέλου [3].

5.3.2 Ντοπαμινεργική Ρύθμιση Εργασιακής Μνήμης και Σύνδεση με τη Σχιζοφρένεια

Η τελευταία δημοσίευση με τίτλο “*Dopaminergic Control of Working Memory and its Relevance to Schizophrenia: A Circuit Dynamics Perspective*” [51] εξετάζει το πως η διαβίβαση της ντοπαμίνης επηρεάζει την μνήμη εργασίας ενώ παράλληλα ερευνά τον τρόπο με τον οποίο η δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος συνδέεται με τη σχιζοφρένεια. Για το λόγο αυτό μελετάται η σταθερότητα της δυναμικής του κυκλώματος υπό την επιρροή της ντοπαμίνης [51].

Πιο συγκεκριμένα, το άρθρο υποστηρίζει πως η ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R αλλάζει τη δυναμική του κυκλώματος και κατ'επέκταση αλλάζει τη διεργασία της μνήμης εργασίας [51].

Επιπλέον, εκτιμά πως τόσο η ντοπαμινεργική απελευθέρωση (παράμετρος w_{dy} στο μοντέλο) όσο και η αποτελεσματικότητα της φλοιωδομεσεγκεφαλικής (cortico-mesencephalic) γλουταματεργικής διαβίβασης (παράμετρος w_{pd} στο μοντέλο) είναι παράγοντες υπεύθυνοι για τον έλεγχο της δραστηριότητας του φλοιωδομεσοφλοιώδους συστήματος (cortico-mesocortical system). Συνεπώς, γίνεται προσομοίωση της επιρροής των συγκεκριμένων παραμέτρων (w_{dy} και w_{pd}) στη δυναμική του κυκλώματος σχετικά με τη μνήμη εργασίας [51].

Πιο συγκεκριμένα, η δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων του υλοποιηθέντος μοντέλου προσδιορίζει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό. Παράλληλα, η ντοπαμινεργική απελευθέρωση ρυθμίζει τη δραστηριότητα του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R η οποία με τη σειρά της ανατροφοδοτεί τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες.

Τα βασικά χαρακτηριστικά του συστήματος περιγράφονται μαθηματικά από το ακόλουθο σύστημα διαφορικών εξισώσεων.

$$\frac{dx_p(t)}{dt} = -\frac{x_p(t)}{\tau_p} + \tilde{W}_{pp}(z)f[x_p(t)] - W_{np}f[x_n(t)] + I_{cue}(t).$$

$$\frac{dx_n(t)}{dt} = -\frac{x_n(t)}{\tilde{\tau}_n(z)} + \tilde{W}_{pn}(z)f[x_p(t)] - W_{nn}f[x_n(t)].$$

$$\frac{dx_d(t)}{dt} = -\frac{x_d(t)}{\tau_d} + W_{pd}f[x_p(t)] + I_{phasic}(t) + I_{tonic}(t).$$

$$\frac{dy_d(t)}{dt} = -\frac{y_d(t)}{\tau_y} + W_{dy}f[x_d(t)].$$

Οι μεταβλητές x_p , x_n και x_d των παραπάνω διαφορικών εξισώσεων αφορούν στους νευρωνικούς πληθυσμούς των πυραμιδικών, gabaεργικών και ντοπαμινεργικών νευρώνων αντίστοιχα με τις διαφορικές τους εξισώσεις να περιγράφουν τους βαθμούς πυροδότησης των αντίστοιχων πληθυσμών. Η μεταβλητή y_d αφορά στην ντοπαμινεργική απελευθέρωση στον προμετωπιαίο φλοιό. Η μεταβλητή z η οποία περιγράφεται μαθηματικά από την εξίσωση $z = z_{max}f[y_d(t)]$, όπου z_{max} η ευαισθησία του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R , περιγράφει το βαθμό ενεργοποίησης του εν λόγω υποδοχέα. Η

συνάρτηση f αποτελεί τη συνάρτηση ενεργοποίησης των νευρωνικών πληθυσμών και περιγράφεται μαθηματικά από την παρακάτω εξίσωση:

$$f(x) = \begin{cases} \tanh(0.15x) & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases}$$

Οι πυραμιδικοί νευρώνες (x_p) του κυκλώματος λαμβάνουν εξωτερική παροδική είσοδο $I_{cue}(t)$ κατά τα πρώτα 100ms της προσομοίωσης, η οποία προκαλεί τη αρχική διέγερση του κυκλώματος. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες (x_d) αντίστοιχα λαμβάνουν δύο διαφορετικές εισόδους, τη φασική είσοδο $I_{phasic}(t)$ και την τονική $I_{tonic}(t)$ έξω από το κύκλωμα. Η φασική είσοδος $I_{phasic}(t)$ (αρκετά ισχυρή) είναι συγχρονισμένη με την παροδική εξωτερική είσοδο $I_{cue}(t)$ και προκαλεί τη διέγερση των ντοπαμινεργικών νευρώνων για την απελευθέρωση της ντοπαμίνης. Αντίθετα, η τονική είσοδος $I_{tonic}(t)$ είναι αμελητέου μεγέθους και χρησιμοποιείται για λόγους μεροληψίας της δραστηριότητας του ντοπαμινεργικού τμήματος του μοντέλου. Καταλήγοντας, να αναφέρουμε ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R επηρεάζει τις συναρτήσεις συναπτικής αποδοτικότητας $\tilde{W}_{pp}$, $\tilde{W}_{pn}$ και $\tilde{\tau}_n$ ως εξής:

$$\tilde{W}_{pp}(z) = W_{pp}(0.12z + 0.68)$$

$$\tilde{W}_{pn}(z) = W_{pn}(0.12z + 0.68)$$

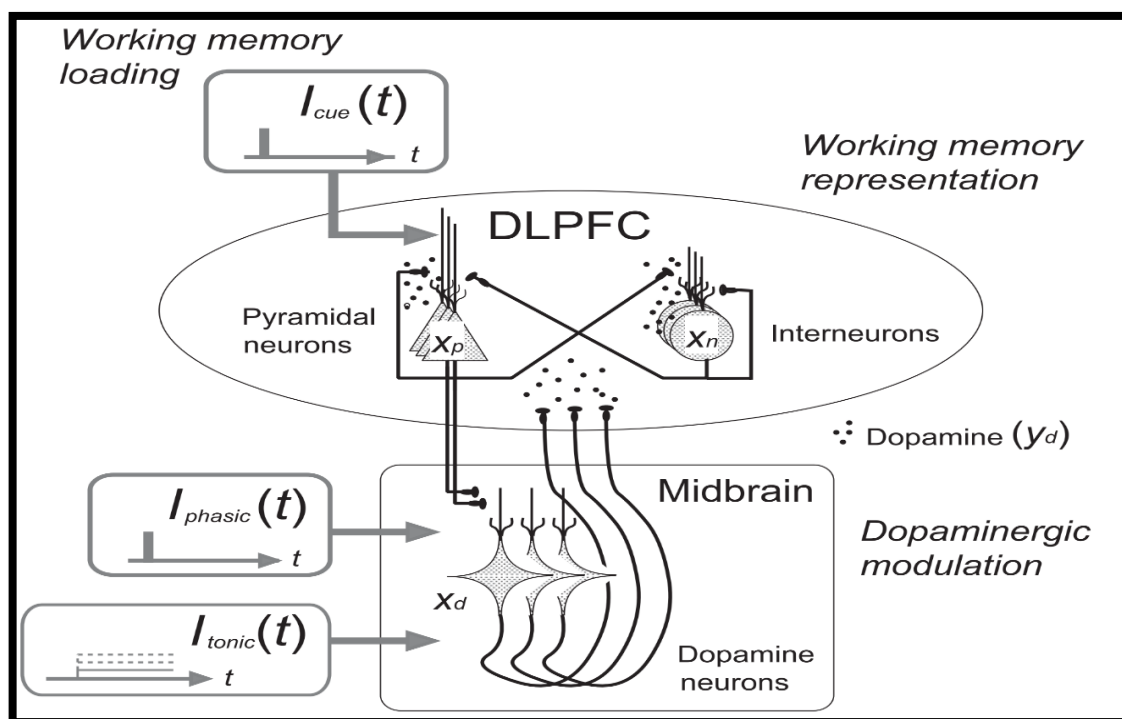
$$\tilde{\tau}_n(z) = \tau_n(0.24z + 0.26)$$

Οι τιμές των παραμέτρων της υλοποίησης δίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 1 - Τιμές Παραμέτρων [51]

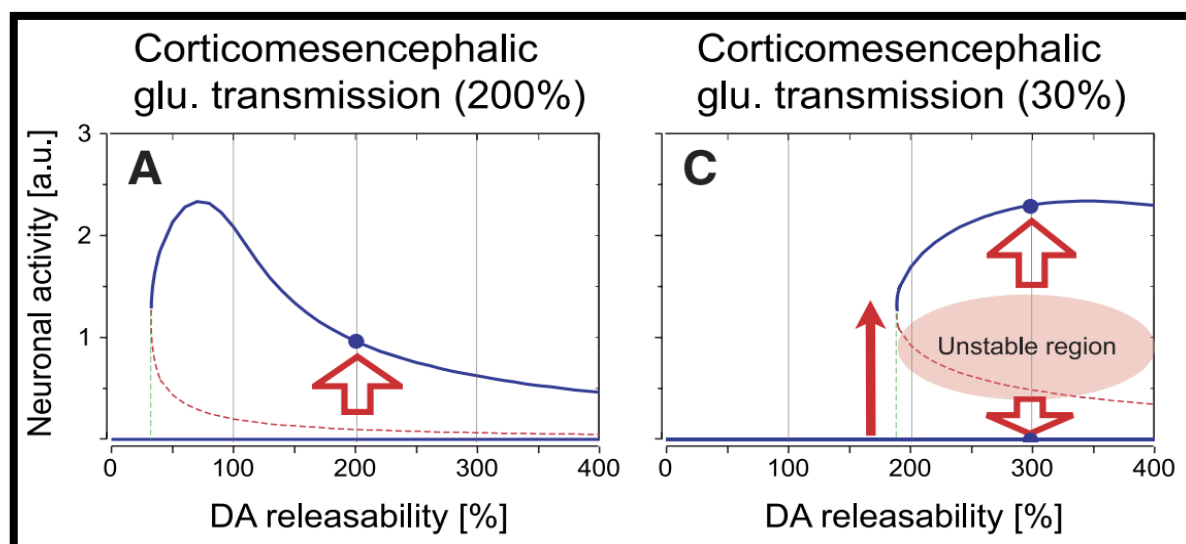
Παράμετροι	Τιμές	Μονάδες Μέτρησης
τ_p	20	ms
τ_n	6.8	ms
W_{pp}	1.11	$Hz.ms^{-1}$
W_{pn}	3.84	$Hz.ms^{-1}$
W_{dy}	0.30	$Hz.ms^{-1}$
W_{np}	0.27	$Hz.ms^{-1}$
W_{nn}	0.0	$Hz.ms^{-1}$
W_{pd}	0.023	$Hz.ms^{-1}$

Στο παρακάτω σχήμα αναπαρίστανται συνοπτικά η αρχιτεκτονική της υλοποίησης που μόλις περιγράψαμε.



Εικόνα 13 : Αρχιτεκτονική Μοντέλου [51].

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης αυτής επιβεβαίωσαν επί της ουσίας τη βασική υπόθεση περί ανάμειξης της γλουταμίνης στη σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν πως κάτω από υπογλουταματεργικές καταστάσεις (hypo glutamatergic hypothesis of schizophrenia) δεν υπάρχει κανένα ευσταθές σταθερό σημείο (εκτός από το μηδέν) για επίπεδα ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης κάτω από 180%. Επιπλέον, τα χαμηλά ή μέτρια επίπεδα ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης (κάτω από 180%) δεν προκαλούν ενεργοποίηση της δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού. Επιπρόσθετα, όπως φαίνεται και από το παρακάτω σχήμα, η μετάβαση από την υποδραστήρια κατάσταση του προμετωπιαίου φλοιού στην υπερδραστήρια, είναι απότομη και καταστροφική και πραγματοποιείται μέσω της αύξησης της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης (Εικόνα 14C). Αντίστοιχα, στις υπεργλουταματεργικές καταστάσεις (Εικόνα 14A), το ευσταθές σταθερό σημείο (μπλε κουκίδα) φανερώνει έναν σχετικά χαμηλό ρυθμό πυροδότησης των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού σε συνδιασμό με υψηλά επίπεδα ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R . Περαιτέρω αύξηση της ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης προκαλεί μείωση της νευρωνικής δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού [51].



Εικόνα 14 : Διάγραμμα Διακλάδωσης Νευρωνικής Δραστηριότητας Πυραμικών Νευρώνων στο DLPFC για Αυξημένα(A) και Μειωμένα(C) επίπεδα Γλουταματεργικής Διαβίβασης [44]

Συνοψίζοντας, βλέπουμε ότι σε υπογλουταματεργικές καταστάσεις (30%) η νευρωνική δραστηριότητα είναι μηδενική για αρκετά υψηλά επίπεδα ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης. Ξαφνικά όταν τα επίπεδα αυτά φτάσουν το 180% η νευρωνική δραστηριότητα είτε αυξάνει ραγδαία (κόκκινο βέλος) είτε προσεγγίζει το μηδέν, χαρακτηριστικό το οποίο έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες ότι συμβαίνει σε άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια.

Στην ακόλουθη ενότητα θα καταγράψουμε ορισμένες επιπλέον προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποίησης επισημαίνοντας τις βασικές παραδοχές τους.

5.4 Λοιπές Προσεγγίσεις Μαθηματικής Μοντελοποίησης

5.4.1 Εννοιολογικά Μοντέλα

Στην κατηγορία αυτή υπεισέρχονται τα μοντέλα εκείνα τα οποία επιχειρούν μία χαρτογράφηση εννοιών παρά ποσοτήτων. Τα μοντέλα χαρτογράφησης ποσοτήτων προτιμώνται στις περισσότερες περιπτώσεις με εξαίρεση τα βιολογικά προβλήματα στα οποία είναι αρκετά δύσκολο να χρησιμοποιηθούν λόγω της υψηλής απαίτησης σε ακριβή βιολογικά δεδομένα. Αντίστοιχα, τα εννοιολογικά μοντέλα χρησιμοποιούνται κυρίως για την επαλήθευση διαφόρων εννοιών ενός φαινομένου [52].

Αρκετά εννοιολογικά μοντέλα βασισμένα στη θεωρία καταστροφής έχουν αναπτυχθεί σε μια προσπάθεια εξήγησης και καλύτερης κατανόησης φαινομένων ασυνέχειας όπως αυτό της ψύχωσης στη σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της θεωρίας καταστροφής πραγματοποιείται η εξήγηση του πως ξαφνικά μεγάλες αλλαγές στην κατάσταση ενός συστήματος προκύπτουν από μικρές διαταραχές του συστήματος [52].

5.4.2 Μοντέλα Συσχέτισης

Τα μοντέλα αυτά μοιάζουν με ένα μαύρο κουτί στο οποίο οι είσοδοι και οι έξοδοι συνδέονται μεταξύ του με κάπως αφηρημένο τρόπο. Η χρήση της συγκεκριμένης κατηγορίας μοντέλων γίνεται όταν η γνώση μας σχετικά με το φαινόμενο που εξετάζουμε είναι περιορισμένη. Για το λόγο αυτό επιχειρείται συνήθως στατιστική συσχέτιση του προς εξέταση φαινομένου με κάποιους από τους παράγοντες του φαινομένου [52].

Κάνοντας χρήση μοντέλων συσχέτισης διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να βρουν τις συσχετίσεις σε ορισμένους παράγοντες σχετικούς με τη σχιζοφρένεια με στόχο την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων [52].

Ένα παράδειγμα τέτοιων προσεγγίσεων αποτελεί η προσπάθεια συσχέτισης της νοσηλείας σε νοσοκομείο ασθενών με σχιζοφρένεια με την κρισιμότητα στο στάδιο των συμπτωμάτων τους [52]. Άλλη μελέτη αφορά στην εύρεση συσχετίσεων μεταξύ των διαφορετικών συμπτωμάτων της νόσου με την αντίδραση P50, η οποία αφορά στην αντίδραση του εγκεφάλου 50 ms μετά την επίδραση κάποιου ακουστικού ερεθίσματος [52].

5.4.3 Ντετερμινιστικά Μοντέλα

Τα ντετερμινιστικά μοντέλα βασίζονται στη βασική υπόθεση πως οι μαθηματικές αναπαραστάσεις μεταβλητών καθώς και οι σχέσεις μεταξύ τους είναι ντετερμινιστικές και όχι στοχαστικές. Έτσι λοιπόν, σε ένα ντετερμινιστικό μοντέλο εξαιτίας της έλειψης τυχαιότητας, οι ίδιες ρυθμίσεις στις εισόδους του μοντέλου οδηγεί πάντα στην ίδια έξοδο [52].

Παράδειγμα τέτοιας λογικής αποτελεί η ανάπτυξη ντετερμινιστικού μοντέλου με στόχο τη βοήθεια των ιατρών να επιλέξουν τις δόσεις στα αντιψυχωτικά φάρμακα που δίνουν στους ασθενείς τους. Ουσιαστικά στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η εύρεση της βέλτιστης δόσης φαρμάκου δεδομένου ότι η αύξηση της δόσης από τη μία επέφερε βελτίωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων αλλά από την άλλη αύξανε τον κίνδυνο παρενεργειών [52].

5.4.4 Στοχαστικά Μοντέλα

Σε αντίθεση με τα ντετερμινιστικά μοντέλα, τα στοχαστικά μοντέλα υποθέτουν ότι οι μεταβλητές τους υπόκεινται σε τυχαίες διακυμάνσεις και διαταραχές.

Παραδείγματα τέτοιων μοντέλων αποτελούν η μελέτη εύρεσης των γονιδίων τα οποία είχαν άμεση συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια καθώς επίσης και η προσπάθεια κατηγοριοποίησης διαφορετικών ομάδων όπως για παράδειγμα ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών ή διαφορετικών υποκατηγοριών σχιζοφρενών [52].

5.4.5 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα μοντέλα αυτά όπως φαίνεται και από το ονομά τους στηρίζουν τη λογική τους στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα τα οποία αποτελούνται από αφηρημένους διασυνδεδετικούς κόμβους οι οποίοι μιμούνται τη λειτουργία βιολογικών νευρώνων. Τα δίκτυα αυτά χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τα εμπροσθοτροφοδοτούμενα νευρωνικά δίκτυα (feedforward neural networks) και τα οπισθοτροφοδοτούμενα νευρωνικά δίκτυα (feedback neural networks) [52].

Διάφορα νευρωνικά δίκτυα έχουν αναπτυχθεί κατά καιρούς με σκοπό την διερεύνηση του ρόλου της ντοπαμίνης στην ενίσχυση της μετάδοσης σήματος και της καταστολής του θορύβου, διεργασίας βασικής για την επεξεργασία πληροφοριών από τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Τα δίκτυα αυτά έδειξαν πως η απελευθέρωση της ντοπαμίνης αυξάνει τη διακριτοποίηση των σημάτων κατά τη διάρκεια γνωστικών διεργασιών μέσω της ενίσχυσης της νευρωνικής απόκρισης σε ερεθίσματα [52].

Άλλες έρευνες βασιζόμενες στα προηγούμενα ευρήματα αφορούν στη μελέτη των επιρροών των διαταραχών στην ισορροπία της ντοπαμίνης σε διαδικασίες επεξεργασίας πληροφοριών από σχιζοφρενείς [52].

5.4.6 Μηχανιστικά Μοντέλα

Η κατηγορία αυτή μοντέλων απαιτεί τη γνώση ή την υπόθεση του μηχανισμού λειτουργίας του προς εξέταση φαινομένου. Έχει επιπλέον την ικανότητα να συγκεντρώνει τους γνωστούς μηχανισμούς σε μια δοκιμαστική προς εξέταση δομή και να παράσχει λεπτομέρειες όσον αφορά τη λειτουργία του συστήματος [52].

Επιπρόσθετα, μπορεί να κάνει προβλέψεις οι οποίες μπορούν να ελέγξουν την ισχύ των βασικών μηχανισμών του μοντέλου. Τα μηχανιστικά μοντέλα είναι πολύ ισχυρά αλλά μπορούν να γίνουν εξαιρετικά σύνθετα και δύσκολα να κατασκευαστούν εξαιτίας της υψηλής τους απαίτησης σε δεδομένα. Πολλά μηχανιστικά μοντέλα έχουν κατασκευαστεί τα τελευταία χρόνια για την περιγραφή διαφορετικών πτυχών της σχιζοφρένειας [52].

Αρκετά μοντέλα έχουν βασιστεί στην υπόθεση περί ανάμειξης της ντοπαμίνης στη σχιζοφρένεια. Ένα παράδειγμα τέτοιας υλοποίησης αποτελεί η ανάπτυξη μαθηματικού μοντέλου του μεταβολισμού της ντοπαμίνης. Η υλοποίηση αυτή στηρίζεται σε διαφορικές εξισώσεις οι οποίες περιγράφουν ορισμένες βιολογικές διεργασίες όπως είναι η σύνθεση, η αποδόμηση, η απελευθέρωση και η επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης. Στόχος της εν λόγω υλοποίησης είναι η διερεύνηση της επιρροής της ομοιοστασίας της ντοπαμίνης από διάφορους παράγοντες οι οποίοι θεωρείται ότι εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια [52].

Τέλος, ένα ακόμη παράδειγμα μηχανιστικού μοντέλου αποτελεί η κατασκευή συστήματος τριών διαφορικών εξισώσεων για την κατατονική σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, οι τρεις διαφορικές εξισώσεις περιγράφουν τις μεταβολές στο χρόνο τριών μεταβλητών, του θυρεοειδούς, της θυρεοτροπίνης και ενός υποθετικού ενζύμου. Το μοντέλο βασίστηκε στη συσχέτιση των ρυθμικών αλλαγών των παραπάνω μεταβολιτών με την εμφάνιση κάποιων περιοδικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας [52].

Στην ακόλουθη ενότητα θα προβούμε σε μία γενική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με ορισμένες προσεγγίσεις ιεραρχικής μοντελοποίησης στη σχιζοφρένεια.

Παράλληλα θα τονίσουμε τους λόγους για τους οποίους η ιεραρχική μοντελοποίηση μπορεί να μας φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην προσπάθεια κατανόησης της σύνθετης λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου, ενώ στο τέλος της ενότητας θα καταγράψουμε τα δύο πιο δημοφιλή εργαλεία ιεραρχικής μοντελοποίησης τονίζοντας τα βασικά χαρακτηριστικά τους.

5.5 Ιεραρχική Μοντελοποίηση

5.5.1 Γενικά

Αρχικά να αναφέρουμε ότι ένα μοντέλο για να είναι ιεραρχικό θα πρέπει να πληρεί τουλάχιστον μία από τις παρακάτω συνθήκες:

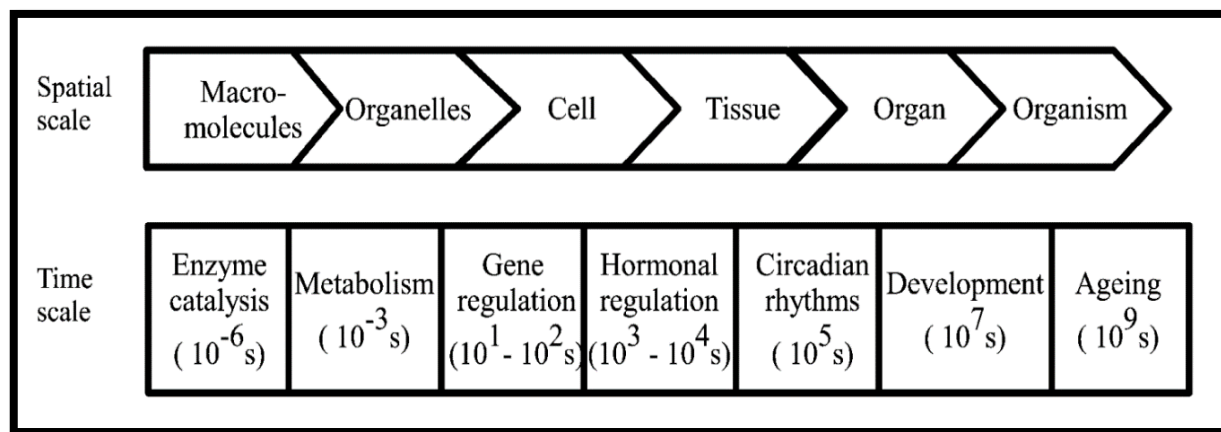
- ✓ Οι χρησιμοποιούμενες μεταβλητές του μοντέλου θα πρέπει να καλύπτουν διαφορετικές τάξεις μεγέθους είτε σε χρόνο είτε σε χώρο.
- ✓ Τμήματα του μοντέλου να προσομοιώνονται με διαφορετικές χρονικές ή/και χωρικές κλίμακες, τα οποία θα αλληλοεπηρεάζονται μέσω συστηματικής ανταλλαγής μεταβλητών.

Η χρήση τέτοιων μοντέλων, τα οποία θα ενσωματώνουν τις διάφορες αλληλεπιδράσεις που πραγματοποιούνται στις ποικίλες χωροχρονικές κλίμακες των βιολογικών συστημάτων, κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να κατανοηθεί σε βάθος η σύνθετη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Τα μοντέλα αυτά θα πρέπει να συνδιαστούν προκειμένου να παραχθούν μοντέλα ολοκληρωμένα σε πολλαπλές κλίμακες. Με τον τρόπο αυτό γίνεται καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας των διάφορων βιολογικών συστημάτων και των ποικίλων αλληλεπιδράσεων τους κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.

Η αλλαγή των αλληλεπιδράσεων αυτών υπό παθολογικές καταστάσεις μας οδηγεί στην ολοένα και καλύτερη κατανόηση των πολύπλοκων μηχανισμών διάφορων νευρολογικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης και της σχιζοφρένειας.

Στο ακόλουθο σχεδιάγραμμα αναγράφονται συνοπτικά οι διαφορετικές χωροχρονικές κλίμακες στη βιολογία [53].



Εικόνα 15 : Χωροχρονικές Κλίμακες στη Βιολογία

Καταλήγοντας, να αναφέρουμε πως προκειμένου να ερμηνευθεί η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων από την επιστημονική κοινότητα δύο βασικές στρατηγικές ακολουθούνται.

Αρχικά, έχουμε την *top-down* προσέγγιση η οποία ξεκινά από την παρατήρηση βιολογικών χαρακτηριστικών (όπως συμπτώματα μιας ασθένειας) και στη συνέχεια επιχειρεί τον σχηματισμό της κατάλληλης θεωρίας η οποία θα μπορεί να εξηγή τα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά, αποκαλύπτοντας τους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς.

Η δεύτερη μεθοδολογία είναι η *bottom-up* προσέγγιση η οποία ξεκινά αντίστροφα από την προηγούμενη τακτική. Αρχικά, γίνεται μελέτη των διαφόρων συνιστωσών του συστήματος μεμονωμένα και στη συνέχεια ενσωματώνεται η συμπεριφορά της κάθε συνιστώσας του συστήματος προκειμένου να προβλεφθεί η καθολική συμπεριφορά του.

Στην επόμενη ενότητα θα αναφερθούμε σε ορισμένες βασικές προσεγγίσεις μεθόδων ιεραρχικής μοντελοποίησης. Στο τέλος του κεφαλαίου, θα καταγράψουμε ορισμένα από τα πιο βασικά εργαλεία ιεραρχικής μοντελοποίησης τονίζοντας παράλληλα τα πιο βασικά χαρακτηριστικά τους.

5.5.2 Προσεγγίσεις Ιεραρχικής Μοντελοποίησης στη Σχιζοφρένεια

Αρχικά να αναφέρουμε ότι οι διαφορετικές μέθοδοι ιεραρχικής μοντελοποίησης ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες, τις συνεχείς και τις διακριτές. Η κατηγοριοποίηση αυτή γίνεται με κριτήριο τη διαφορετική στρατηγική που ακολουθείται στην ενσωμάτωση των διαφορετικών χωροχρονικών κλιμάκων. Αναφορικά με τη σχιζοφρένεια, διάφορες απόπειρες ιεραρχικής μοντελοποίησης έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια.

Πιο συγκεκριμένα, ο Lisman και οι συνεργάτες του [54] θεώρησαν πως η έναρξη των ψυχωτικών συμπτωμάτων που συμβαίνει κατά της διάρκεια της όψιμης εφηβείας (ύστερα από ένα αρκετό σοβαρό ψυχωτικό συμβάν) ενδεχομένως να αντικατοπτρίζει ένα δισταθές σύστημα το οποίο ενσωματώνει ένα διακόπτη κατάστασης ο οποίος ενεργοποιείται από την παρουσία του αγχωτικού γεγονότος (*top-down* προσέγγιση). Ο διακόπτης αυτός υπέθεσαν ότι μπορεί να ενεργοποιηθεί από τις δυναμικές αλλαγές σε ένα πλήθος τοπικών παραγόντων του κυττάρου όπως είναι η ανισορροπία διέγερσης-αναστολής που

προκαλείται από τους υποδοχείς γλουταμίνης και Gaba, η εμφάνιση μη φυσιολογικών ταλαντώσεων συχνότητας γάμμα (25-100Hz) καθώς και η υπερδραστήρια κατάσταση του βρόχου κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής (Ventral Tegmental Area)-ιππόκαμπου-θαλάμου [54].

Ειδικότερα, οι μοντελοποιήσεις των λειτουργιών της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής, του θαλάμου και της περιοχής CA1 του ιππόκαμπου, έδειξαν πως η ύπαρξη στρεσογόνων συνθηκών σε συνδιασμό με την είσοδο της περιοχής CA1 του ιππόκαμπου επηρεάζει την ντοπαμινεργική δραστηριότητα της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής. Με τη σειρά της η δραστηριότητα αυτή καθώς επίσης και η φραγή των υποδοχέων NMDA ευθύνονται για την υπερπόλωση της μεμβράνης των θαλαμικών νευρώνων η οποία και οδηγεί στην υπερδιέγερση των θαλαμικών νευρώνων. Επιπλέον, τα αποτελέσματα έδειξαν πως η υπερδραστηριότητα αυτή του θαλάμου παρέμενε όταν οι στρεσογόνοι παράγοντες έλειπαν. Έτσι λοιπόν πραγματοποιούνταν πιο εύκολη μετάβαση σε γειτονικούς ελκυστήρες (ψυχωτικές καταστάσεις) του δισταθούς συστήματος.

Καταλήγοντας, διαπίστωσαν πως η παρουσία των ίδιων επιπέδων στρες σε υγιείς ανθρώπους (έλλειψη προδιάθεσης αυξημένης φραγής υποδοχέων NMDA) δεν ήταν δυνατόν να προκαλέσουν μετάβαση στους προαναφερθέντες γειτονικούς ελκυστές, διατηρώντας έτσι τις φυσιολογικές νευρωνικές λειτουργίες.

Μία ακόμα ιεραρχική υλοποίηση περιλαμβάνει την προσπάθεια σύνδεσης των επιπέδων φραγής των υποδοχέων NMDA με την εμφάνιση ταλαντώσεων γάμμα και θήτα. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της κατασκευής μοντέλου για την περιοχή CA3 του ιππόκαμπου, διερευνήθηκε η κυτταρική τοποθεσία όπου η φραγή των υποδοχέων NMDA προκαλεί αύξηση της γάμμα και μείωση της θήτα δραστηριότητας [55].

Ειδικότερα, το μοντέλο περιλαμβάνει πυραμιδικούς νευρώνες, δύο πληθυσμούς διάμεσων νευρώνων (interneurons), καλαθοειδή κύτταρα (basket cells) και OLM κύτταρα. Οι αγωγιμότητες των νευρωνικών πληθυσμών μοντελοποιήθηκαν με βάση το γνωστό μοντέλο Hodgkin-Huxley ενώ παράλληλα ενσωματώνουν τρία είδη υποδοχέων, τους υποδοχείς AMPA, GABA και NMDA. Η πυροδότηση των νευρωνικών πληθυσμών του παραπάνω δικτύου προκάλεσε την παραγωγή ταλαντώσεων θήτα και γάμμα. Το μοντέλο επί της ουσίας προέβλεψε πως η φραγή των υποδοχέων NMDA αποκλειστικά και μόνο στα κύτταρα OLM έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ταλαντώσεων γάμμα αλλά και τη μείωση των ταλαντώσεων θήτα [55].

Τέλος, ο Bhalla και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταρικών και υποκυτταρικών επιπέδων όσον αφορά την κυτταρική ομοιοστάση και τη συναπτική πλαστικότητα. Η μοντελοποίησή τους πρότεινε την ύπαρξη ενός μηχανισμού συρρίκνωσης των ασθενών/αδύναμων συνάψεων κατά τη διάρκεια της αυξημένης κυτταρικής διέγερσης [56]. Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε πως η ομοιοστάση και η συναπτική διστάθεια μπορούν να συνυπάρχουν καθώς επίσης και να επικοινωνούν μεταξύ τους μοιράζοντας κυτταρικούς μηχανισμούς. Παράλληλα, η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση μπορεί να ενεργοποιήσει όχι μόνο τις συνάψεις αλλά και άλλα μονοπάτια υπεύθυνα για την καταστολή των ασθενών συνάψεων [56].

Στην τελευταία ενότητα του κεφαλαίου θα κάνουμε μία σύντομη καταγραφή των δύο κυρίαρχων εργαλείων ιεραρχικής μοντελοποίησης εστιάζοντας παράλληλα στα πιο βασικά χαρακτηριστικά τους.

5.5.3 Εργαλεία Ιεραρχικής Μοντελοποίησης

Διάφορα εργαλεία ιεραρχικής μοντελοποίησης έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια σε μία προσπάθεια καλύτερης οργάνωσης και κατανόησης της σύνθετης λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ανάμεσα στα πιο δημοφιλή εργαλεία είναι το εργαλείο *Moose* το οποίο προσπαθεί να μοντελοποιήσει τις πολλαπλές χωροχρονικές κλίμακες του κυττάρου ξεκινώντας από τα μόρια μέχρι τα μεγάλα νευρωνικά δίκτυα, παρέχοντας ένα συμπλήρωμα σε πιο εξειδικευμένα εργαλεία όπως τα *Steps*, *MCell*, *Brian*, *Nest* κ.α.

Πιο συγκεκριμένα, το εργαλείο *Moose* μέσω της διεπαφής *Rdesigneur* έχει σχεδιαστεί για να προσομοιώνει νευρικά συστήματα που κυμαίνονται από υποκυτταρικά συστήματα και βιοχημικές αντιδράσεις σε περίπλοκα μοντέλα νευρώνων, κυκλωμάτων και μεγάλων δικτύων. Το *Moose* μπορεί επιπλέον να χρησιμοποιηθεί σε πολλά διαφορετικά επίπεδα λεπτομέρειας, από στοχαστικούς χημικούς υπολογισμούς σε πολυμηματικά μοντέλα μονών νευρώνων και μοντέλα δικτύων spiking neurons.

Το εργαλείο *Neuron* αποτελεί ίσως το πιο δημοφιλές εργαλείο ιεραρχικής μοντελοποίησης το οποίο χρησιμοποιείται από διάφορες ερευνητικές ομάδες παγκοσμίως όπως η Human Brain Project και η Allen Brain Institute. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο νέα εργαλεία έχουν προστεθεί με σκοπό τη διευκόλυνση της οργάνωσης και προσομοίωσης μοντέλων των διαφόρων κλιμάκων του κυττάρου.

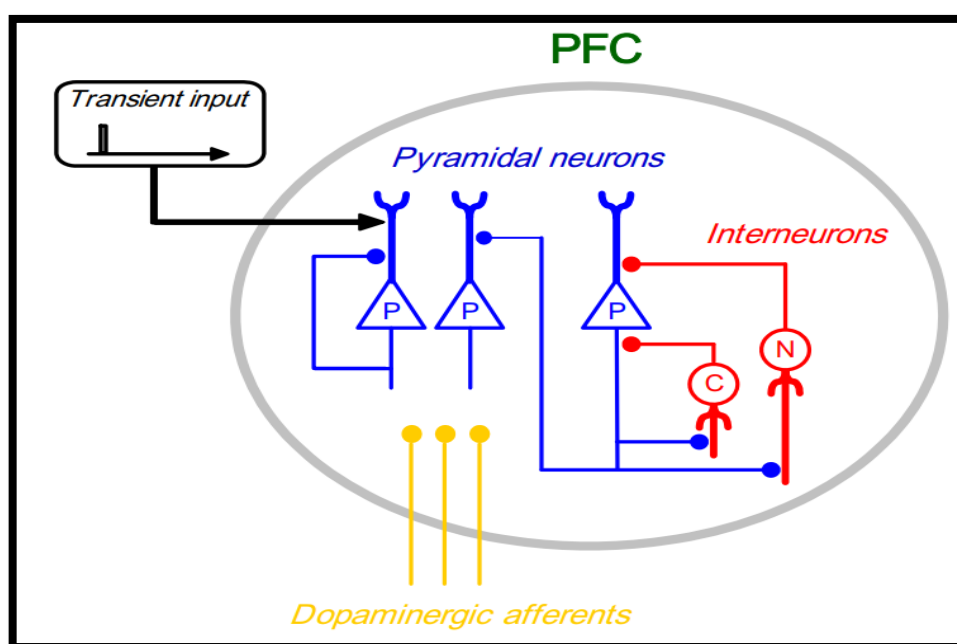
Στις χαμηλότερες κλίμακες το εργαλείο *NRxD* (Neuron Reaction Diffusion) παρέχει ένα νέο πρότυπο σε Python με στόχο την προσθήκη ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής προσομοίωσης αντίδρασης-διάχυσης στην ηλεκτροφυσιολογία.

Αντίστοιχα, στις υψηλότερες κλίμακες το εργαλείο *NetPyNE* διευκολύνει την ανάπτυξη μοντέλων μεγάλων νευρωνικών δικτύων τα οποία ενσωματώνουν λεπτομερή ανατομικά και φυσιολογικά δεδομένα. Το εν λόγω εργαλείο ουσιαστικά είναι ένα πακέτο γραμμένο σε Python το οποίο διευκολύνει την ανάπτυξη, παράλληλη προσομοίωση και ανάλυση βιολογικών νευρωνικών δικτύων μέσω της χρήσης του προσομοιωτή *Neuron*.

6. ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΝΕΥΡΩΝΙΚΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ ΣΧΕΤΙΚΟΥ ΜΕ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

6.1 Εισαγωγικά

Όπως αναφέραμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο στόχος της παρούσας υλοποίησης [3] είναι να αναδειχθεί η επίδραση των διαφορετικών τύπων ανασταλτικών νευρώνων Gaba στη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού στη σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της χρήσης κατάλληλου συστήματος διαφορικών εξισώσεων (1) πραγματοποιείται έλεγχος της δυναμικής εξέλιξης συγκεκριμένου κυκλώματος νευρώνων (βλέπε Εικόνα 16) (ανασταλτικοί νευρώνες Gaba, ανασταλτικοί νευρώνες Chandelier, διεγερτικοί πυραμιδικοί νευρώνες) του προμετωπιαίου φλοιού, προσομοιώνοντας τόσο την προκαλούμενη στο κύκλωμα αναστολή των νευρώνων Gaba όσο και των νευρώνων chandelier. Συνεπώς, πραγματοποιείται διερεύνηση των συσχετίσεων των αλλαγών στη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού ατόμων με σχιζοφρένεια με τις ανωμαλίες στη διαβίβαση του νευροδιαβιβαστή Gaba.



Εικόνα 16 : Αρχιτεκτονική Μοντέλου Νευρωνικού Κυκλώματος στη Σχιζοφρένεια [3].

Αρχικά, επεκτείνοντας τα επίπεδα διέγερσης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R σε ιδιαίτερα υψηλές τιμές, προκύπτει η ύπαρξη υπερδραστήριας κατάστασης του προμετωπιαίου φλοιού ('**H mode**') σε υπερντοπαμινεργικές καταστάσεις. Η συγκεκριμένη κατάσταση ακολουθεί την κατάσταση ανεστραμμένου σχηματός U ('**inverted U mode**') η οποία παρουσιάζεται σε χαμηλότερες τιμές ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης. Ενδιάμεσα των δύο καταστάσεων υπάρχει και μία τρίτη κατάσταση η Ανενεργή κατά την οποία δεν παρατηρείται νευρωνική δραστηριότητα [3].

Με βάση λοιπόν όλα τα παραπάνω η μεθοδολογία που ακολουθήσαμε βασίστηκε εξ'ολοκλήρου στο σύστημα των εξισώσεων (1) από την δημοσίευση του Tanaka και των συνεργατών του με τίτλο "*Dysfunctional GABAergic inhibition in the PFC leading to*

psychotic hyperactivation" [3]. Στόχος της υλοποίησής μας ήταν η αναπαραγωγή των πρωτότυπων αποτελεσμάτων του άρθρου κάνοντας χρήση τόσο των δημοσιευμένων τιμών παραμέτρων όσο και των αρχικών τιμών.

Πιο συγκεκριμένα το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων στο οποίο βασιστήκαμε ήταν το ακόλουθο:

$$\begin{aligned}\frac{dx_p}{dt} &= -\frac{x_p}{\tau_p} + W_{pp}(z)f_p(x_p) - W_{cp}f_c(x_c) - W_{np}f_n(x_n) + I_{cue} \\ \frac{dx_c}{dt} &= -\frac{x_c}{\tau_c(z)} + W_{pc}(z)f_p(x_p) \\ \frac{dx_n}{dt} &= -\frac{x_n}{\tau_n(z)} + W_{pn}(z)f_p(x_p)\end{aligned}\tag{1}$$

Οι ανωτέρω διαφορικές εξισώσεις αφορούν στους ρυθμούς πυροδότησης των πυραμιδικών (x_p), chandelier (x_c) και Gabaεργικών νευρώνων (x_n) αντίστοιχα. Παράλληλα, οι συναρτήσεις $W_{ij}(i, j = p, c, n)$ περιγράφουν τα βάρη της συναπτικής αποδοτικότητας (συναπτική πλαστικότητα) μεταξύ των διαφορετικών νευρωνικών πληθυσμών οι οποίες εξαρτώνται από τα επίπεδα ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R (μεταβλητή z στο μοντέλο). Επιπλέον, οι συναρτήσεις $f_{p,c,n}(x_{p,c,n})$ αποτελούν τις συναρτήσεις ενεργοποίησης των διαφορετικών νευρωνικών πληθυσμών, ενώ οι συναρτήσεις $\tau_{c,n}(z)$ αφορούν τις διαφορετικές χρονικές σταθερές των νευρώνων Gaba και Chandelier.

Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R επηρεάζει τις αγωγιμότητες των γλουταματεργικών υποδοχέων NMDA και AMPA οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την αποδοτικότητα της νευροδιαβίβασης του γλουταματεργικού σήματος (W_{pp}, W_{pc}, W_{pn}). Η ευερεθιστότητα των ανασταλτικών νευρώνων Gaba στον προμετωπιαίο φλοιό αυξάνει με την ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R μέσω της μείωσης της αγωγιμότητας των καναλιών καλίου (potassium channels). Αυτό οδηγεί σε ένα μοντέλο στο οποίο οι χρονικές σταθερές των νευρώνων Gaba και Chandelier (τ_c, τ_n) αυξάνονται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R . Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω οι εξισώσεις περιγραφής των προαναφερθέντων μηχανισμών περιγράφονται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\begin{aligned}W_{pp}(z) &= W_{pp}(0)(1 + az) \\ W_{pc}(z) &= W_{pc}(0)(1 + bz) \\ W_{pn}(z) &= W_{pn}(0)(1 + bz)\end{aligned}\tag{2}$$

Αντίστοιχα, οι συναρτήσεις $\tau_{c,n}$ περιγραφής των χρονικών διαστημάτων ενεργοποίησης των νευρώνων Gaba και Chandelier περιγράφονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$\tau_c(z) = \tau_c(0)(1 + cz) \quad (3)$$

$$\tau_n(z) = \tau_n(0)(1 + cz)$$

Επιπλέον, οι συναρτήσεις ενεργοποίησης f των πυραμιδικών νευρώνων και νευρώνων Gaba είναι ίδιες και δίνονται από την ακόλουθη μαθηματική σχέση:

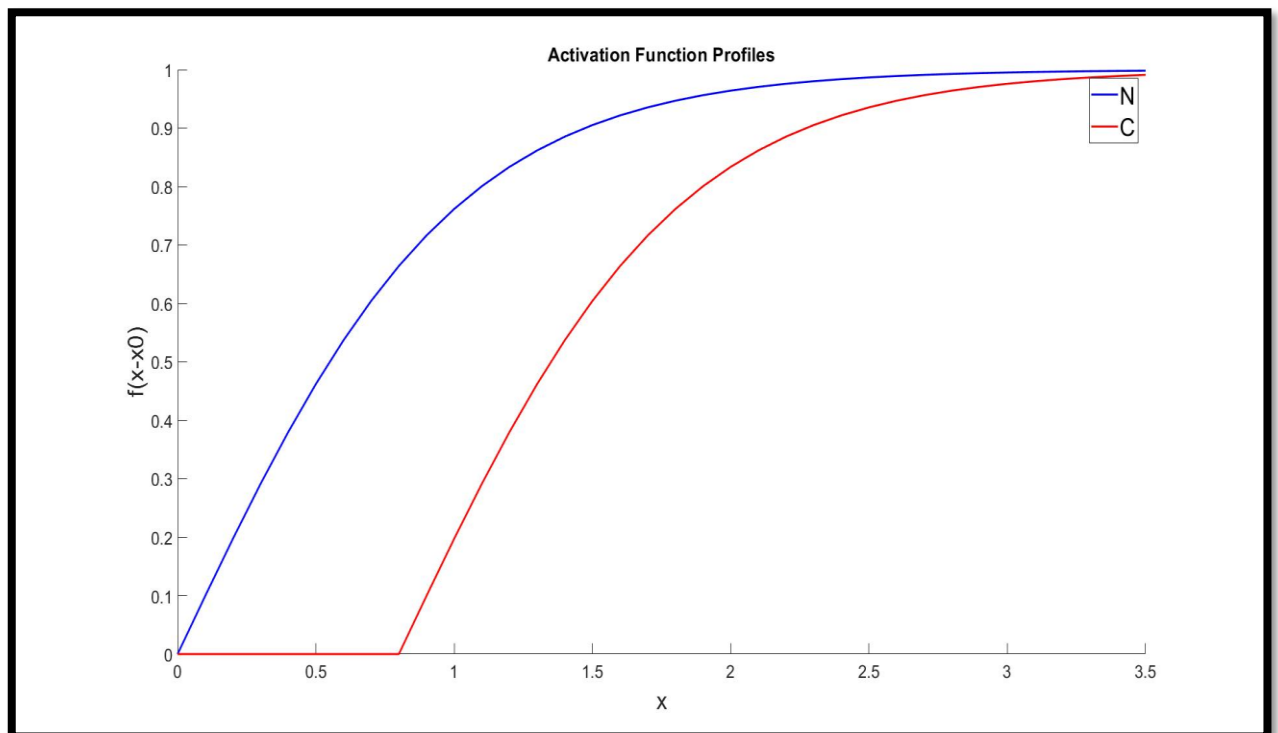
$$f_p(x) = f_n(x) = \begin{cases} f_{max} \tanh(x) & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases} \quad (4), \quad \text{όπου } f_{max} \text{ ο μέγιστος ρυθμός}$$

πυροδότησης των νευρώνων.

Η δραστηριότητα των νευρώνων chandelier θεωρείται ήπια σε καταστάσεις απουσίας κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος. Παρολαυτά, όταν διεγερθούν πυροδοτούν δυναμικά ενέργειας υψηλότερων συχνοτήτων συγκριτικά με άλλους ανασταλτικούς νευρώνες Gaba. Έτσι λοιπόν, ο ρολος της συγκεκριμένης κατηγορίας νευρώνων είναι να καταστέλλουν την υπέρμετρη διέγερση των πυραμιδικών νευρώνων. Συνεπώς, η κατασταλτική επιρροή των νευρώνων chandelier αυξάνει ραγδαία όταν οι ρυθμοί πυροδότησης τους υπερβούν ένα συγκεκριμένο κατώφλι (x_0). Έτσι λοιπόν έχουμε:

$$f_c(x) = f_{max} \tanh(x - x_0) \quad (5)$$

Στο ακόλουθο σχήμα αναπαρίστανται τα διαφορετικά προφίλ ενεργοποίησης των νευρωνικών πληθυσμών Gaba και chandelier που μόλις περιγράψαμε.



Εικόνα 17 : Συναρτήσεις Ενεργοποίησης Νευρωνικών Πληθυσμών Gaba(N) και Chandelier(C).

Οι τιμές όλων των παραμέτρων και αρχικών τιμών που χρησιμοποιήθηκαν στην υλοποίηση ήταν οι αντίστοιχες της δημοσίευσης [3] και δίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 2 - Τιμές Παραμέτρων/Αρχικών Τιμών [57].

Παράμετροι	Τιμές	Μονάδες Μέτρησης
f_{max}	100	sp/s
τ_p	20	ms
$\tau_c(0) = \tau_n(0)$	5	ms
$W_{pp}(0)$	0.00055	$Hz.ms^{-1}$
$W_{pc}(0) = W_{pn}(0)$	0.00035	$Hz.ms^{-1}$
W_{cp}	0.0002	$Hz.ms^{-1}$
W_{np}	0.0005	$Hz.ms^{-1}$
x_0	0.8	Hz
a	0.2	-
b	0.4	-
c	0.3	-
I_{cue}	0.005	-

Να επισημάνουμε σε αυτό το σημείο πως η τιμή της εξωτερικής εισόδου I_{cue} στο σύστημα, η οποία εφαρμόζεται στους πυραμιδικούς νευρώνες και προκαλεί την αρχική διέγερση του συστήματος, μας ήταν άγνωστη διότι δεν αναφερόταν στη δημοσίευση. Επιπλέον, μας ήταν άγνωστη και η χρονική διάρκεια εφαρμογής της εισόδου.

Η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων της δημοσίευσης είναι εφικτή εφαρμόζοντας είσοδο $I_{cue} = 0.005$ για το χρονικό διάστημα από $t=100ms$ μέχρι $t=200ms$. Η τιμή στην οποία καταλήξαμε προέκυψε έπειτα από πολλές επαναλήψεις προσομοιώσεων με μικρό επαναληπτικό βήμα προκειμένου να βρούμε την τιμή εκείνη για την οποία θα είχαμε πιστή αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων της δημοσίευσης [3].

Η υλοποίηση πραγματοποιήθηκε εξ'ολοκλήρου σε Matlab (R2018a) και περιλαμβάνει την αναπαραγωγή των ακόλουθων διαγραμμάτων:

- διάγραμμα μηδενοκλινών (nullcline plots) πυραμιδικών νευρώνων με Gaba νευρώνες για τρία διαφορετικά επίπεδα ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R ($z=3,5,7$).
- διαγράμματα ισουψών (contour plots) νευρωνικής λειτουργίας προμετωπιαίου φλοιού για διαφορετικά επίπεδα Gabaεργικής αναστολής και αναστολής από νευρώνες chandelier.
- τρισδιάστατη μορφή παραπάνω διαγραμμάτων στο χρόνο.

Οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των δύο τελευταίων διαγραμμάτων δίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 3 - Διακυμάνσεις Τιμών Παραμέτρων διαφορετικών Gabaεργικών αναστολών [3].

Περιπτώσεις (i)	Chandelier cells (CC)	Other GABA neurons (GN)
A	Decreased (0.0)	Unchanged (1.0)
B	Control (1.0)	Control (1.0)
C	Decreased (0.0)	Decreased (0.95)
D	Decreased (0.0)	Increased (1.06)

Οι παραπάνω τιμές αποτελούν τους συντελεστές των παραμέτρων W_{cp} , W_{np} της πρώτης διαφορικής εξίσωσης της δραστηριότητας των πυραμιδικών νευρώνων του συστήματος διαφορικών εξισώσεων (1).

Ενδεικτικά έχουμε ότι η εξίσωση (1) γίνεται:

$$\frac{dx_p}{dt} = -\frac{x_p}{\tau_p} + W_{pp}(z)f_p(x_p) - CC_i * W_{cp}f_c(x_c) - GN_i * W_{np}f_n(x_n) + I_{cue} \quad (6)$$

όπου $i \in \{A, B, C, D\}$ ανάλογα με την περίπτωση του Πίνακα 3.

Στην ακόλουθη ενότητα θα παρουσιάσουμε τα αποτελέσματα των παραπάνω υλοποιήσεων σχολιάζοντας παράλληλα τις παραχθείσες γραφικές παραστάσεις.

6.2 Μέθοδοι και Αποτελέσματα της Ανάλυσης

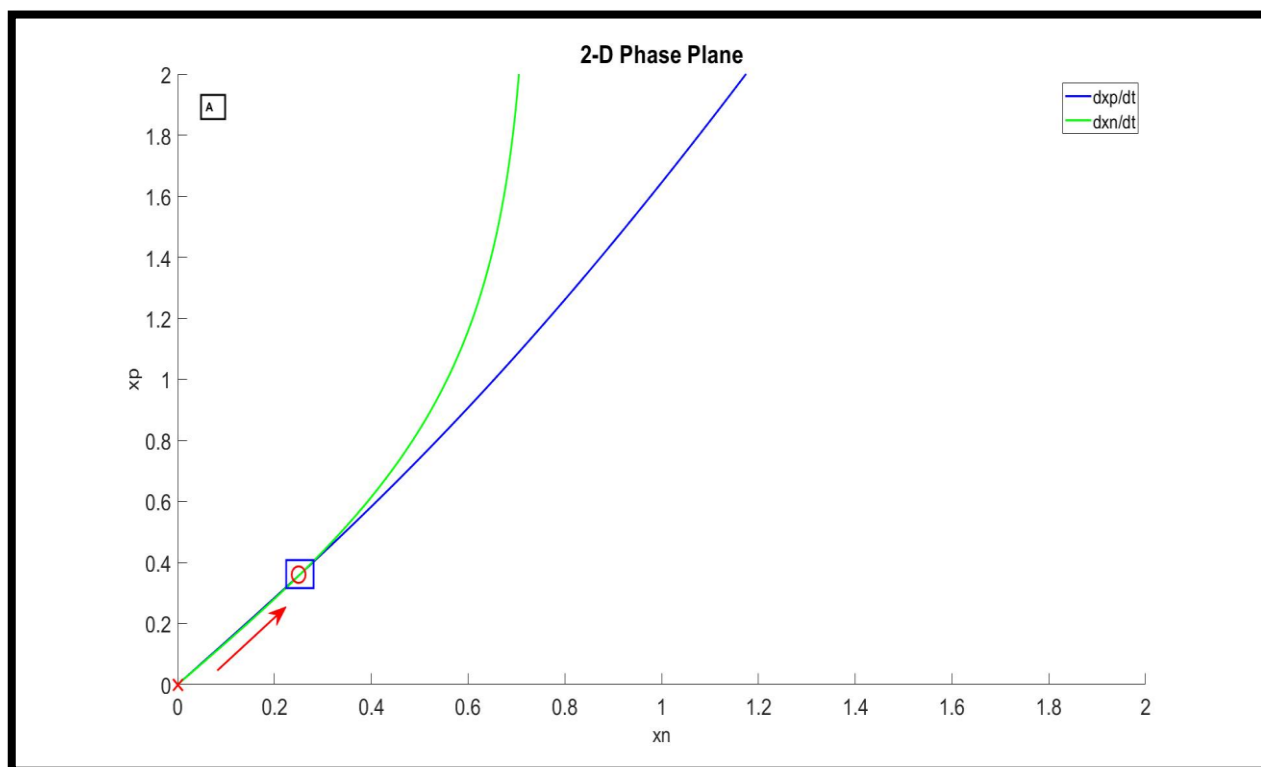
6.2.1 Διάγραμμα μηδενοκλινών

Αρχικά υλοποιήσαμε τα διαγράμματα μηδενοκλινών (nullclines) των πυραμιδικών νευρώνων με τους νευρώνες Gaba. Η όλη διαδικασία ουσιαστικά περιλαμβάνει επίλυση των διαφορικών εξισώσεων των δύο νευρωνικών πληθυσμών ως προς το μηδέν και εν συνεχεία γραφική παράσταση των 2 πληθυσμών για 3 επίπεδα ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R ($z=3,5,7$). Πιο συγκεκριμένα, έγινε γραφική παράσταση των παρακάτω αλγεβρικών εξισώσεων:

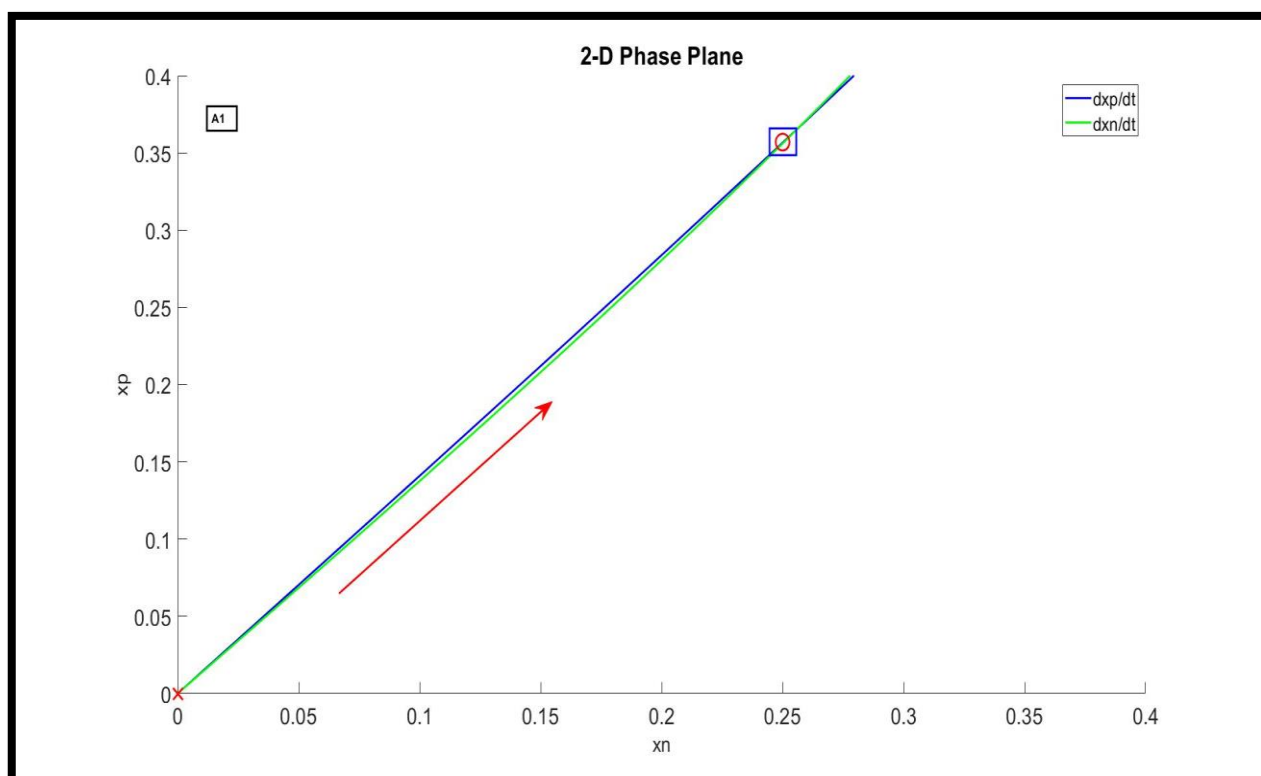
$$x_p = \tau_p [W_{pp}(z)f_p(x_p) - W_{np}f_n(x_n)].$$

$$x_n = \tau_n(z)W_{pn}(z)f_p(x_p).$$

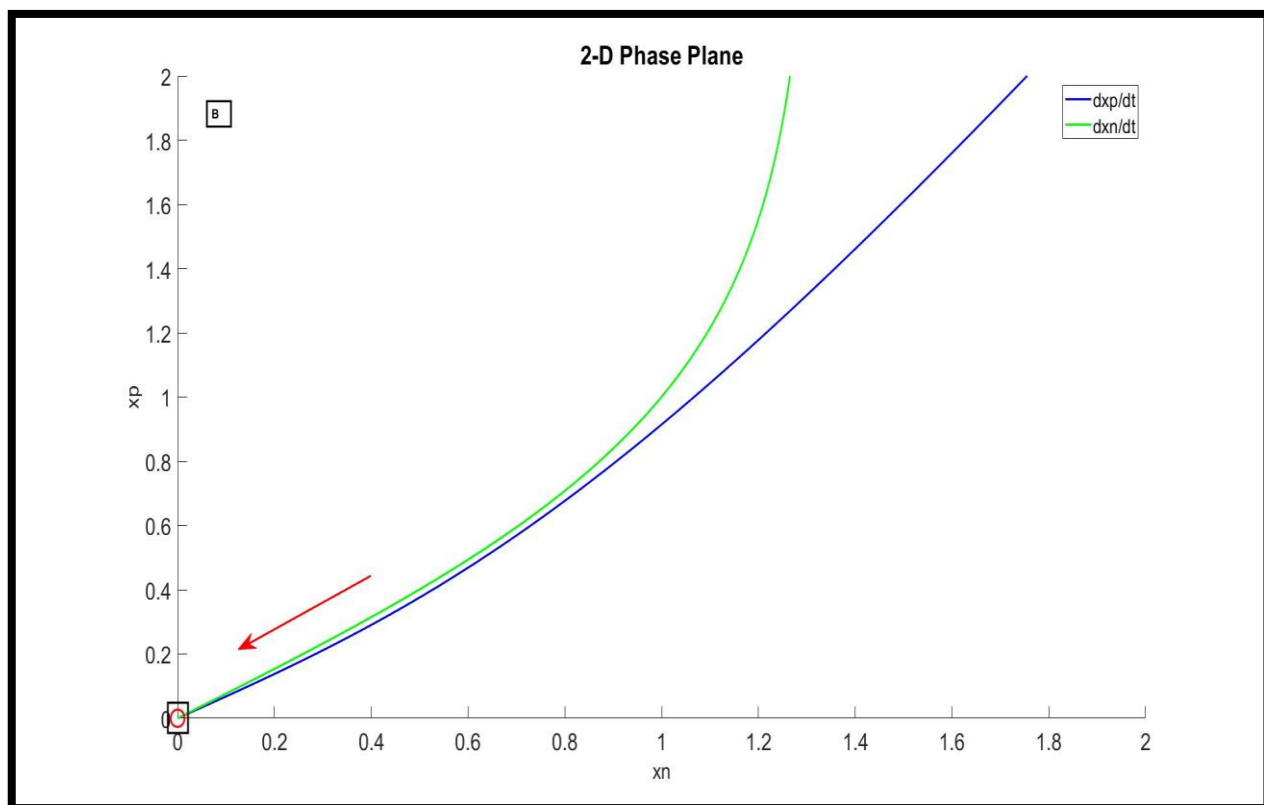
Τα αποτελέσματα είναι τα ακόλουθα:



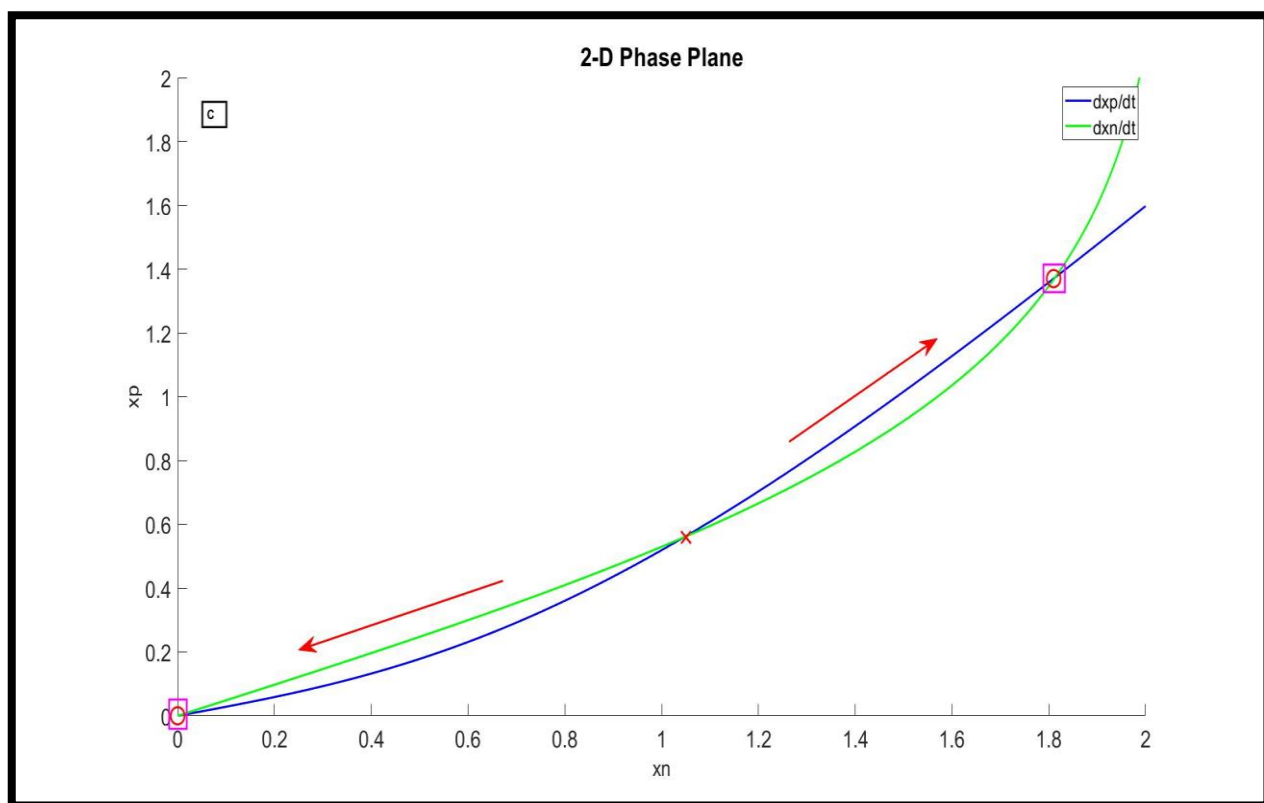
Εικόνα 18 : Διάγραμμα Μηδενοκλινών Πυραμιδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση A,z=3).



Εικόνα 19 : Διάγραμμα μηδενοκλινών Πυραμιδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση A1,μεγέθυνση της περίπτωσης A).



Εικόνα 20 : Διάγραμμα μηδενοκλινών Πυραμδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση B, $z=5$).

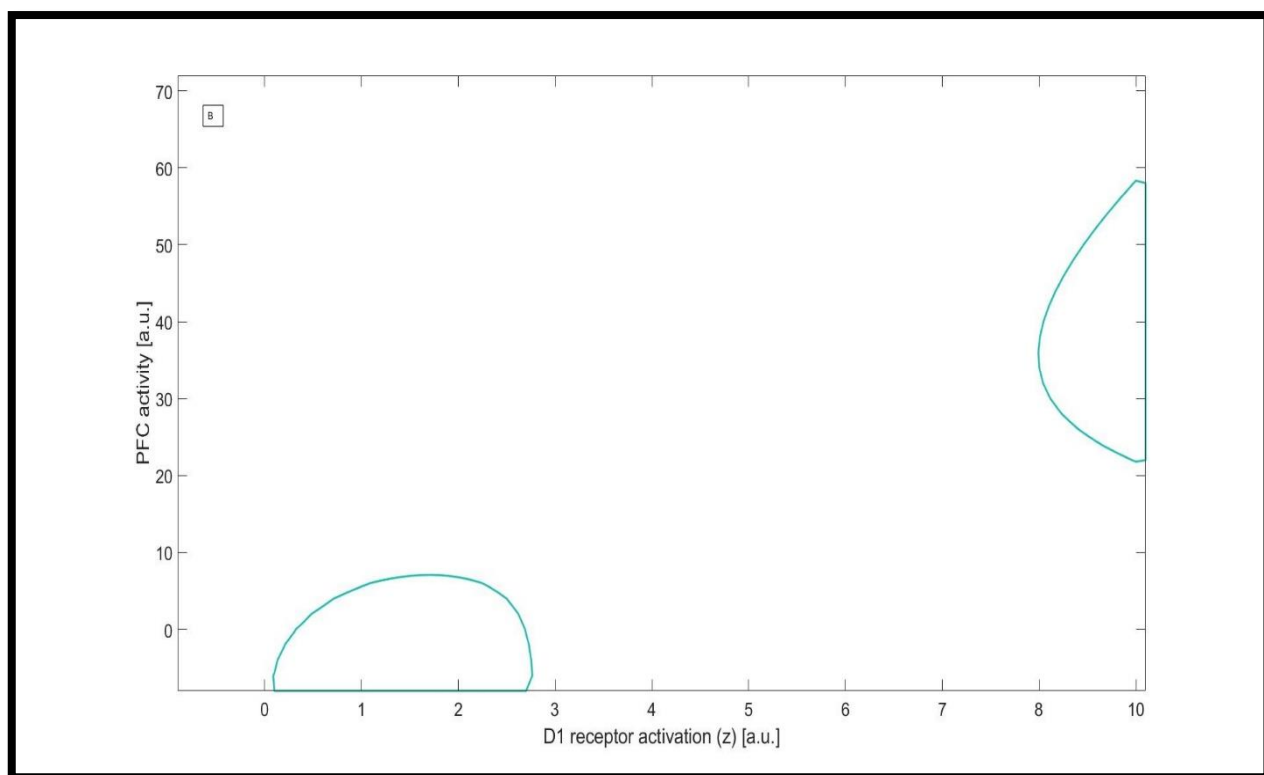


Εικόνα 21 : Διάγραμμα μηδενοκλινών Πυραμδικών νευρώνων με νευρώνες Gaba (Περίπτωση C, $z=7$).

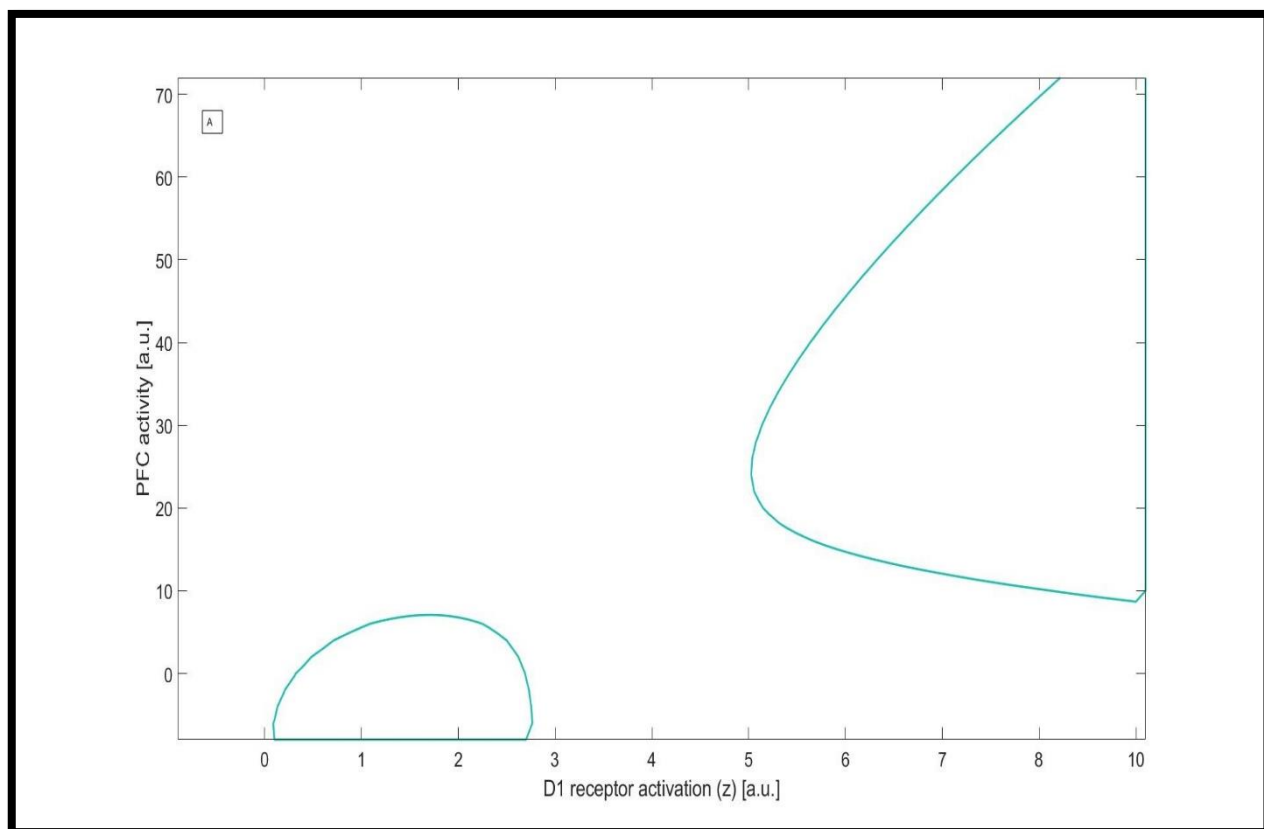
Ουσιαστικά πρόκειται για τις καταστάσεις ισορροπίας των δύο νευρωνικών πληθυσμών, με τις διασταυρώσεις των μηδενοκλινών τους να αναδεικνύουν τα σταθερά σημεία. Πιο συγκεκριμένα, τα παραπάνω γραφήματα αναπαριστούν τρεις καταστάσεις, την κατάσταση ανεστραμμένου σχήματος U (Εικόνα 18), την ανενεργή κατάσταση (Εικόνα 20) και την κατάσταση H (Εικόνα 21). Η πρώτη κατάσταση έχει ένα μοναδικό ευσταθές σταθερό σημείο (stable fixed point) πλησίον του (0.25,0.36). Παράλληλα, η δεύτερη κατάσταση (ανενεργή) έχει και αυτή ένα μοναδικό ευσταθές σταθερό σημείο στο (0,0), ενώ η τελευταία κατάσταση έχει δύο σταθερά σημεία, ένα ευσταθές πλησίον του (1.81,1.37) και ένα ασταθές πλησίον του (1.05,0.56). Το παραπάνω ευσταθές σταθερό σημείο προσδίδει στην κατάσταση H την υπερδραστηριότητα των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού.

6.2.2 Διαγράμματα Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού

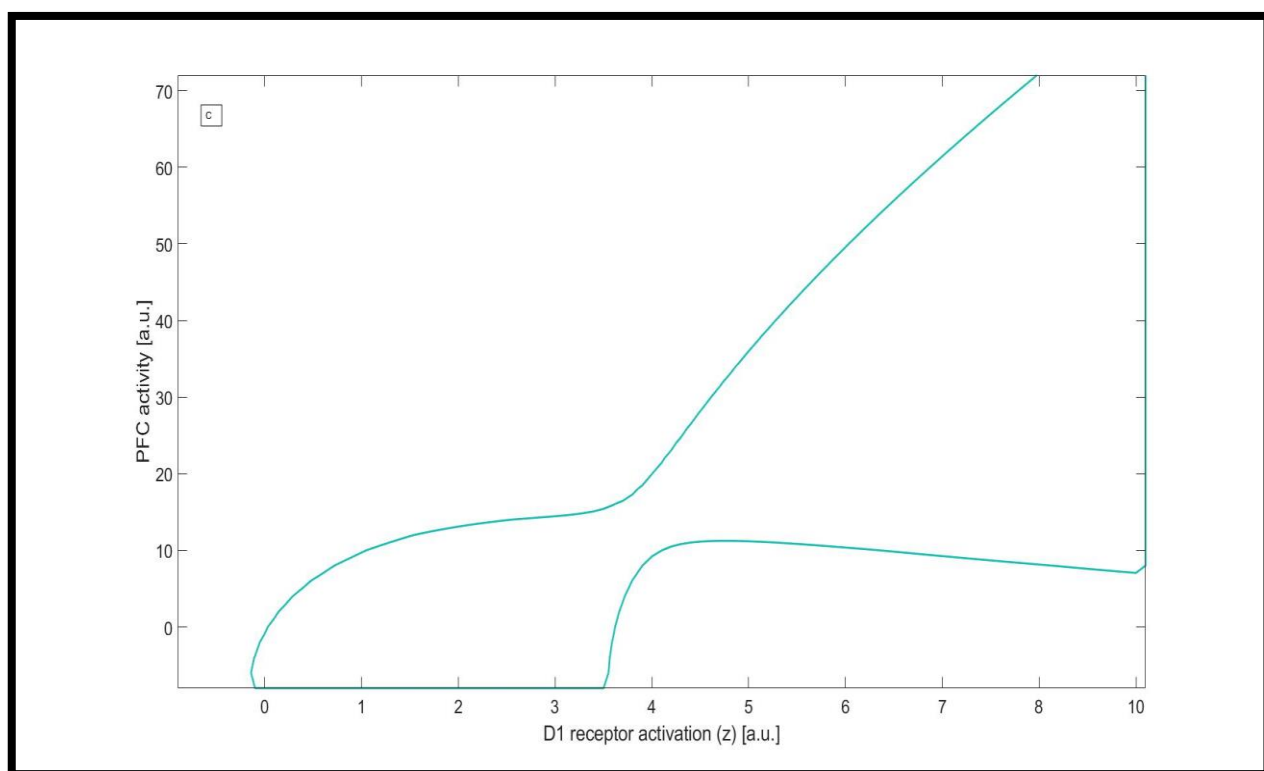
Ακολούθως, υλοποιήσαμε τα διαγράμματα ισουψών (contour plots) της νευρωνικής λειτουργίας του προμετωπιαίου φλοιού για διαφορετικά επίπεδα Gabaεργικής αναστολής και αναστολής από νευρώνες chandelier. Στόχος της συγκεκριμένης υλοποίησης ήταν να αναδειχθεί η διαφορετική συνεισφορά των δύο διαφορετικών κατηγοριών αναστολών στη νευρωνική δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού. Τα παρακάτω διαγράμματα αφορούν μόνο τις μηδενικές τιμές των παραγώγων στο σύστημα διαφορικών εξισώσεων (1). Ειδικότερα τα αποτελέσματα ήταν τα ακόλουθα:



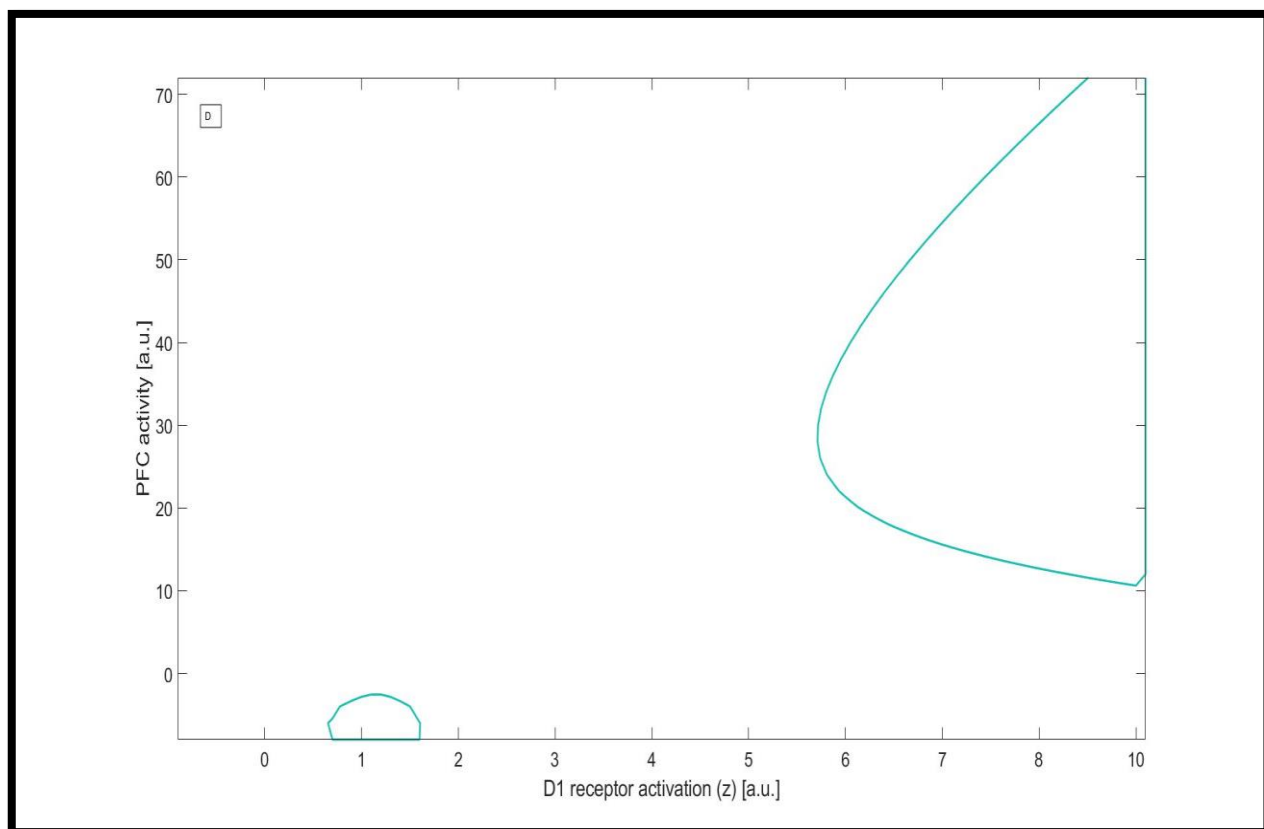
Εικόνα 22 : Διάγραμμα Ισουψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την control περίπτωση (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση B).



Εικόνα 23 : Διάγραμμα Ισοψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση με δυσλειτουργική αναστολή από νευρώνες Chandelier (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση Α).



Εικόνα 24 : Διάγραμμα Ισοψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση μειωμένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση C).



Εικόνα 25 : Διάγραμμα Ισοψών Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση αυξημένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση D).

Πιο συγκεκριμένα, το πρώτο σχήμα (Εικόνα 22) αναπαριστά την control κατάσταση με αμετάβλητες αναστολές τόσο από τους νευρώνες chandelier όσο και από τους Gabaεργικούς νευρώνες. Όπως παρατηρούμε υπάρχουν τρία διακριτά διαστήματα στα επίπεδα ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R . Το πρώτο διάστημα για υποντοπαμινεργικές καταστάσεις ($z \in (0.2, 2.7)$) αναπαριστά την ανεστραμμένη κατάσταση σχήματος U η οποία αφορά τη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού σε φυσιολογικές καταστάσεις. Στη συνέχεια παρατηρούμε την ύπαρξη ενός ενδιάμεσου διαστήματος ($z \in (2.7, 8)$) στο οποίο δεν υπάρχει κάποια δραστηριότητα (ανενεργή κατάσταση). Εν συνεχεία, αυξάνοντας περεταίρω τις τιμές ενεργοποίησης του προμετωπιαίου φλοιού (υπερντοπαμινεργικές καταστάσεις) ($z \in (8, 10)$) παρατηρούμε την ύπαρξη και ενός τρίτου διαστήματος το οποίο αφορά στην κατάσταση H, η μετάβαση στην οποία θεωρείται πως έχει άμεση σχέση με τη σχιζοφρένεια.

Αντίστοιχα, στο δεύτερο σχήμα (Εικόνα 23) η αναστολή από τους νευρώνες chandelier γίνεται δυσλειτουργική το οποίο έχει ως αποτέλεσμα η κατάσταση H ($z \in (5, 10)$) να πλησιάζει την κατάσταση ανεστραμμένου σχήματος U ($z \in (0.2, 2.7)$) η οποία παραμένει αμετάβλητη. Παρατηρούμε επομένως πως ενώ στην πρώτη περίπτωση η σχετική απόσταση των δύο καταστάσεων ήταν περίπου 5.3 μονάδες, στην συγκεκριμένη κατηγορία η απόσταση μειώνεται σε 2.3 μονάδες. Στο τρίτο σχήμα (Εικόνα 24) έχουμε δυσλειτουργική αναστολή από τους νευρώνες chandelier (όπως στο 2^ο σχήμα) με ταυτόχρονη μείωση και της αναστολής από τους Gabaεργικούς νευρώνες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι δύο καταστάσεις να ενώνονται καθιστώντας την μετάβαση από τη μία κατάσταση στην άλλη αρκετά ευνοϊκή. Τέλος, στο τελευταίο σχήμα (Εικόνα 25) έχουμε αύξηση της αναστολής από τους Gabaεργικούς νευρώνες διατηρώντας δυσλειτουργικούς τους ανασταλτικούς νευρώνες chandelier. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα

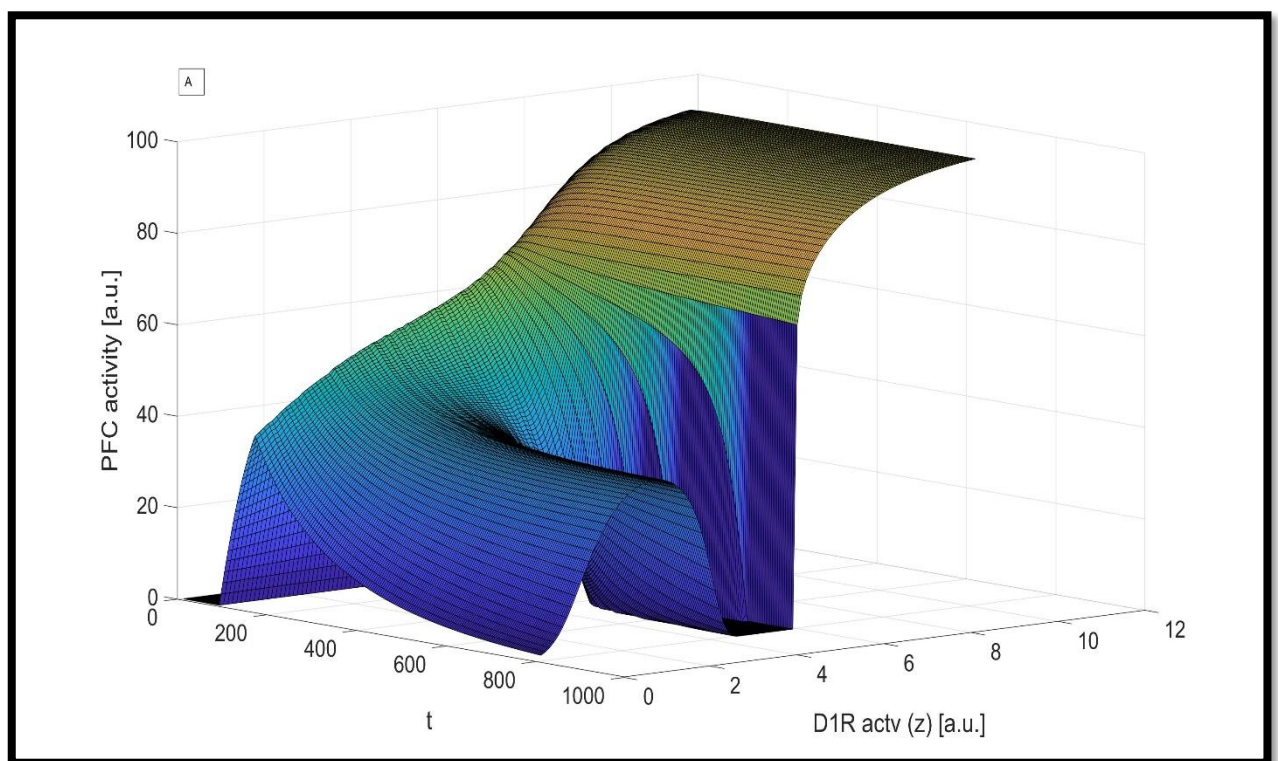
την αλλαγή μόνο της κατάστασης ανεστραμμένου σχήματος U ($z \in (0.8, 1.8)$) προκαλώντας τη συρρίκνωση της, διατηρώντας της κατάσταση H σχεδόν αμετάβλητη ($z \in (5.7, 10)$). Στην περίπτωση αυτή η σχετική απόσταση των δύο καταστάσεων αυξάνεται συγκριτικά με την 2^η περίπτωση από 2.3 σε 3.9 μονάδες εξαιτίας της οριακής αύξησης της αναστολής των ανασταλτικών νευρώνων Gaba από 1 σε 1.06.

Συνοψίζοντας επομένως παρατηρούμε ότι ανάλογα με ποιο είδος αναστολής μεταβάλλουμε κάθε φορά έχουμε και διαφορετική μεταβολή κατάστασης στη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού. Ειδικότερα, η κατάσταση ανεστραμμένου σχήματος U φαίνεται να επηρεάζεται μόνο από την αναστολή προερχόμενη από τους Gaba-εργικούς νευρώνες, ενώ η κατάσταση H επηρεάζεται μόνο από την αναστολή από του νευρώνες Chandelier. Έτσι λοιπόν, ο συνδιασμός μειωμένης Gaba-εργικής αναστολής με την ταυτόχρονη ύπαρξη υπερντοπαμινεργικών καταστάσεων αλλά και δυσλειτουργικών νευρώνων Chandelier μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της πιθανότητας απόκτησης σχιζοφρένειας μέσω της μείωσης της σχετικής απόστασης των δύο καταστάσεων και συνεπώς ευκολότερης μετάβασης στην ψυχωτική κατάσταση H .

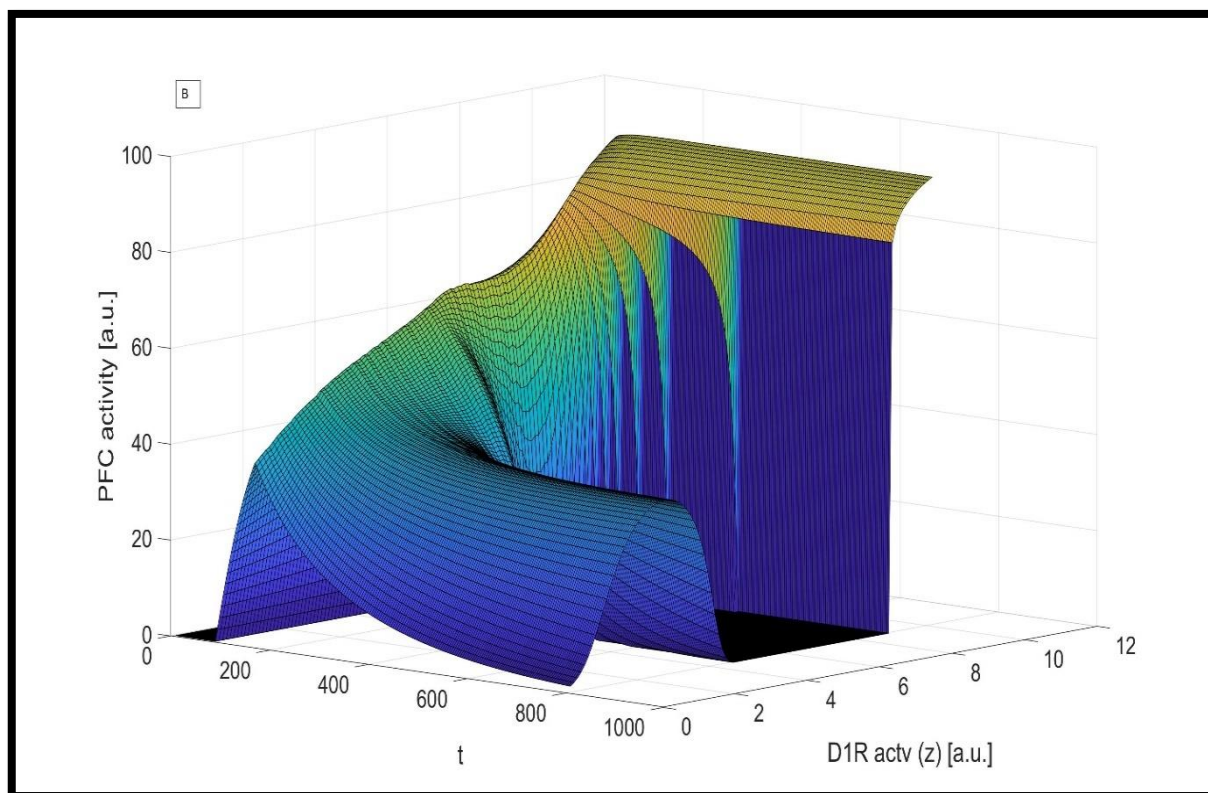
6.2.3 Τρισδιάστατα Διαγράμματα Νευρωνικής Δραστηριότητας Προμετωπιαίου Φλοιού

Επιλύοντας το σύστημα των τριών διαφορικών εξισώσεων παρέχουμε γραφική παράσταση της δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού συναρτήσει του χρόνου προσομοίωσης καθώς επίσης και των επιπέδων ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R . Πρόκειται ουσιαστικά για την τρισδιάστατη μορφή των γραφικών παραστάσεων της προηγούμενης ενότητας.

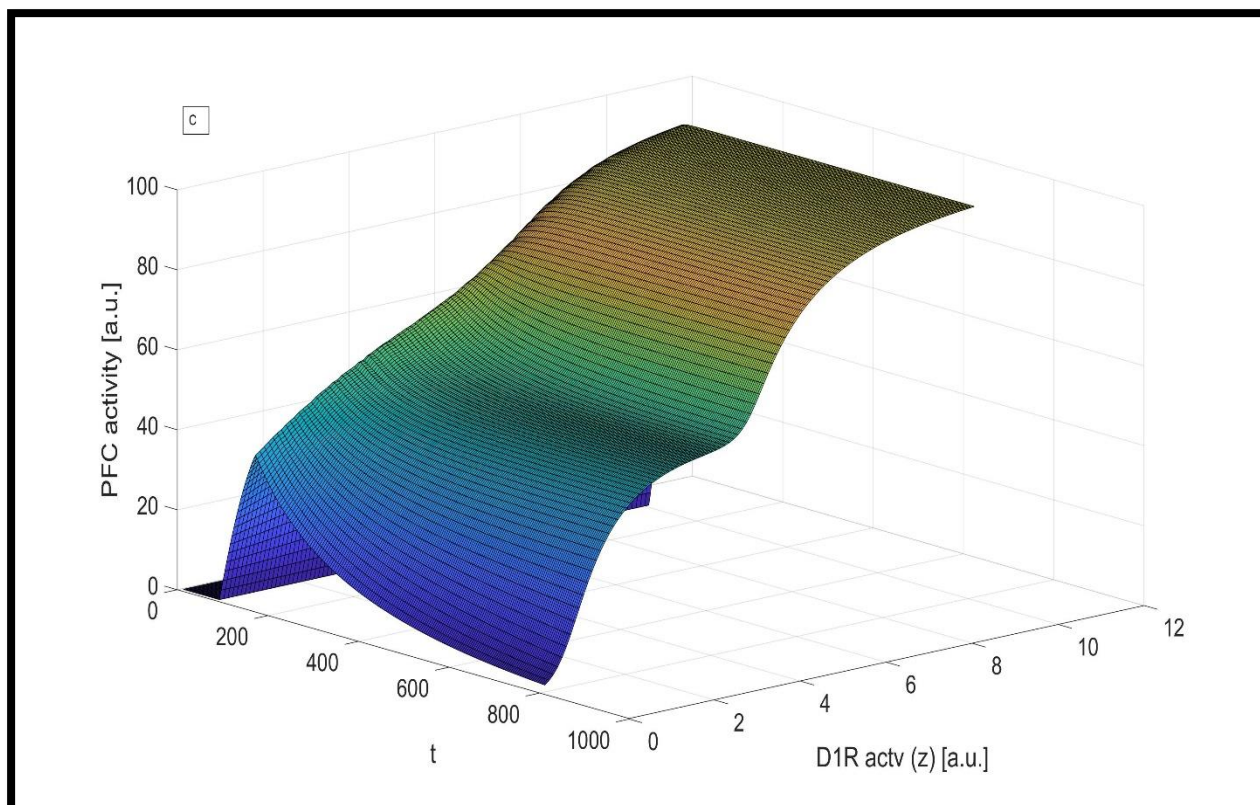
Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης υλοποίησης είναι τα παρακάτω:



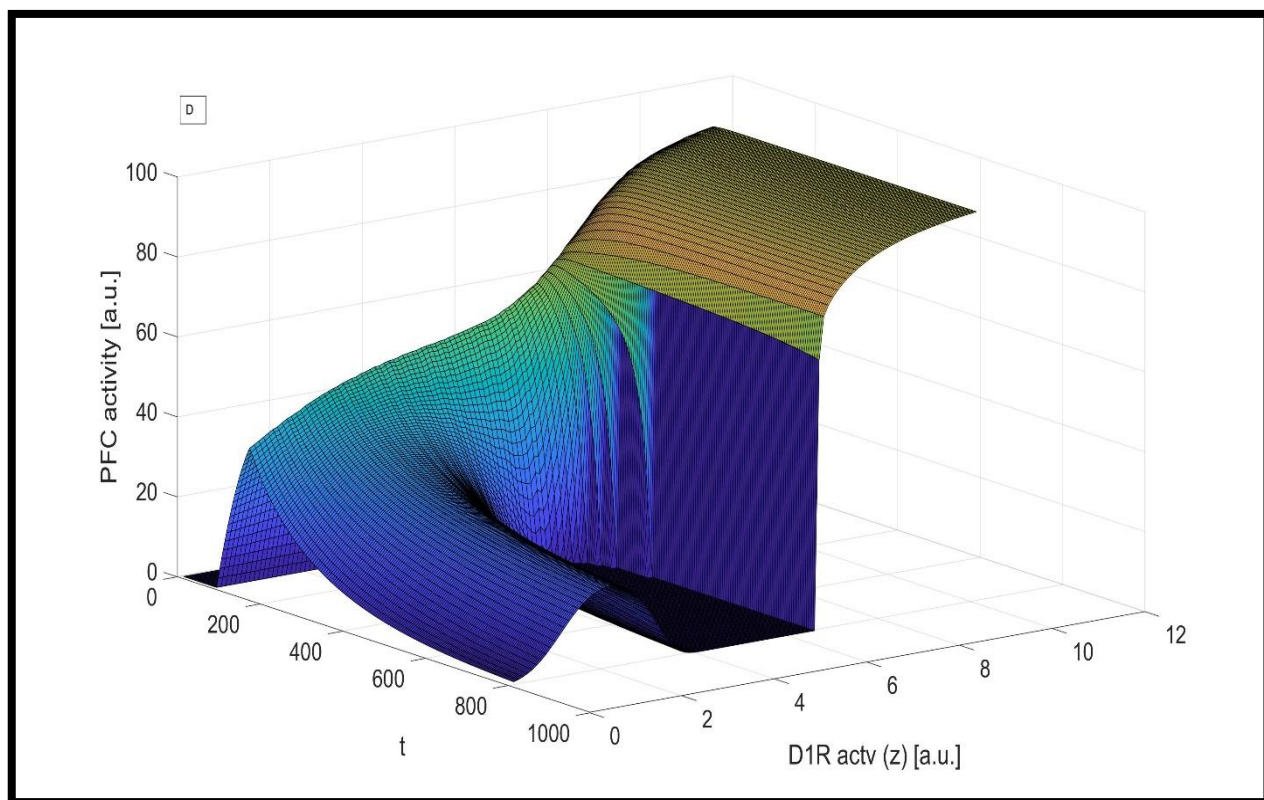
Εικόνα 26 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση με δυσλειτουργική αναστολή από νευρώνες Chandelier (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση A).



Εικόνα 27 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την control περίπτωση (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση Β).



Εικόνα 28 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση μειωμένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση C).



Εικόνα 29 : Νευρωνική Δραστηριότητα Προμετωπιαίου Φλοιού για την περίπτωση αυξημένης αναστολής από νευρώνες GABA (βλέπε Πίνακα 2, Περίπτωση D).

6.3 Ανάλυση Ευαισθησίας

Στην συγκεκριμένη ενότητα θα κάνουμε διερεύνηση της ευαισθησίας των πιο βασικών της υλοποίησης εστιάζοντας στα τρισδιάστατα γραφήματα της νευρωνικής δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού.

Αρχικά, μέσω της διαδικασίας ανάλυσης ευαισθησίας παραμέτρων μελετούμε την επίδραση που έχουν οι αλλαγές των παραμέτρων ενός μοντέλου στη δυναμική του συμπεριφορά. Πολύ συχνά κάνουμε χρήση της ανάλυσης ευαισθησίας παραμέτρων προκειμένου να ταξινομήσουμε τις παραμέτρους κατά σειρά σημαντικότητας.

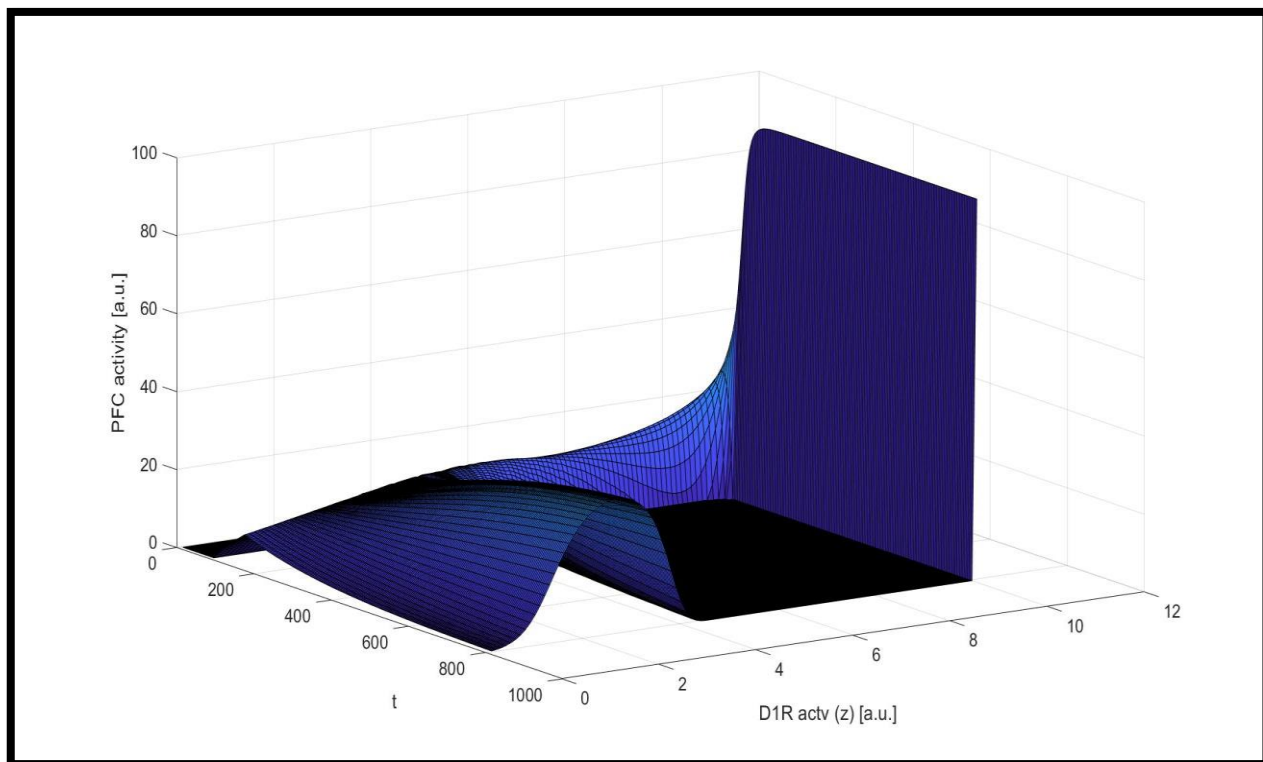
Στη δική μας περίπτωση θα εξετάσουμε πως οι αλλαγές των τιμών των παρακάτω παραμέτρων επηρεάζουν τις τρισδιάστατες γραφικές παραστάσεις που αφορούν στη δραστηριότητα του PFC συναρτήσει του χρόνου αλλά και των διαφορετικών επιπέδων ενεργοποίησης του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R (μεταβλητή z στο μοντέλο).

- Παράμετροι προς διερεύνηση:

1. Παροδική Εξωτερική Είσοδος (I_{cue}).
2. Αρχική Τιμή Συναπτικής αποδοτικότητας από τον πληθυσμό νευρώνων p στον εαυτό του ($W_{pp}(0)$).
3. Αρχική Τιμή Συναπτικής αποδοτικότητας από τον πληθυσμό νευρώνων p στους πληθυσμούς νευρώνων c , n ($W_{pc}(0)$, $W_{pn}(0)$).
4. Αρχικές Τιμές Χρονικών σταθερών νευρωνικών πληθυσμών c , n ($\tau_c(0)$, $\tau_n(0)$).
5. Όριο Ενεργοποίησης Αναστολής από νευρώνες chandelier (x_0).

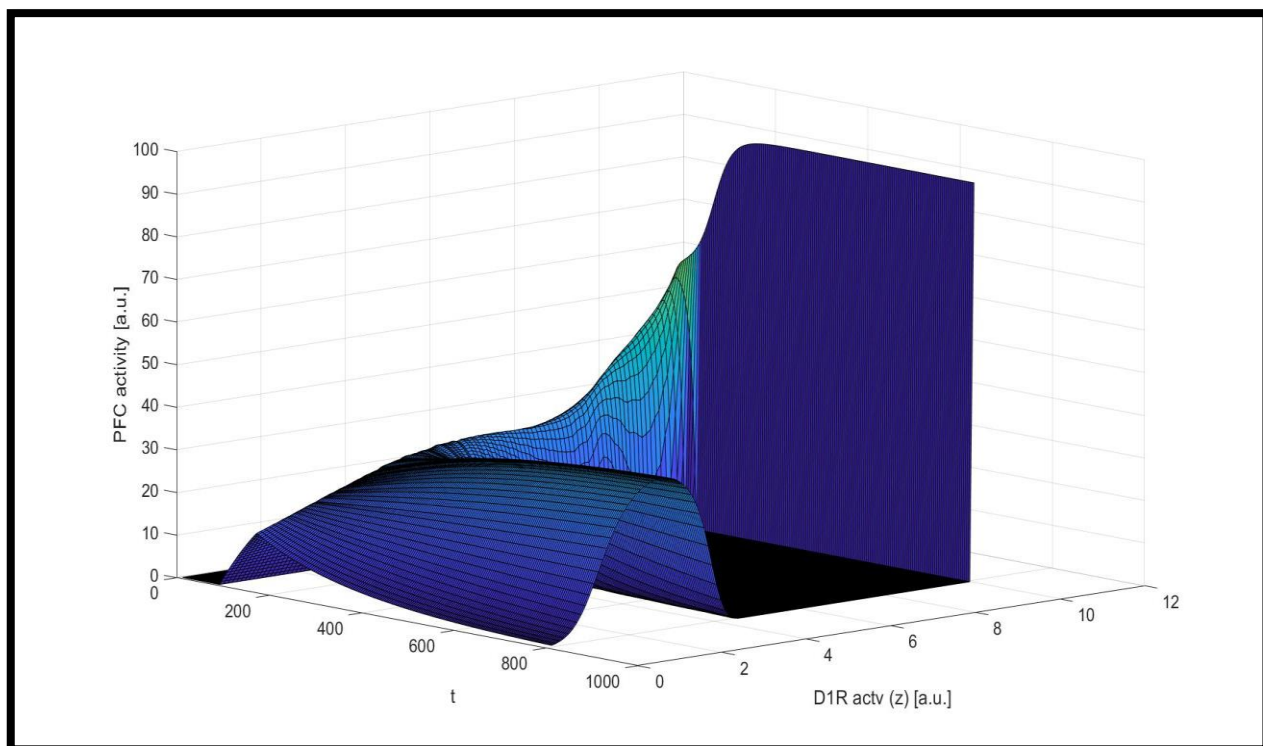
6.3.1 Παροδική Εξωτερική Είσοδος (I_{cue})

Ύστερα από δοκιμές διάφορων τιμών του I_{cue} προκειμένου να βρούμε εκείνη την τιμή η οποία θα αναπαρήγαγε τα αποτελέσματα της δημοσίευσης [3], καταλήξαμε στην τιμή $I_{cue} = 0.005$. Στην συνέχεια πειραματιζόμενοι με διάφορες τιμές κρατώντας τη χρονική διάρκεια εφαρμογής της εισόδου σταθερή (από $t=100ms$ μέχρι $t=200ms$), στόχος μας ήταν να δούμε το βαθμό επίδρασης της εν λόγω παραμέτρου στις μορφές της Ανεστραμμένης Κατάστασης Σχήματος U και της κατάστασης H αλλά και στην έναρξη εμφάνισης της κατάστασης H (η μετάβαση στην οποία φέρεται να σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια). Έτσι λοιπόν, καταλήξαμε ότι η έναρξη της εμφάνισης της κατάστασης H πραγματοποιείται για την τιμή $I_{cue} = 0.001$ για την **περίπτωση Α** (βλέπε Πίνακα 2). Πιο συγκεκριμένα έχουμε:



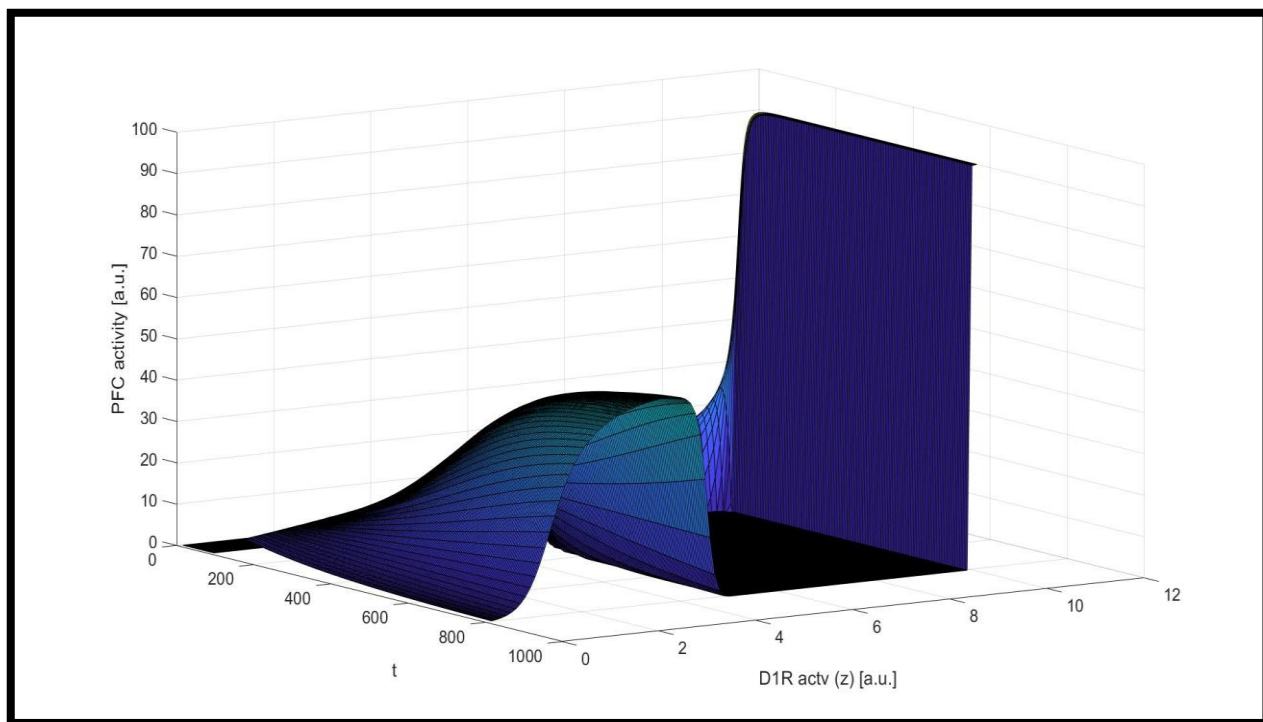
Εικόνα 30 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $I_{cue} = 0.001$ (Περίπτωση A)

Για την **περίπτωση B** (control) (βλέπε Πίνακα 2) έχουμε αντίστοιχα πως η έναρξη της εμφάνισης της κατάστασης H πραγματοποιείται για την τιμή $I_{cue} = 0.0016$. Πιο συγκεκριμένα έχουμε:



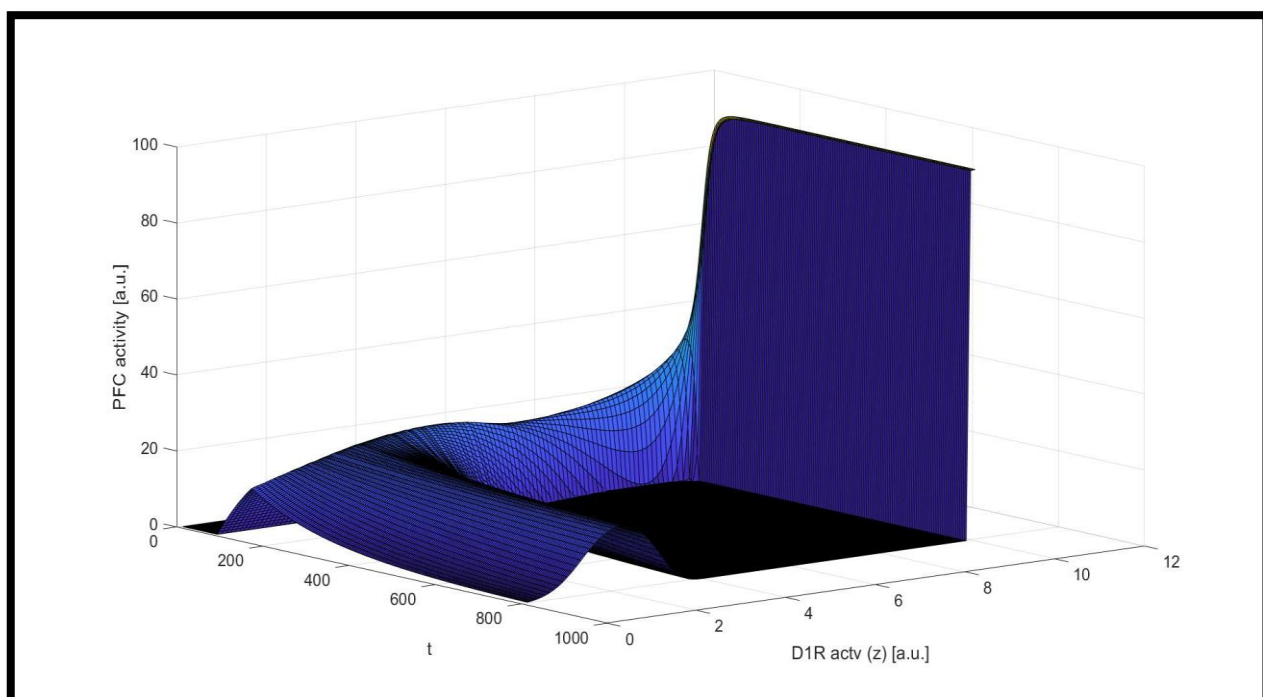
Εικόνα 31 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $I_{cue} = 0.0016$ (Περίπτωση B)

Για την **περίπτωση C** (βλέπε Πίνακα 2) έχουμε εμφάνιση της κατάστασης H για $I_{cue} = 0,0006$. Πιο συγκεκριμένα,



Εικόνα 32 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $I_{cue} = 0.0006$ (Περίπτωση C)

Τέλος, για την **περίπτωση D** (βλέπε Πίνακα 2) έχουμε έναρξη εμφάνισης για την τιμή $I_{cue} = 0,0017$. Πιο συγκεκριμένα έχουμε:



Εικόνα 33 : Έναρξη εμφάνισης κατάστασης H για $I_{cue} = 0.0017$ (Περίπτωση D)

Συνοψίζοντας, παρατηρούμε ότι διαφορετικές τάξεις μεγέθους του I_{cue} επηρεάζουν ανάλογα με την περίπτωση την εμφάνιση της κατάστασης Η. Παράλληλα, πειραματιζόμενοι με διαφορετικές τιμές της I_{cue} , παρατηρήσαμε για όλες τις περιπτώσεις πως για τιμές μικρότερες των αναγραφόμενων, το ύψος της κατάστασης ανεστραμμένου σχήματος U ολοένα και μειωνόταν. Η μέγιστη τιμή σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε λίγο πριν την έναρξη εμφάνισης την κατάστασης Η. Μετά την εμφάνιση της κατάστασης Η υπήρξε σταθεροποίηση της κατάστασης ανεστραμμένου σχήματος U και αύξηση της κατάστασης Η. Επιπλέον, σε όλες τις περιπτώσεις με εξαίρεση την περίπτωση C, παρατηρήθηκε μη ένωση των δύο καταστάσεων για καμία από τις τιμές που δοκιμάστηκαν, παρά μόνο ελάττωση της σχετικής απόστασης μεταξύ των δύο καταστάσεων.

6.3.2 Αρχικές Τιμές Συναπτικής Αποδοτικότητας από τον νευρωνικό πληθυσμό p στον εαυτό του ($W_{pp}(0)$)

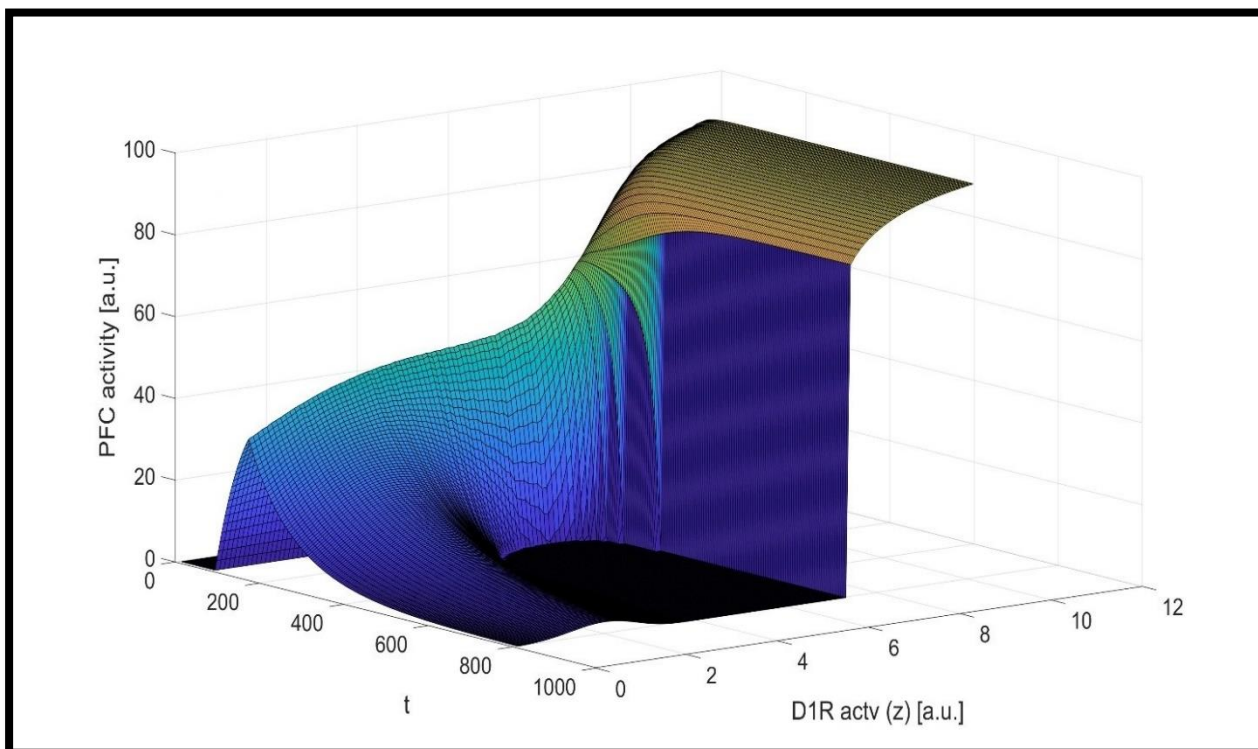
Στις ακόλουθες περιπτώσεις μελετήσαμε το βαθμό επίδρασης που έχουν οι αλλαγές της παραμέτρου της συναπτικής αποδοτικότητας στη δυναμική εξέλιξη του συστήματος. Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήσαμε την ίδια συμπεριφορά σύμφωνα με την οποία υπήρχε ένα συγκεκριμένο εύρος τιμών της παραμέτρου $w_{pp}(0) \in [\min, \max]$ στο οποίο οι δύο καταστάσεις (Ανεστραμμένη Κατάσταση Σχήματος U & κατάσταση Η) παρέμεναν διαχωρισμένες. Για τιμές μικρότερες του **min** δεν είχαμε εμφάνιση των δύο καταστάσεων, ενώ για τιμές μεγαλύτερες του **max** οι δύο καταστάσεις παρέμεναν ενωμένες. Ο λόγος μη εμφάνισης των δύο καταστάσεων για τιμές μικρότερες του **min**, πιθανώς να οφείλεται στη μη επαρκή συναπτική αποδοτικότητα (πολύ μικρή διέγερση) μεταξύ των πυραμιδικών νευρώνων, με αποτέλεσμα μία πολύ μικρή διέγερση η οποία δεν είναι ικανή να διεγείρει το σύστημα. Αντίθετα, για τιμές μεγαλύτερες του **max** η πολύ ισχυρή συναπτική αποδοτικότητα μεταξύ των νευρώνων οδηγεί στην μόνιμη ένωση των δύο καταστάσεων. Η περίπτωση B με λειτουργικούς και τους δύο ανασταλτικούς νευρωνικούς πληθυσμούς εμφάνισε όπως αναμέναμε την μεγαλύτερη “ανοχή” στις ανώτερες τιμές της συναπτικής αποτελεσματικότητας, μιας και μας επέτρεψε ακόμα και για την τιμή $w_{pp}(0) = 0.00058$ να έχουμε διαχωρισμό των δύο καταστάσεων, κάτι το οποίο δεν παρατηρήσαμε για καποία από τις υπόλοιπες περιπτώσεις στη συγκεκριμένη τιμή. Στον ακόλουθο πίνακα φαίνονται τα εύρη τιμών για όλες τις περιπτώσεις.

Πίνακας 4 - Εύρη Τιμών με Διαχωρισμό στις καταστάσεις Inverted U και H

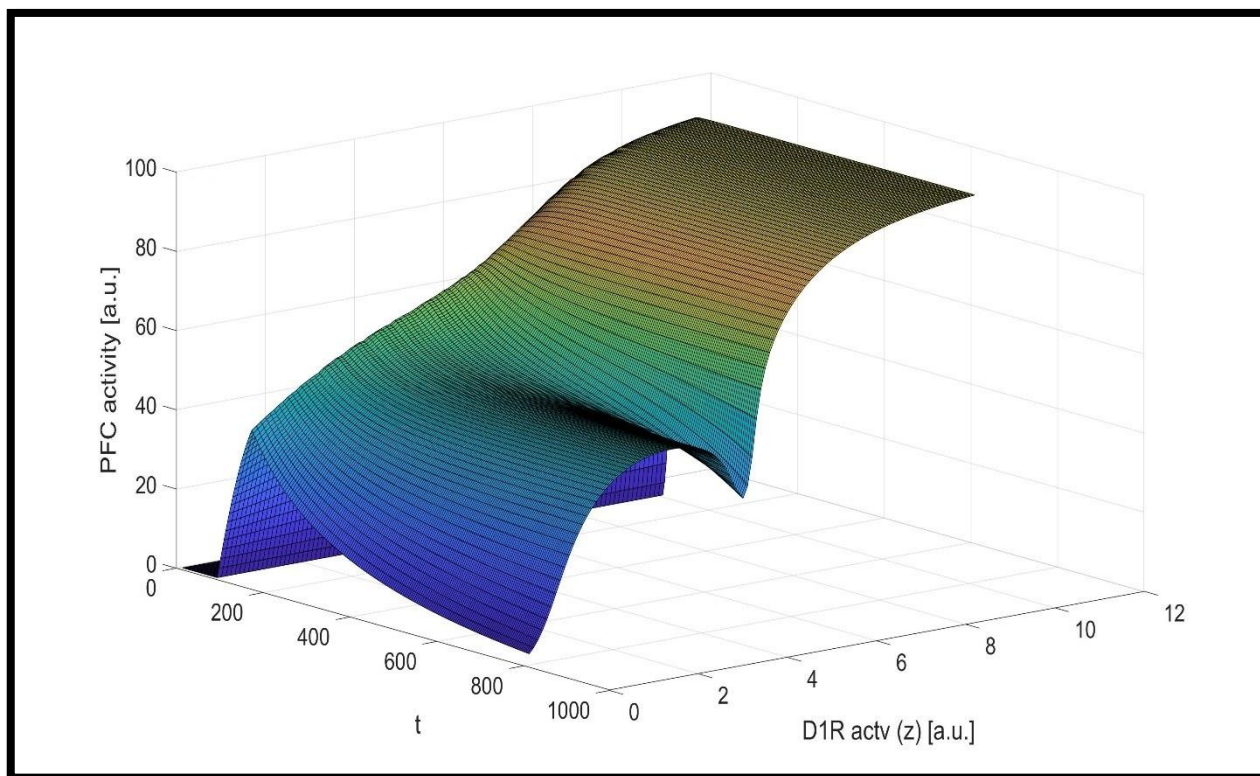
Περιπτώσεις Πίνακα 2	Επιτρεπτά Εύρη Τιμών
A	[0.00052, 0.00055]
B (control)	[0.00053, 0.00058]
C	[0.00050 , 0.00054]
D	[0.00053, 0.00057]

Στη συνέχεια παρουσιάζουμε ενδεικτικά ορισμένα αποτελέσματα των ανωτέρω παρατηρήσεων για κάθε μία περίπτωση ξεχωριστά.

Περίπτωση Α

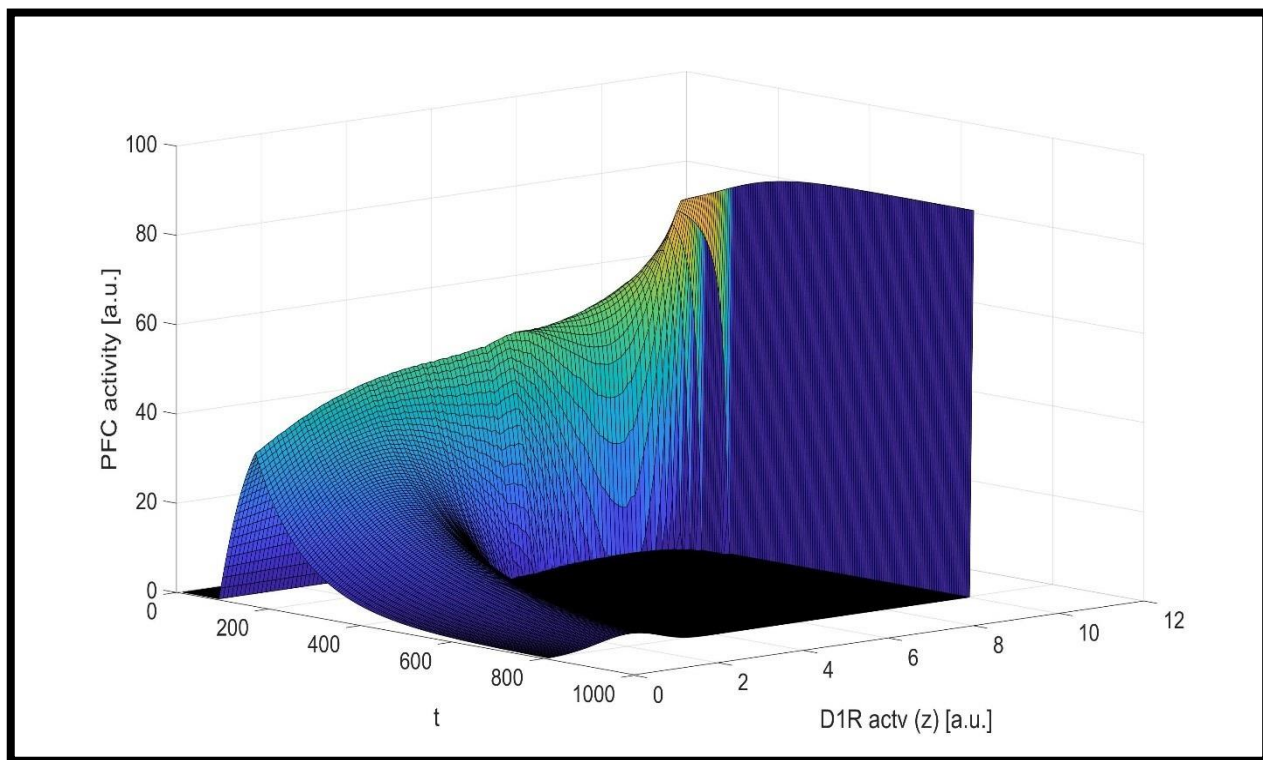


Εικόνα 34 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας
 $W_{pp}(0) = 0.00052$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α)

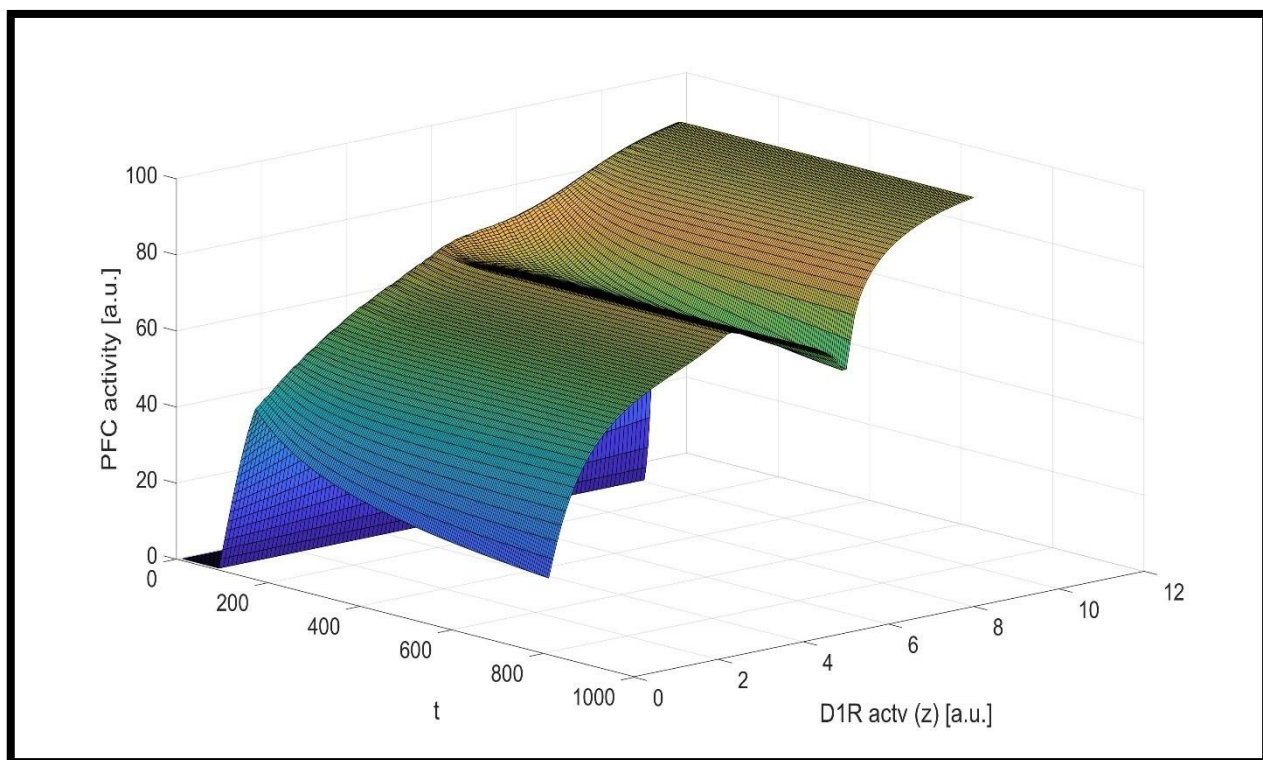


Εικόνα 35 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας
 $W_{pp}(0) = 0.00056$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α)

Περίπτωση Β

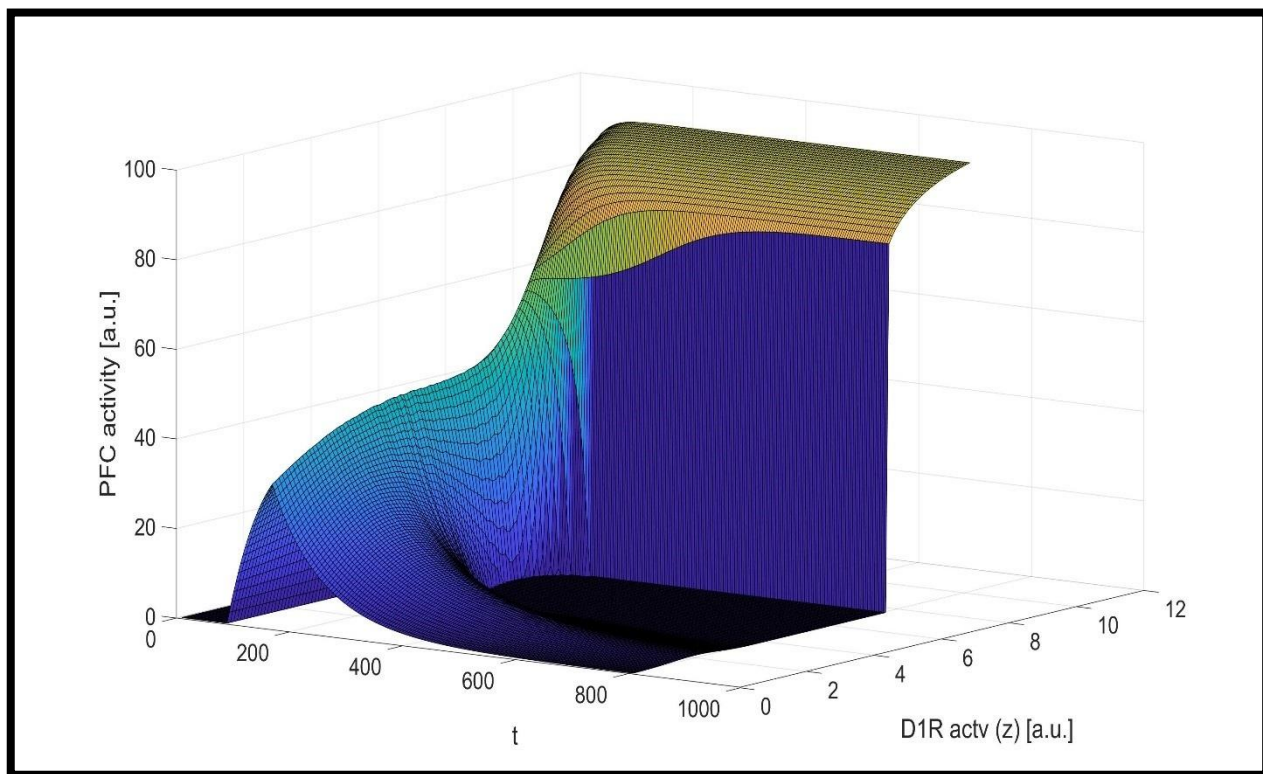


Εικόνα 36 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp}(0) = 0.00053$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β)

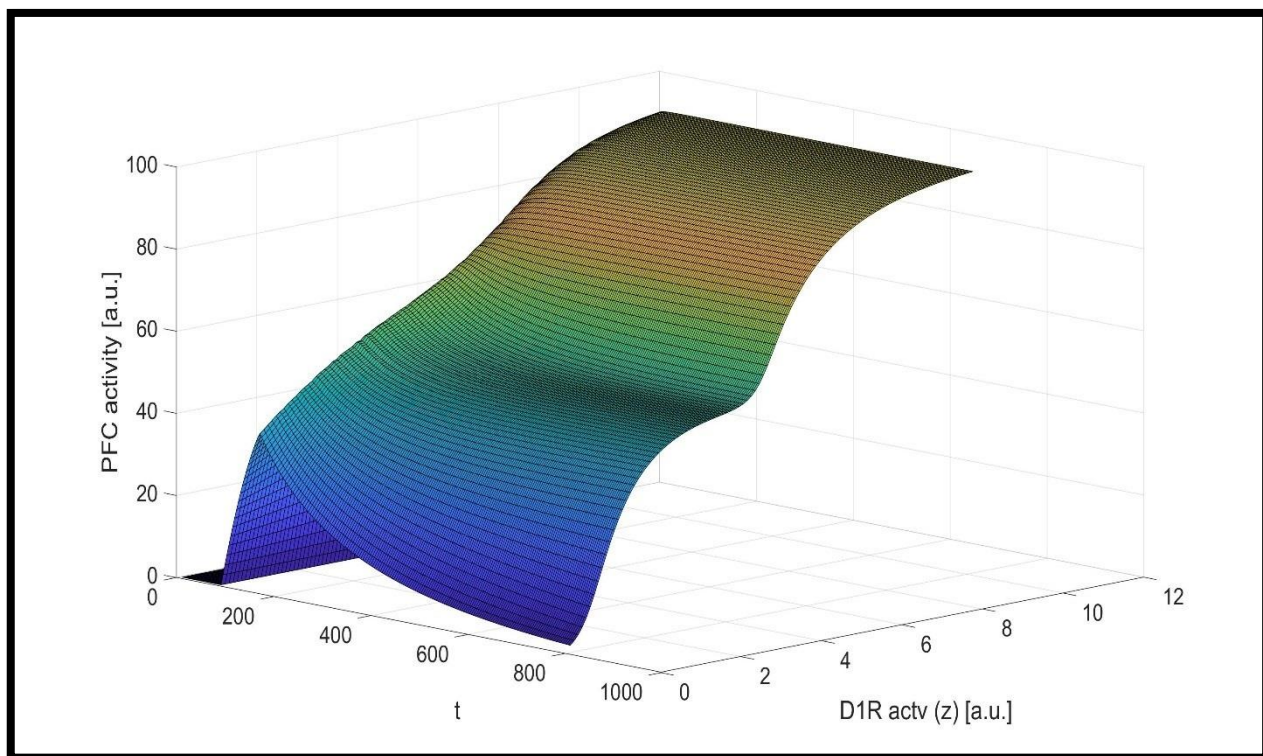


Εικόνα 37 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp}(0) = 0.00059$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β)

Περίπτωση C

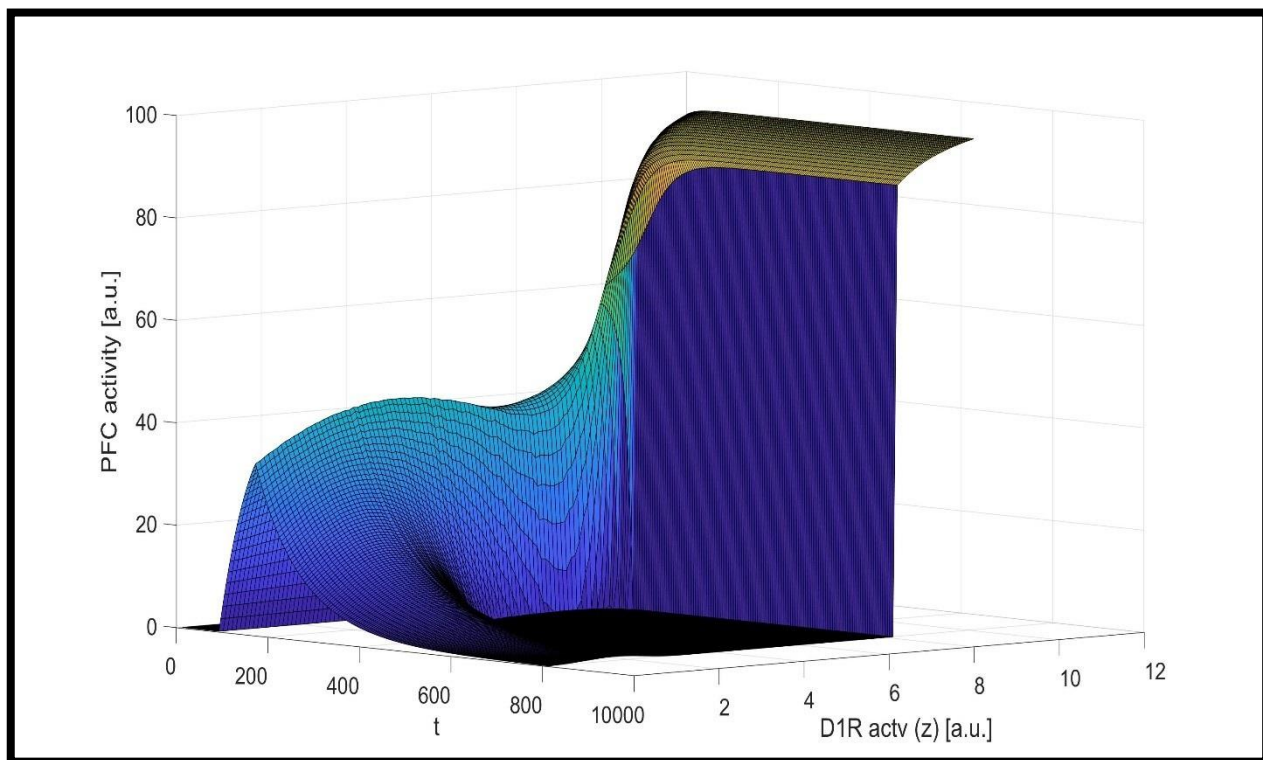


Εικόνα 38 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp}(0) = 0.00050$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C)

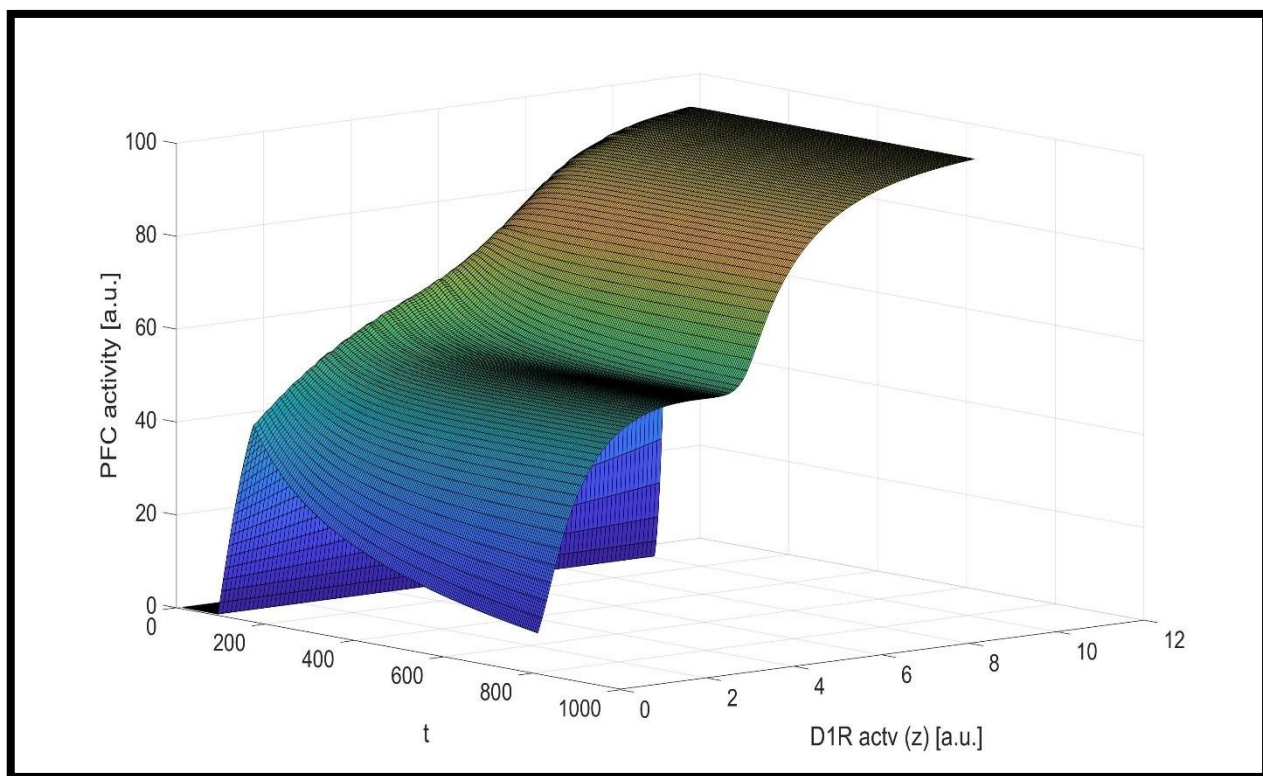


Εικόνα 39 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp}(0) = 0.00055$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C)

Περίπτωση D



Εικόνα 40 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp}(0) = 0.00053$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D)



Εικόνα 41 : Ελάχιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pp}(0) = 0.00058$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D)

6.3.3 Αρχικές Τιμές Συναπτικής Αποδοτικότητας από τον νευρωνικό πληθυσμό p στους νευρωνικούς πληθυσμούς c και n ($W_{pc}(0), W_{pn}(0)$)

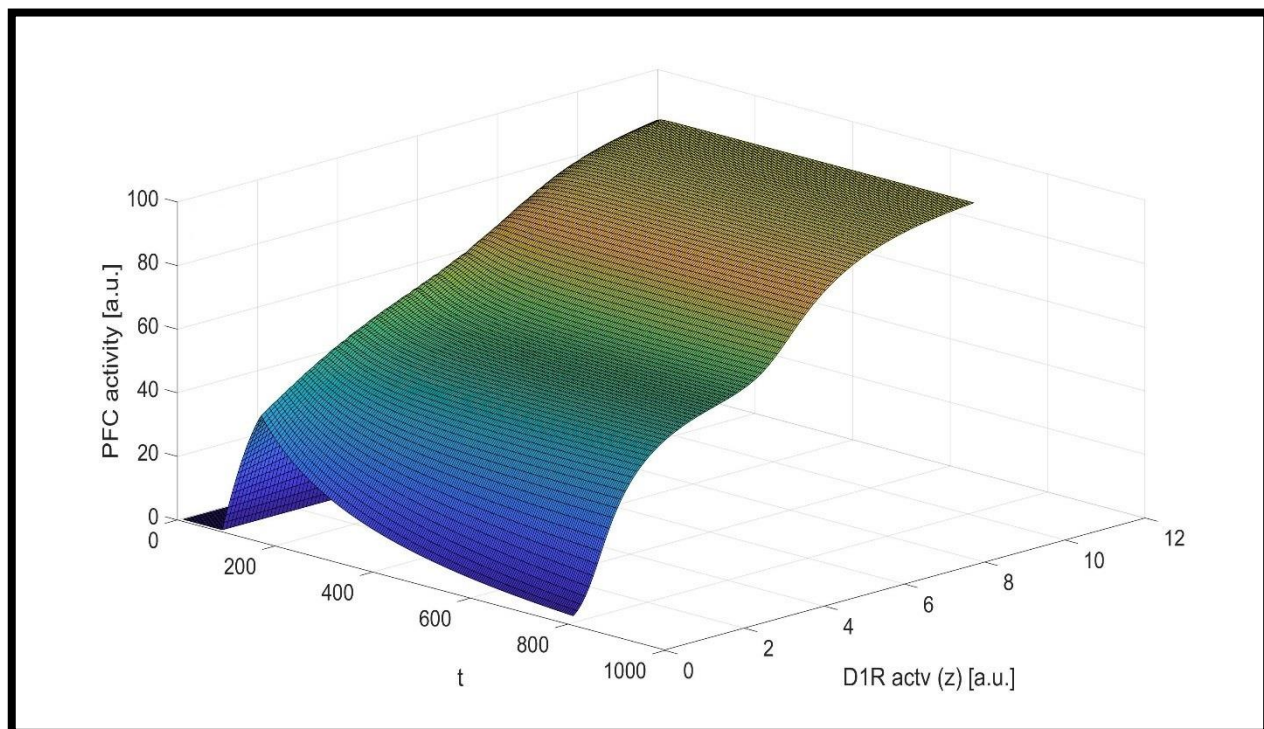
Στην διερεύνηση αυτή παρατηρήσαμε τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα σχετικά με το πως η μεταβολή της συγκεκριμένης παραμέτρου επηρέασε τη δυναμική εξέλιξη του συστήματος. Ειδικότερα, παρατηρήσαμε ότι ενώ προηγουμένως όσο αυξάναμε την παράμετρο εξέτασης τόσο η απόσταση των δύο καταστάσεων ελαττωνόταν μέσω της αύξησης της Ανεστραμμένης Κατάστασης Σχήματος U , εδώ η αύξηση συρρίκνωνε την Ανεστραμμένη Κατάσταση Σχήματος U καθιστώντας έτσι την απόσταση των δύο καταστάσεων ολοένα και μεγαλύτερη. Πιο συγκεκριμένα, η περίπτωση B με τους λειτουργικούς ανασταλτικούς νευρωνικούς πληθυσμούς $Gaba$ και $Chandelier$, εμφάνισε τη μεγαλύτερη “ανοχή” στις κατώτερες τιμές, μιας και μας επέτρεψε ακόμα και για την τιμή $w_{pp}(0) = 0.00029$ να έχουμε διαχωρισμό των δύο καταστάσεων. Καταλήγοντας, να αναφέρουμε πως για τιμές μεγαλύτερες των μεγίστων τιμών του Πίνακα 5 παρατηρήθηκε μη εμφάνιση κάποιας δραστηριότητας εξαιτίας της πολύ μεγάλης αναστολής από τους ανασταλτικούς νευρώνες. Αντίθετα, για τιμές μικρότερες των ελαχίστων οι δύο καταστάσεις παρέμειναν ενωμένες εξαιτίας της μη επαρκούς αναστολής από τους ανασταλτικούς νευρωνικούς πληθυσμούς.

Πίνακας 5 - Εύρη Τιμών με Διαχωρισμό στις καταστάσεις Inverted U και H

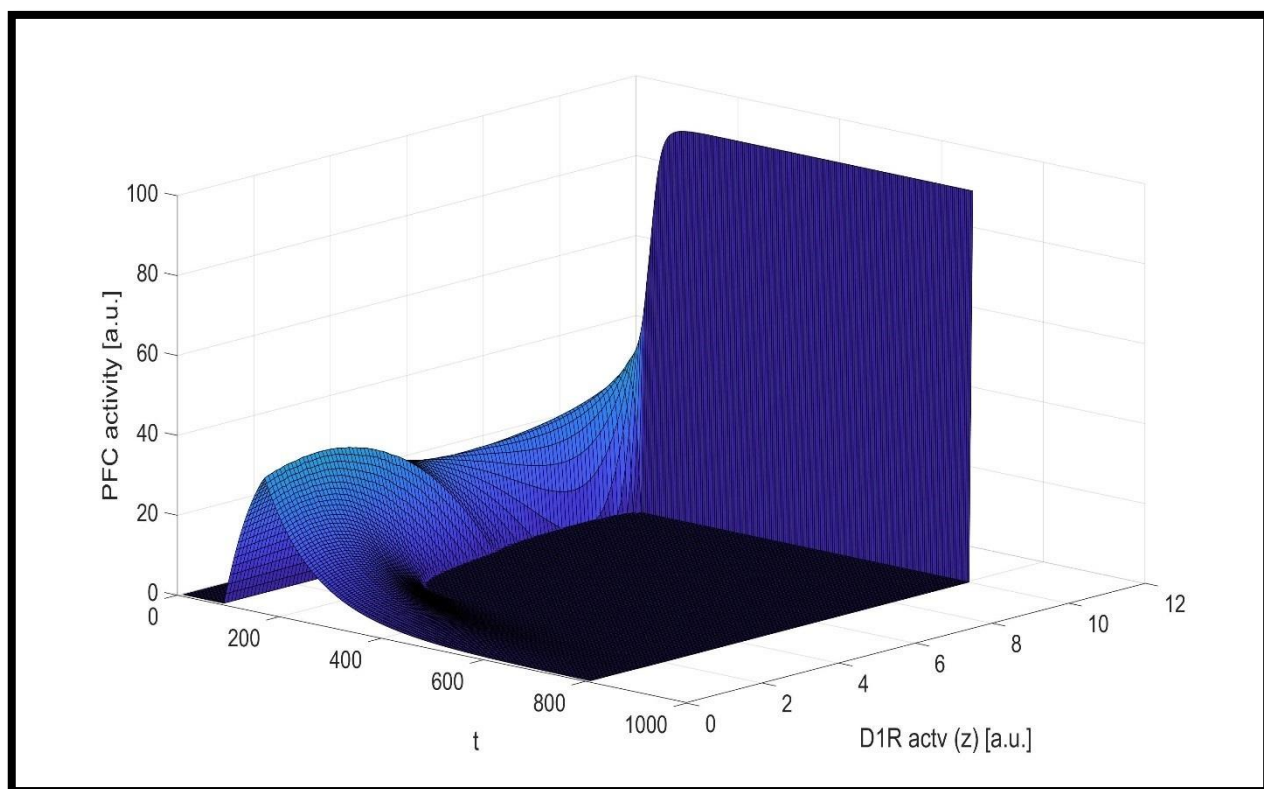
Περίπτώσεις Πίνακα 2	Επιτρεπτά Εύρη Τιμών
A	[0.00032, 0.0005]
B (control)	[0.00029 , 0.00042]
C	[0.00035, 0.00054]
D	[0.00031, 0.00045]

Ενδεικτικά ορισμένα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω:

Περίπτωση Α

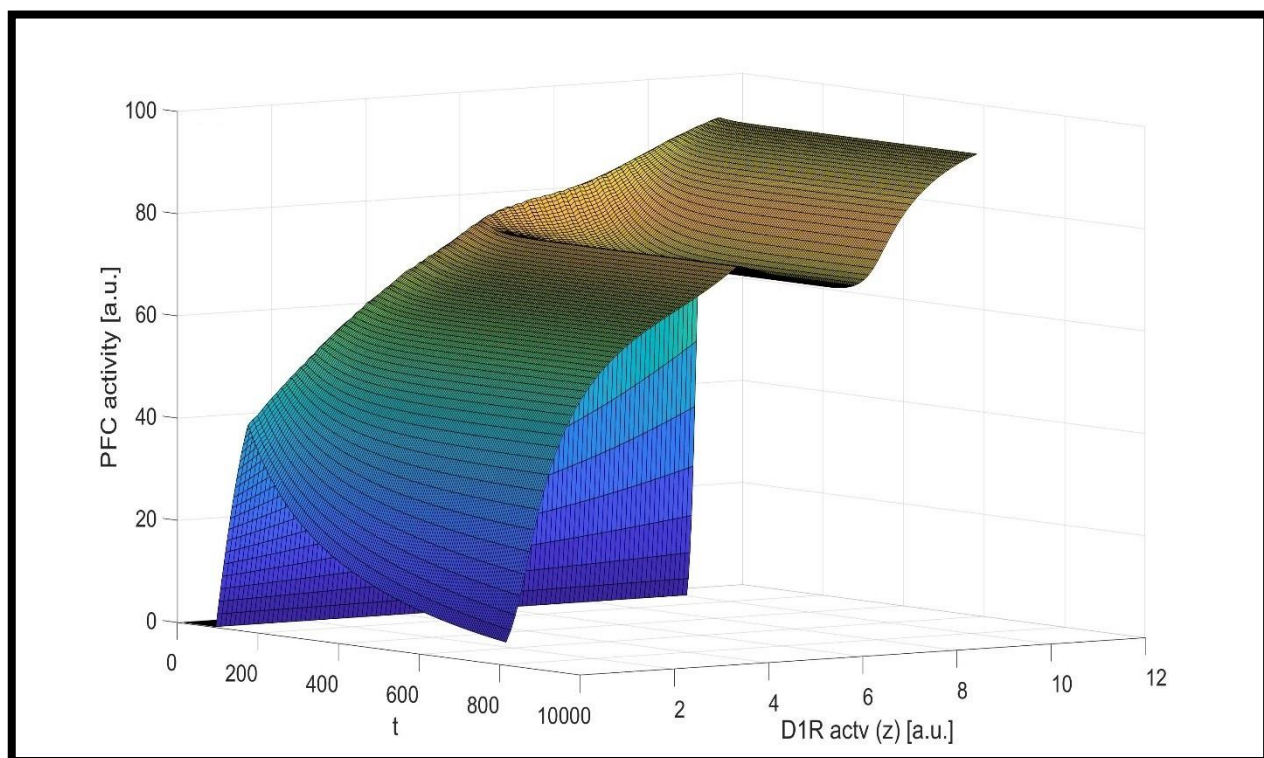


Εικόνα 42 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00032$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α)

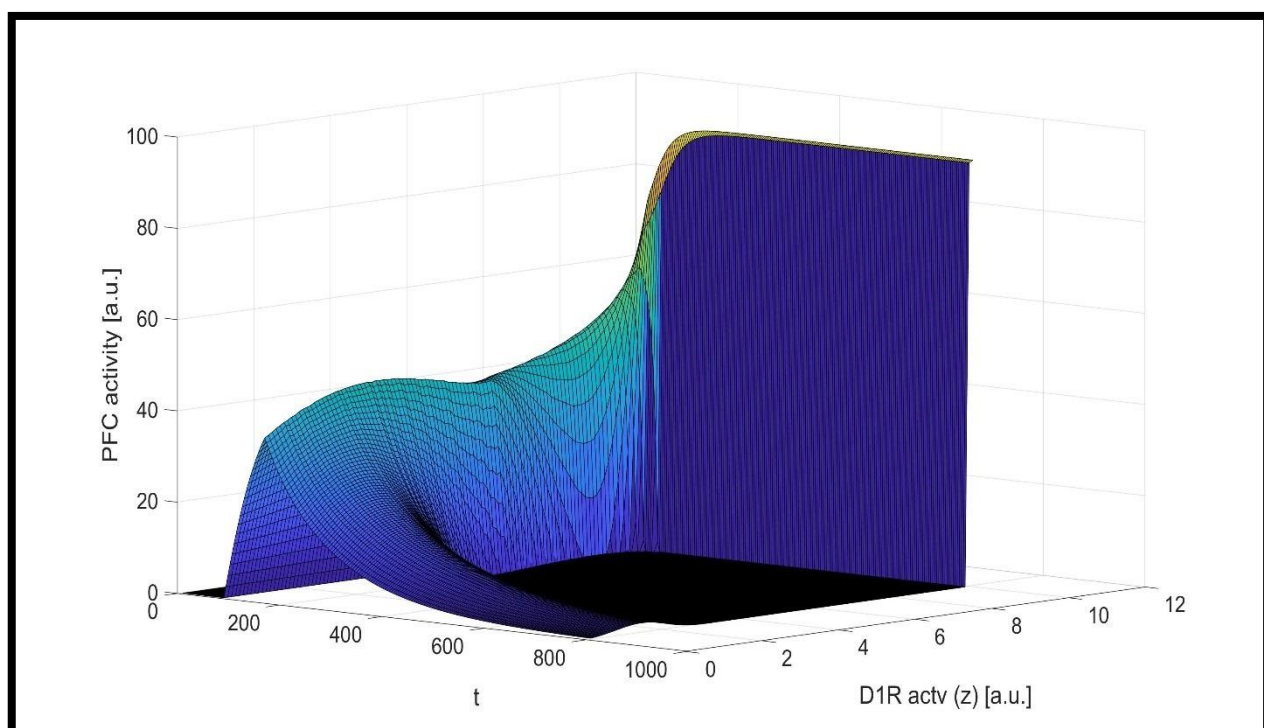


Εικόνα 43 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.0005$ με εμφάνιση της Κατάστασης Η (Περίπτωση Α)

Περίπτωση Β



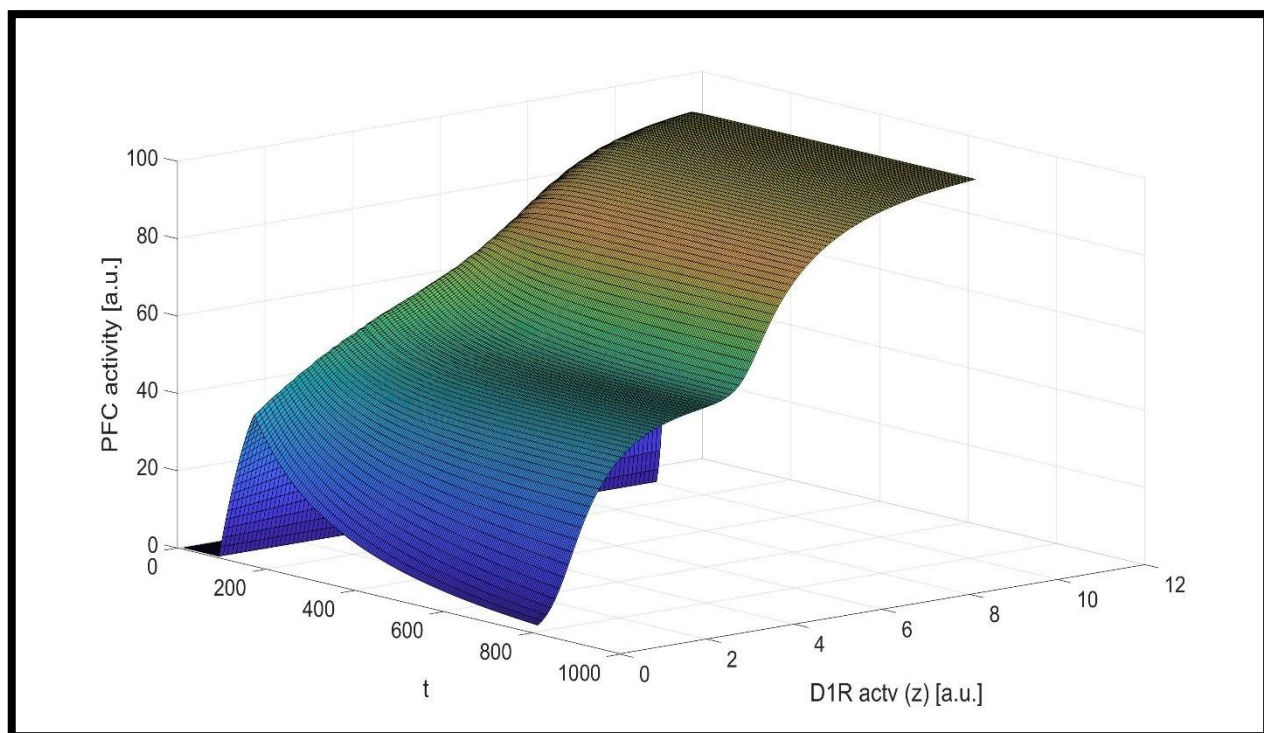
Εικόνα 44 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00029$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Β)



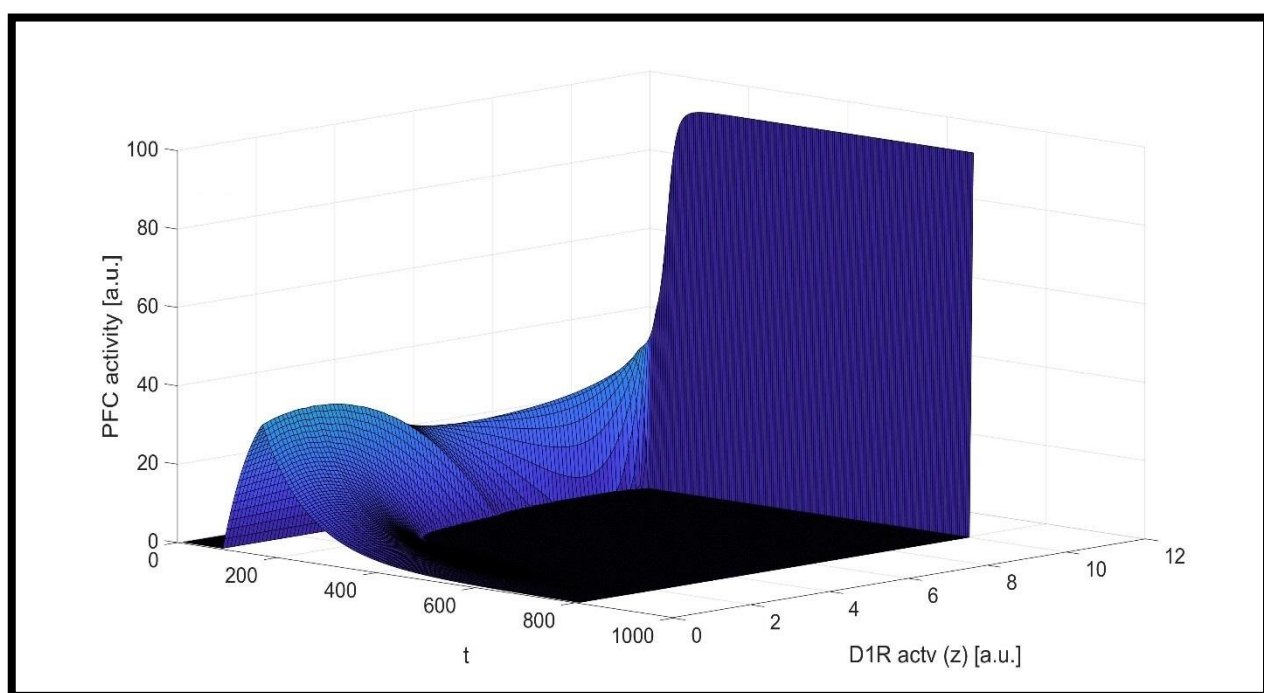
Εικόνα 45 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00042$ με εμφάνιση της Κατάστασης H (Περίπτωση Β)

Περίπτωση C

Όπως και στην περίπτωση A είχαμε:



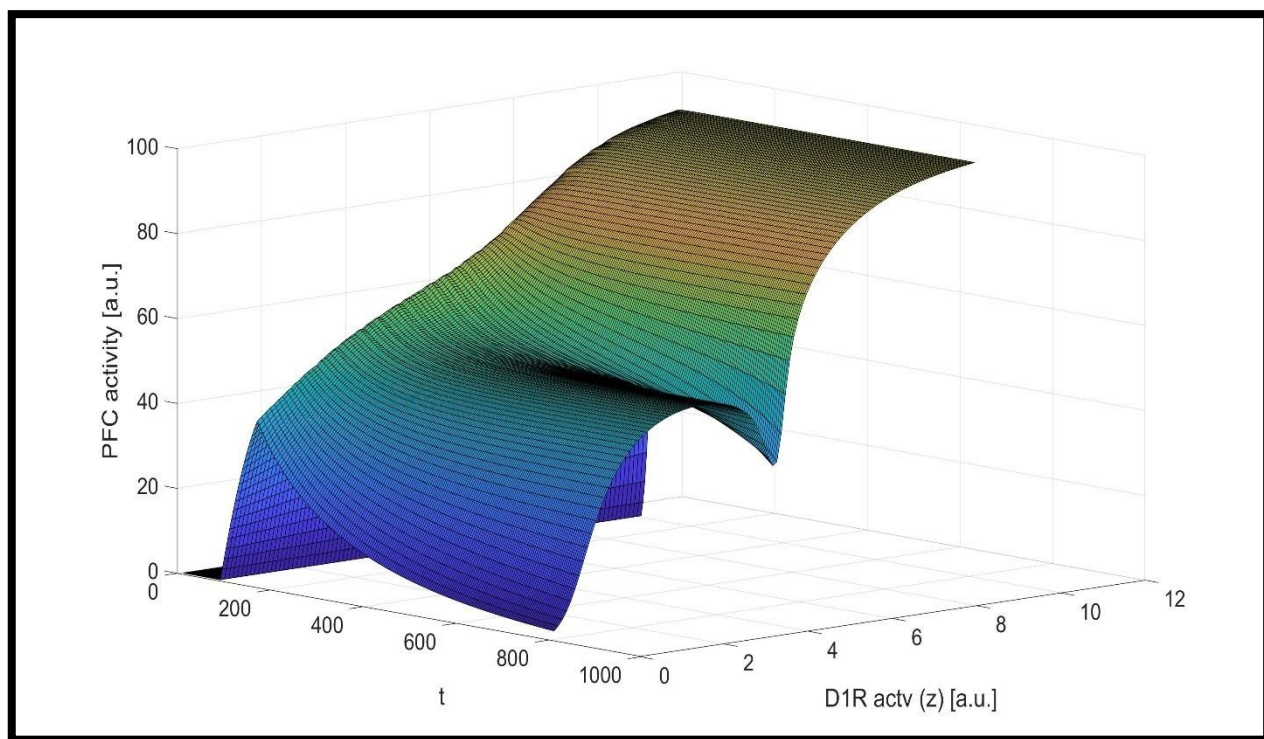
Εικόνα 46 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00035$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C)



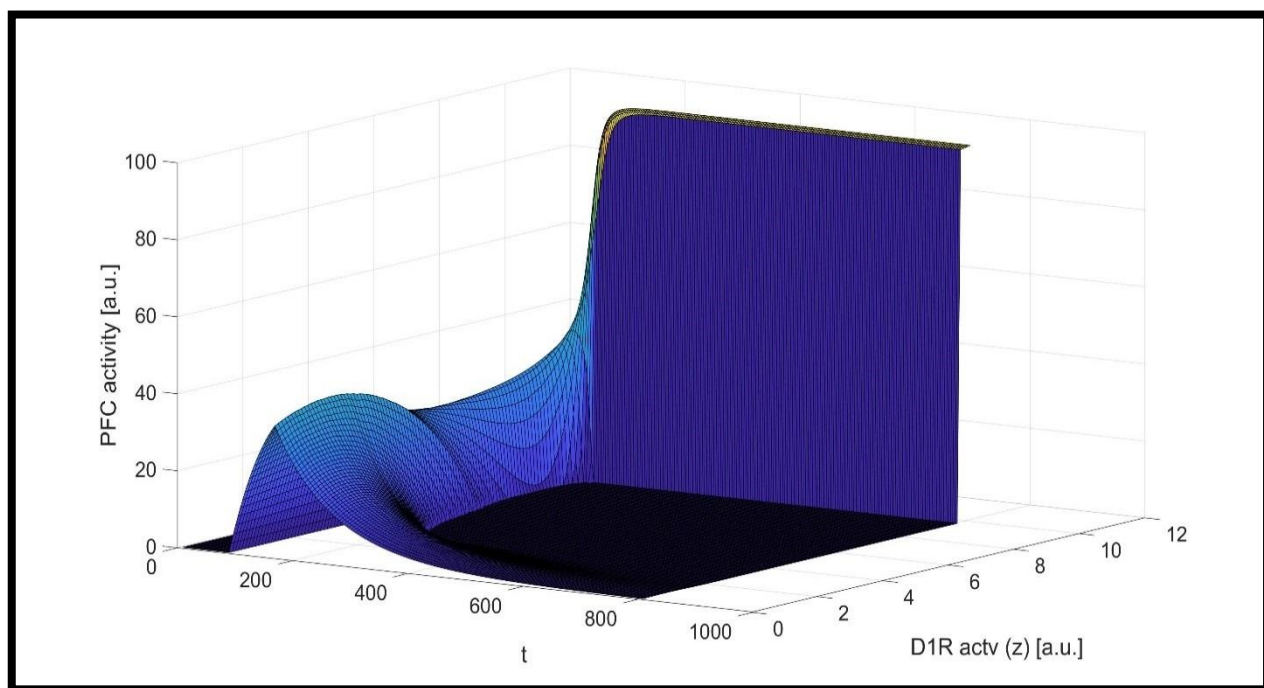
Εικόνα 47 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00054$ με εμφάνιση της Κατάστασης H (Περίπτωση C)

Ομοίως,

Περίπτωση D



Εικόνα 48 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00031$ με ένωση των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D)

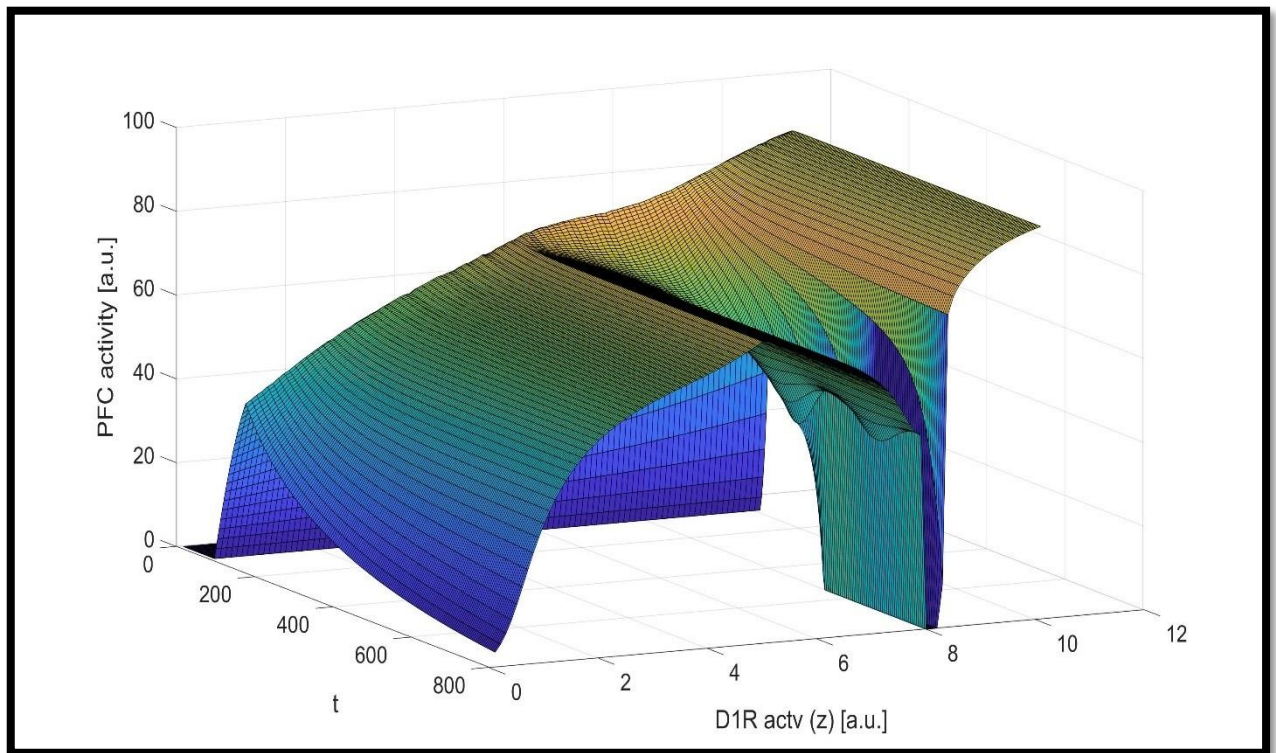


Εικόνα 49 : Μέγιστη Τιμή Συναπτικής Αποδοτικότητας $W_{pc,n}(0) = 0.00045$ με εμφάνιση της Κατάστασης H (Περίπτωση D)

6.3.4 Αρχικές Τιμές Χρονικών Σταθερών νευρωνικών πληθυσμών c και n ($\tau_c(0), \tau_n(0)$)

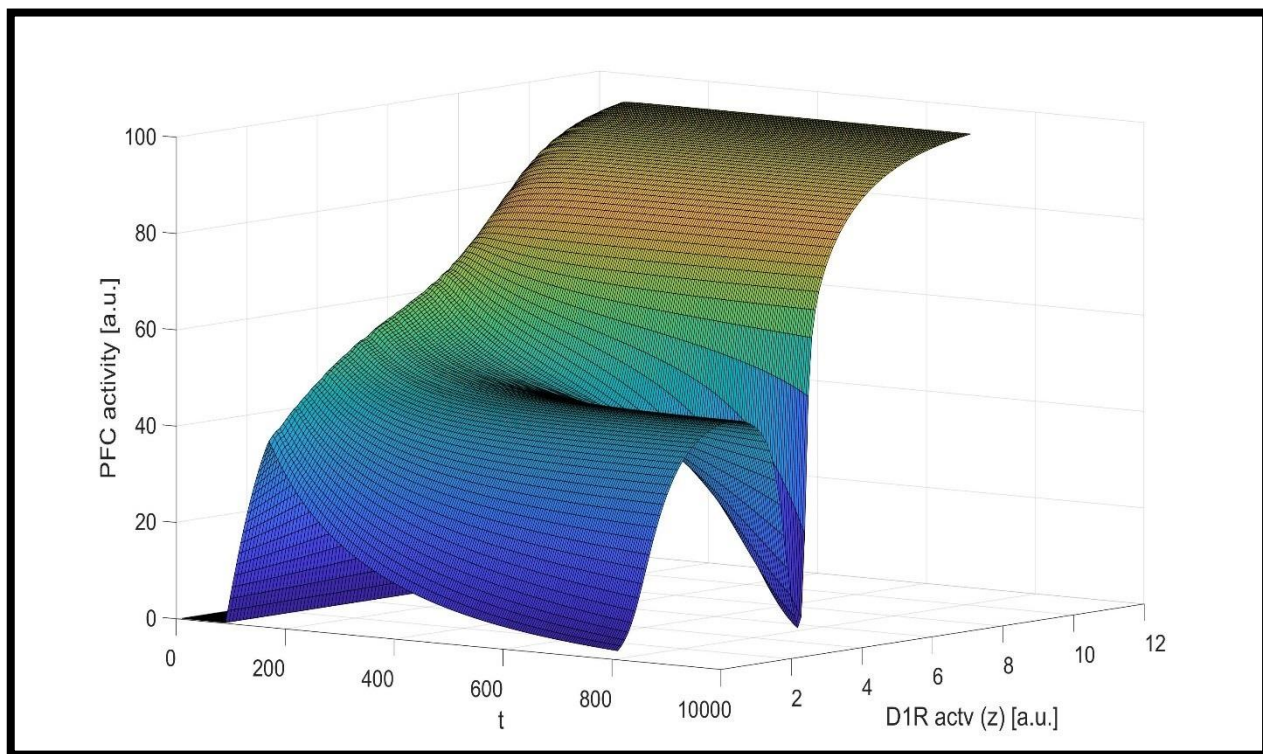
Στις ακόλουθες περιπτώσεις διερευνήσαμε το βαθμό επιρροής των αρχικών τιμών των χρονικών σταθερών $\tau_{c,n}(0)$ στη νευρωνική δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού. Πιο συγκεκριμένα, ξεκινώντας από την περίπτωση B, παρατηρήσαμε ότι προκειμένου να έχουμε διαχωρισμό των δύο καταστάσεων αρκεί μία σχετικά μικρή χρονική διάρκεια πυροδότησης των ανασταλτικών νευρώνων ($\tau_{c,n}(0) = 4.3$). Ακολουθώντας, στην περίπτωση D χρειάζεται λίγο μεγαλύτερη διάρκεια πυροδότησης ($\tau_{c,n}(0) = 4.5$), ενώ στην περίπτωση A χρειάζεται χρονική διάρκεια ($\tau_{c,n}(0) = 4.8$). Τέλος, στην περίπτωση C χρειάζεται χρονική διάρκεια ($\tau_{c,n}(0) = 5.2$) προκειμένου οι δύο καταστάσεις να αρχίσουν να διαχωρίζονται.

Περίπτωση B



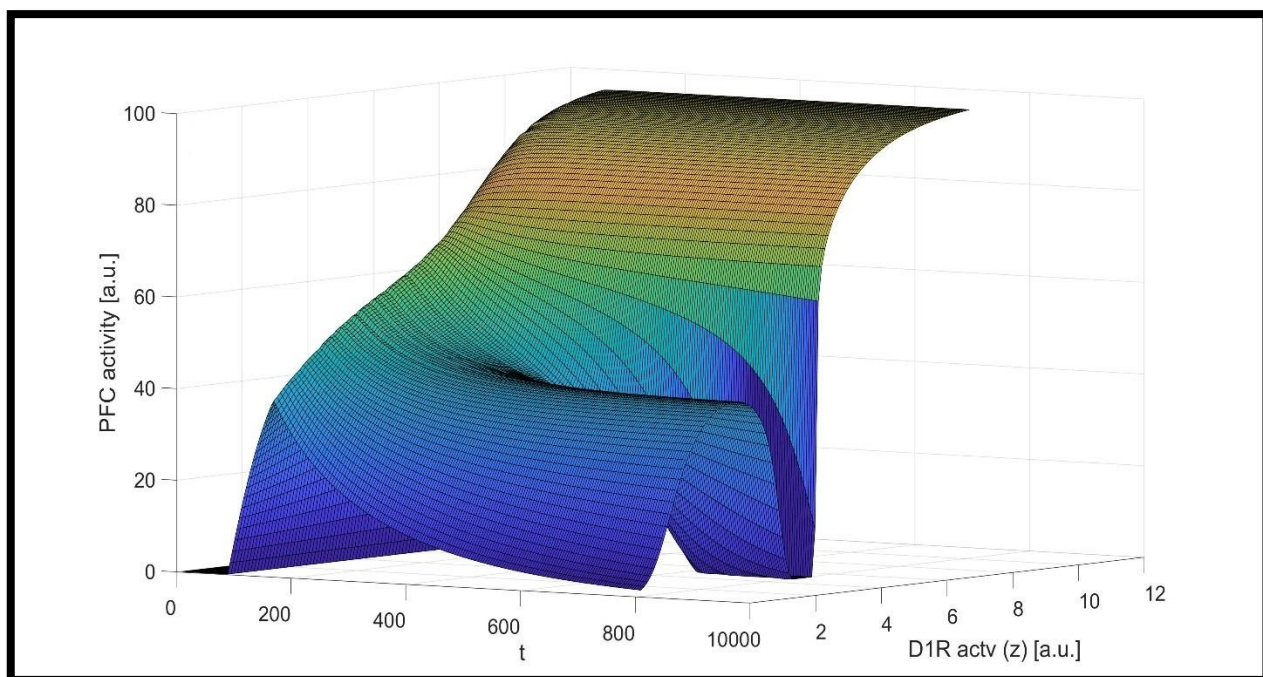
Εικόνα 50 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau_{c,n}(0) = 4.3$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση B)

Περίπτωση Α



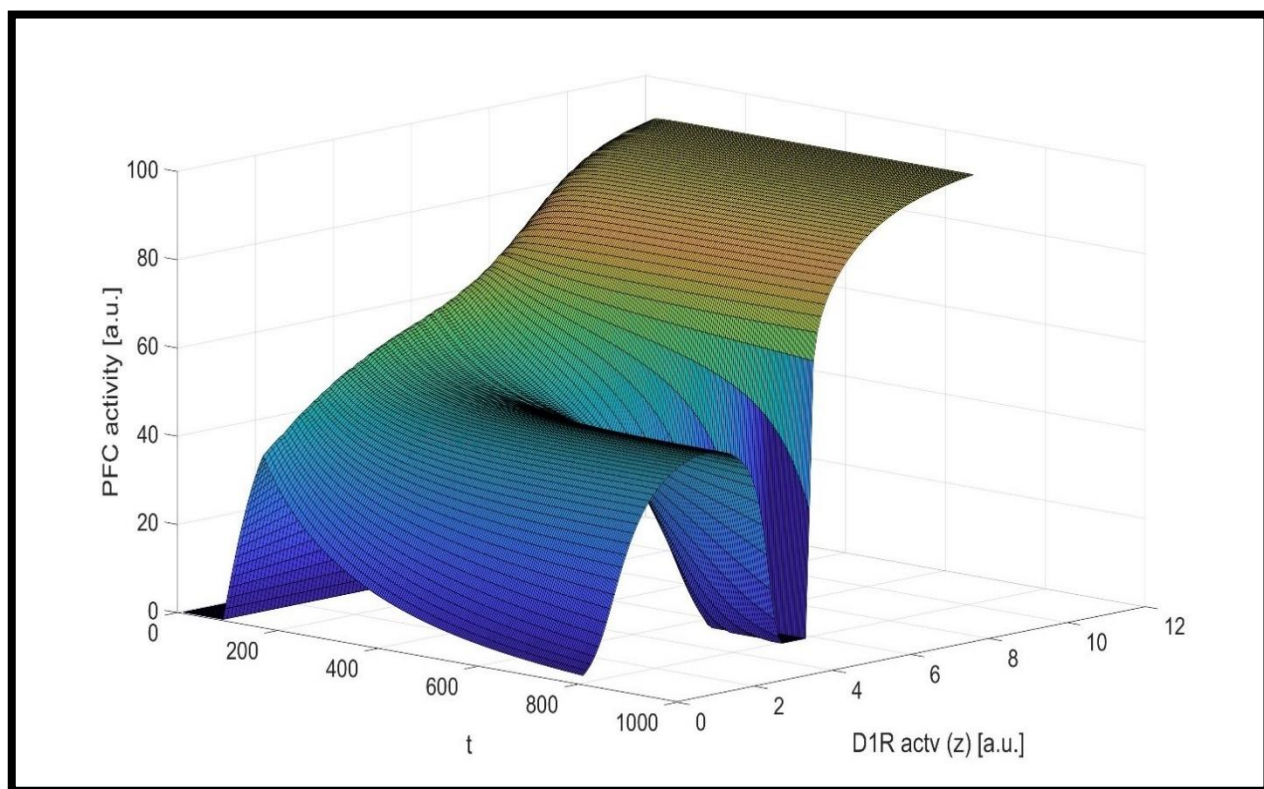
Εικόνα 51 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau_{c,n}(0) = 4.8$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση Α)

Περίπτωση C



Εικόνα 52 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau_{c,n}(0) = 5.2$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση C)

Περίπτωση D



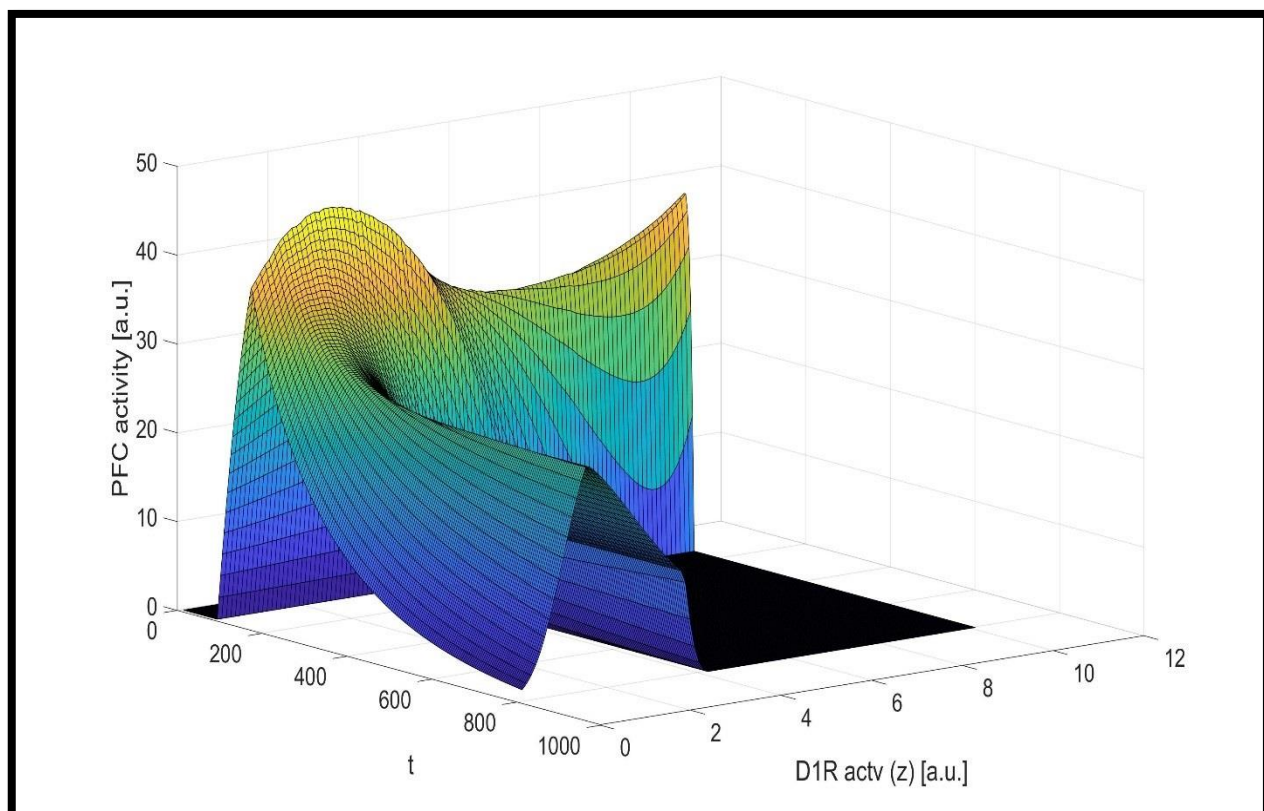
Εικόνα 53 : Μέγιστη Τιμή Χρονικών Σταθερών $\tau_{c,n}(0) = 4.5$ με διαχωρισμό των δύο Καταστάσεων (Περίπτωση D)

6.3.5 Όριο Ενεργοποίησης Αναστολής από νευρώνες chandelier (x_0).

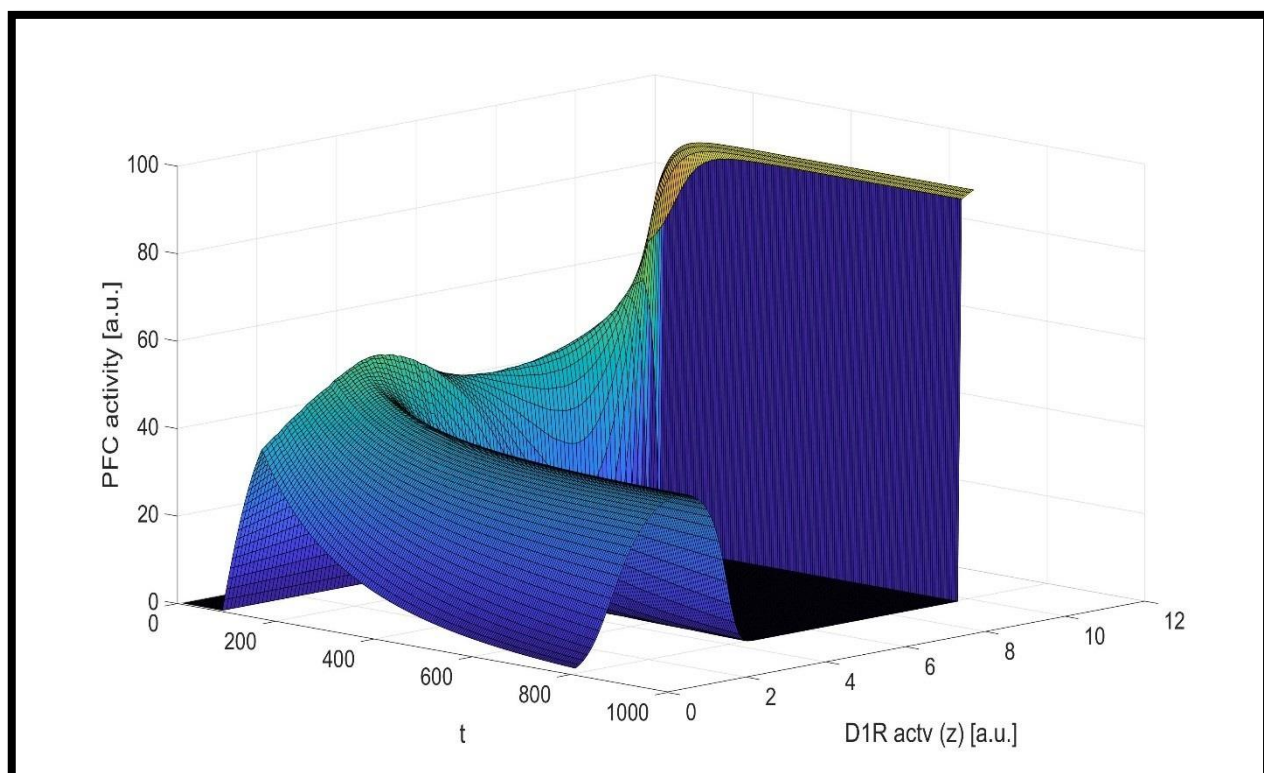
Στην ενότητα αυτή εξετάζουμε κατά πόσο μία καθυστερημένη ($x_0 > 0.8$) ή πρόωρη ($x_0 < 0.8$) δράση αναστολής μέσω των νευρώνων Chandelier θα επιφέρει σημαντικές αλλαγές στη δομή των τρισδιάστατων αποτελεσμάτων του μοντέλου που αφορά στη δραστηριότητα του Προμετωπιαίου Φλοιού κάτω από συγκεκριμένες τιμές ενεργοποίησης των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R .

Περίπτωση B (control)

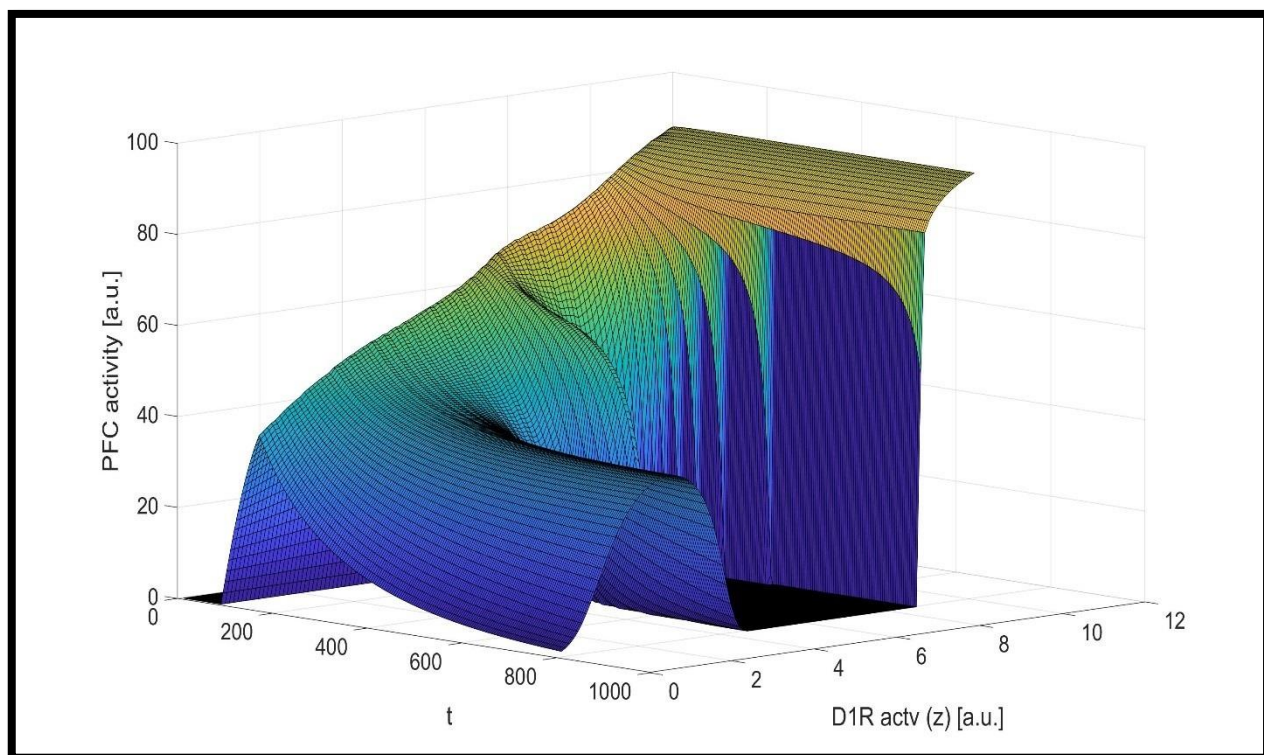
Στην περίπτωση αυτή εξετάσαμε μεγαλύτερο εύρος τιμών προκειμένου να αποκτήσουμε μία πιο σαφή εικόνα των μεταβολών των τελικών αποτελεσμάτων. Ειδικότερα, ξεκινήσαμε από την τιμή $x_0 = 0.1$ όπου η Ανεστραμμένη κατάσταση σχήματος U είχε μία παραλλαγμένη μορφή ενώ η κατάσταση H δεν είχε κάνει ακόμα την εμφάνισή της. Προχωρώντας και όσο αυξάναμε το x_0 παρατηρήσαμε μία ομαλοποίηση της Ανεστραμμένης κατάστασης σχήματος U συνδιασμένη με μία ολοένα και πιο εμφανή μορφή της κατάστασης H. Ενδεικτικά ορισμένα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω:



Εικόνα 54 : Πολύ Πρόωρη Ενεργοποίηση Αναστολής από Νευρώνες Chandelier ($x_0=0.1$) (Περίπτωση Β)



Εικόνα 55 : Ενδιάμεση Ενεργοποίηση Αναστολής από Νευρώνες Chandelier ($x_0=0.3$) (Περίπτωση Β)



Εικόνα 56 : Καθυστερημένη Ενεργοποίηση Αναστολής από Νευρώνες Chandelier ($x_0=1.0$) (Περίπτωση Β)

Περίπτωση Α, C, D

Στις περιπτώσεις αυτές έχουμε μη εξάρτηση του τελικού αποτελέσματος από τις αυξομειώσεις της τιμής του x_0 εξαιτίας της έλειψης αναστολής από τους νευρώνες chandelier.

Συνοψίζοντας, παρατηρούμε ότι όσο πιο γρήγορα ενεργοποιούμε την αναστολή που επιφέρουν οι νευρώνες Chandelier τόσο πιο πολύ αργεί η εμφάνιση της κατάστασης Η. Επιπλέον, εντύπωση μας προκάλεσε το γεγονός ότι για τιμές μεγαλύτερες της μονάδας τα τελικά αποτελέσματα δεν εμφάνισαν αξιοσημείωτες αλλαγές. Θα περιμέναμε οι αρκετά καθυστερημένες ενεργοποιήσεις της αναστολής από τους νευρώνες chandelier να επιφέρει αξιοσημείωτη μείωση της σχετικής απόστασης των δύο καταστάσεων κάτι το οποίο δεν παρατηρήσαμε.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

7.1 Σύνοψη Εργασίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία περιελάμβανε μία ανασκόπηση των πιο κεντρικών πτυχών της σχιζοφρένειας με στόχο να αναδειχθεί η πολυπλοκότητα της νόσου αλλά και η ανάγκη εύρεσης πιο αξιόπιστων φαρμακευτικών στρατηγικών για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των πολυσχιδών συμπτωμάτων της νόσου.

Ξεκινώντας με κάποια εισαγωγικά στοιχεία, όπως είναι η συμπτωματολογία, η εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων αλλά και οι υπάρχουσες φαρμακευτικές κατηγορίες ιασης, θελήσαμε να φέρουμε τον αναγνώστη σε μία πρώτη επαφή με την ταυτότητα της πολυπλόκαμης αυτής ασθένειας. Παράλληλα, θελήσαμε να καταγράψουμε τις πιο βασικές υποθέσεις δυσλειτουργιών δημοφιλών νευροδιαβιβαστών, οι οποίες πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη, η γλουταμίνη, η σεροτονίνη αλλά και ο νευροδιαβιβαστής Gaba φαίνεται να επηρεάζουν ποικίλα σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία συνδέονται και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Ακολουθώντας, στα επόμενα δύο κεφάλαια επιχειρήσαμε να αναδείξουμε τη σπουδαιότητα της ομοιοστασίας του ασβεστίου στο κύτταρο καταγράφοντας τους βασικούς βιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους αυτό εμπλέκεται. Ακολουθώντας θελήσαμε να τονίσουμε το ρόλο της συναπτικής πλαστικότητας στις σύνθετες διεργασίες του ανθρώπινου εγκεφάλου, περιγράφοντας τους βασικούς νευροδιαβιβαστές οι οποίοι ελέγχουν και ρυθμίζουν την νευρωνική λειτουργία.

Συνεχίζοντας θελήσαμε να περιγράψουμε ορισμένες προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποίησης νευρωνικών κυκλωμάτων που σχετίζονται με τα συμπτώματα της νόσου με όρους δυναμικού συστήματος αλληλεπίδρασης νευρώνων διαφορετικών τύπων. Παράλληλα, μέσω της καταγραφής ορισμένων βασικών προσεγγίσεων ιεραρχικής μοντελοποίησης σε συνδυασμό με την περιγραφή των πιο δημοφιλών της εργαλείων προσομοίωσης, πραγματοποιήσαμε μία πρώτη εισαγωγή στις πιο σύγχρονες προσεγγίσεις οι οποίες επιχειρούν να μοντελοποιήσουν βιολογικά συστήματα σε πολλαπλές χωροχρονικές κλίμακες του κυττάρου.

Καταλήγοντας, υλοποιήσαμε σε Matlab το μαθηματικό μοντέλο νευρωνικού κυκλώματος του προμετωπιαίου φλοιού της δημοσίευσης [3]. Στόχος της συγκεκριμένης υλοποίησης ήταν η δημιουργία ενός μοντέλου-βάση μίας πιο σύνθετης μελλοντικής μοντελοποίησης σύνδεσης πολλαπλών επιπέδων αφαίρεσης του κυττάρου, με στόχο την καλύτερη ερμηνεία της βασικής υπόθεσης περί δυσλειτουργίας της αναστολής του νευροδιαβιβαστή Gaba στη σχιζοφρένεια.

Στην ακόλουθη ενότητα θα καταγράψουμε μία βασική ιδέα επέκτασης του υλοποιηθέντος μοντέλου στο πλαίσιο της ιεραρχικής μοντελοποίησης που αναφέραμε στο κεφάλαιο 6.

7.2 Μελλοντικές Κατευθύνσεις - Ιδέες για την Επέκταση του Μοντέλου

7.2.1 Το Ασβέστιο ως ενδιάμεσος μηχανισμός επιρροής της συναπτικής πλαστικότητας

Σύμφωνα με τη υλοποίηση του προηγούμενου κεφαλαίου όλοι οι νευρωνικοί πληθυσμοί που έχουν ενσωματωθεί υπόκεινται σε ντοπαμινεργική διαμόρφωση μέσω των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R . Η ενεργοποίηση των εν λόγω υποδοχέων επηρεάζει τις αγωγιμότητες διαφόρων καναλιών όπως των καναλιών AMPA και NMDA οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της γλουταματεργικής νευροδιαβίβασης (συντελεστές W_{pp} , W_{pc} , W_{pn} στο μοντέλο).

Με κριτήριο τα παραπάνω πραγματοποιήσαμε αναζήτηση στη βιβλιογραφία σχετικά με πιθανούς μηχανισμούς οι οποίοι να αποτελούν ένα ενδιάμεσο βήμα του ελέγχου της επιρροής που ασκούν οι υποδοχείς ντοπαμίνης D_1R στην αγωγιμότητα των καναλιών NMDA. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσαμε σε μία μελλοντική μοντελοποίηση να ερευνήσουμε το βαθμό έμμεσης επιρροής του μηχανισμού αυτού στην νευρωνική λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού εξάγωντας πολύτιμα συμπεράσματα.

Σύμφωνα με την δημοσίευση [58], η δραστηριότητα των καναλιών NMDA μπορεί να ρυθμιστεί από ένα ευρύ φάσμα τόσο εξωκυτταρικών παραγόντων όπως είναι το μαγνήσιο, η γλυκίνη και ο ψευδάργυρος, όσο και από ποικίλους ενδοκυτταρικούς παράγοντες, όπως είναι το ασβέστιο και η καλμοδουλίνη, αλλά και η παρουσία πρωτεϊνών όπως οι PKA, PKC και PP1.

Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της δημοσίευσης [58] έδειξαν ότι η ενίσχυση των διερχόμενων ρευμάτων διαμέσου των καναλιών NMDA, η οποία οφείλεται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R , πραγματοποιείται μέσω της καταστολής της εξαρτώμενης από το ασβέστιο/καλμοδουλίνης απενεργοποίησης των καναλιών NMDA. Επιπρόσθετα, η αναστολή της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) επιφέρει εξασθένηση της επιρροής του υποδοχέα ντοπαμίνης D_1R στα κανάλια NMDA. Έτσι λοιπόν φαίνεται να υπάρχει έμμεση συμμετοχή της πρωτεϊνικής κινάσης C στην διαμόρφωση των NMDA ρευμάτων.

Καταλήγοντας επομένως και συνυπολογίζοντας τη γνωστή από τη βιβλιογραφία συμμετοχή των ιόντων ασβεστίου στην ενεργοποίηση των πρωτεϊνικών κινάσεων C, ο συγγραφέας κατέληξε στο συμπέρασμα πως η ενίσχυση των ρευμάτων των καναλιών NMDA, η οποία προέρχεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R , πραγματοποιείται μέσω ενός μηχανισμού ο οποίος εμπλέκει την πρωτεϊνική κινάση C η οποία ρυθμίζεται από το ασβέστιο.

Με βάση όλα τα παραπάνω θα μπορούσαμε μέσω της εισαγωγής κατάλληλης συνάρτησης η οποία να εξαρτάται από τα επίπεδα ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου, να επηρεάζουμε την αγωγιμότητα των καναλιών NMDA και συνεπώς τους συντελεστές W_{pp} , W_{pc} , W_{pn} του μοντέλου μας. Έτσι λοιπόν αντί για τις απλές συναρτήσεις $W_{pp}(z)$, $W_{pc}(z)$, $W_{pn}(z)$ που έχουμε τώρα θα καταλήγαμε σε πιο σύνθετες συναρτήσεις $W_{pp}(z, c)$, $W_{pc}(z, c)$, $W_{pn}(z, c)$, όπου c τα επίπεδα ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και z τα επίπεδα ενεργοποίησης των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R .

7.2.2 Ο Ρόλος της Σχέσης Σεροτονίνης-Ντοπαμίνης στον έλεγχο της κατεύθυνσης της Συναπτικής Πλαστικότητας

Τα σχετικά υψηλά επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT_{1A} και 5-HT_{2A} τόσο στους διεγερτικούς πυραμιδικούς νευρώνες όσο και στους ανασταλτικούς νευρώνες Gaba του προμετωπιαίου φλοιού του ανθρώπινου εγκεφάλου, σε συνδιασμό με τις γνωστές εκφράσεις των υποδοχέων ντοπαμίνης D_1R και D_2R στις ίδιες περιοχές έφερε στο φως πιθανές “συνεργασίες” των δύο κατηγοριών υποδοχέων στον έλεγχο της συναπτικής πλαστικότητας.

Πιο συγκεκριμένα, όπως είδαμε και στην τελευταία ενότητα του κεφαλαίου 4 η ντοπαμινεργική ρύθμιση της συναπτικής πλαστικότητας έχει αποδειχθεί πως εξαρτάται από την παρουσία λειτουργικών σεροτονινεργικών υποδοχέων 5-HT_{1ARs}. Ειδικότερα, οι συγκεκριμένοι υποδοχείς δρουν συνεργατικά είτε με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D_1R ή με τους D_2R κατευθύνοντας αντίστοιχα τη συναπτική πλαστικότητα είτε προς τη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση ή προς τη μακρόχρονη συναπτική καταστολή.

Συνεπώς, με βάση τα παραπάνω μία ακόμη ιδέα επέκτασης του υλοποιηθέντος μοντέλου θα μπορούσε να είναι η ενσωμάτωση της νευροδιαβίβασης της σεροτονίνης μέσω του υποδοχέα 5-HT_{1A} στο υπάρχον νευρωνικό κύκλωμα μέσω κατάλληλου μετασχηματισμού των συναπτικών βαρών W 's [59].

7.3 Υποδοχείς Ντοπαμίνης D_2 & D_4 στη Συναπτική Πλαστικότητα

Τέλος, σημαντική θεωρείται και η συνεισφορά των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2R και D_4R στη διαμόρφωση της συναπτικής πλαστικότητας σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη παθογένεση της σχιζοφρένειας (ιππόκαμπος, προμετωπιαίος φλοιός). Οι εν λόγω υποδοχείς πιστεύεται ότι εμπλέκονται σε ποικίλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως είναι η Σχιζοφρένεια, η νόσος Alzheimer και ο Αυτισμός.

Παράλληλα, το γεγονός ότι οι διαταραγμένες αλληλεπιδράσεις του ιππόκαμπου με τον προμετωπιαίο φλοιό (μειωμένος συγχρονισμός) ευθύνονται για τη γένεση διαφόρων ψυχωτικών ασθενειών (συμπεριλαμβανομένης και της σχιζοφρένειας) μας οδηγεί στην υπόθεση πως η εισαγωγή της περιοχής του ιππόκαμπου στον μοντέλο μας και ο έλεγχος των επιρροών που ασκεί στον προμετωπιαίο φλοιό μέσω των υποδοχέων ντοπαμίνης D_2 και D_4 θα μπορούσε να μας δώσει μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα των παρατηρούμενων διαταραχών της δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Σύμφωνα με τη δημοσίευση [60] η συναπτική διαβίβαση από την περιοχή του ιππόκαμπου στον προμετωπιαίο φλοιό εξαρτάται άμεσα από την ενεργοποίηση των γλουταματεργικών υποδοχέων NMDA. Η διαταραχή της συγκεκριμένης διαβίβασης πραγματοποιείται κατόπιν εξασθένησης της δραστηριότητας των υποδοχέων NMDA. Η υπολειτουργία των εν λόγω υποδοχέων συμβαίνει ύστερα από την εφαρμογή ή του NMDA-ανταγωνιστή AP5 είτε την μακρόχρονη συναπτική καταστολή της διαμεσολαβούμενης από τον υποδοχέα NMDA συναπτικής διαβίβασης η οποία εξαρτάται από την ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D_2R .

Έτσι λοιπόν, οι μεταβολές στη λειτουργία των υποδοχέων NMDA (από τους υποδοχείς D_2R) συμβάλλουν στη διαταραγμένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού, γεγονός που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών νευρολογικών διαταραχών όπως είναι και η σχιζοφρένεια [60] [61] [62].

Καταλήγοντας επομένως, η δυνατότητα διερεύνησης των διαφορετικών νευρωνικών αρχιτεκτονικών αλλά και συναρτήσεων προσδιορισμού της συναπτικής πλαστικότητας σε συνδιασμό με την ύπαρξη ποικίλων υπολογιστικών εργαλείων (βλέπε ενότητα 5.5.3), μας επιτρέπει πλέον με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών να διερευνήσουμε και να αξιολογήσουμε τις πιθανές υποθέσεις για τους μηχανισμούς της σχιζοφρένειας οδηγώντας μας σε επεμβατικά σενάρια για την πιθανή αντιμετώπισή της.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Αγγλικός όρος	Ελληνικός Όρος
Adenosine Receptor	Υποδοχέας Αδενοσίνης
Adenylate Cyclase	Αδενική Κυκλάση
Allosteric Modulator	Αλοστερικός Διαμορφωτής
Amisulpiride	Αμισουλπρίδη
Amyloid β Peptide	Πεπτίδιο Αμυλοειδούς β
Antagonist	Ανταγωνιστής
Aripiprazole	Αριπιπραζόλη
Artificial Neural Networks	Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα
Asenapine	Ασenaπίνη
Attractor Neural Network	Νευρωνικό Δίκτυο Ελκυστών
Basket Cells	Καλαθοειδή Κύτταρα
Bipolar Disorder	Διπολική Διαταραχή
Brexpiprazole	Βρεξπυπραζόλη
Butyrophenones	Βουτυροφαινόνες
Calcineurin	Καλσινευρίνη
Calhm1	Ρυθμιστής Ομοιοστασίας Ασβεστίου 1
Cariprazine	Καριπραζίνη
Cerebral Cortex	Εγκεφαλικός Φλοιός
Cerebral Neurons	Παρεγκεφαλιδικοί Νευρώνες
Cerebrospinal Fluid	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
Chaotic Attractor	Χαοτικός Ελκυστής
Clozapine	Κλοζαπίνη
CNVs	Παραλλαγές Αριθμού Αντιγράφων
Conceptual Models	Εννοιολογικά Μοντέλα
Contour Plot	Διάγραμμα Ισουψών
Correlative Models	Μοντέλα Συσχέτισης
Cortex	Φλοιός
Cortical Neurons	Φλοιώδεις Νευρώνες
Cortico-Mesencephalic	Φλοιωδομεσεγκεφαλικός
Cortico-Mesocortical	Φλοιωδομεσοφλοιώδης
Cyclic Attractor	Κυκλικός Ελκυστής
Dendritic Spines	Δενδριτικές Διακλαδώσεις
Deterministic Models	Ντετερμινιστικά Μοντέλα
Dibenzepines	Διβενζαζεπίνες
Dihydroindolones	Διϋδροϊνδολόνες
Diphenylbutylpiperidines	Διφαινυλοβουτυλπιπεριδίνες
Dopamine Pathway	Ντοπαμινεργικό Μονοπάτι
Dopamine Stabilizer	Σταθεροποιητής Ντοπαμίνης
Dorsal Raphe Nucleus	Ραχιαίος Πυρήνας Ραφής
Dorsolateral Prefrontal Cortex	Ραχιοπλευρικός Προμετωπιαίος Φλοιός
Dorsolateral Prefrontal Cortex	Ραχιαίος Πλάγιος Προμετωπιαίος Φλοιός
Endoplasmic Reticulum	Ενδοπλασματικό Δίκτυο
Extrapyramidal Symptoms	Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα
FDA	Αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων
Feedback Neural Networks	Οπισθοτροφοδοτούμενα Νευρωνικά Δίκτυα
Feedforward Neural Networks	Εμπροσθοτροφοδοτούμενα Νευρωνικά Δίκτυα

G protein	Πρωτεΐνη G
Gamma Rhythms	Γάμα Ρυθμοί
Genome Wide Association Studies	Μελέτες Συσχέτισης Ανθρώπινου Γονιδιώματος
G-Protein Coupled Receptors	Υποδοχείς Συζευγμένοι με Πρωτεΐνη
High Frequency Stimulation (HFS)	Υψηλής Συχνότητας Διέγερση
Hippocampus	Ιππόκαμπος
H-mode	Υπερδραστήρια Κατάσταση
Iloperidone	Ιλοπεριδόνη
Inverted-U mode	Κατάσταση Ανεστραμμένου Σχήματος U
IP3-Rs	Υποδοχείς Τριφωσφορικής Ινοσιτόλης
L5PyNs	Πυραμιδικοί Νευρώνες Επιπέδου 5
Ligand Gated Ion Channel	Δίαυλος Ιόντων Εξαρτώμενος από τον Προσδέτη
Limbic System	Μεταχιακό Σύστημα
Line Attractor	Γραμμικός Ελκυστής
Long Term Depression	Μακρόχρονη Συναπτική Καταστολή
Long Term Potentiation	Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση
LSD	Διαιθυλαμίδιο του Λυσεργικού Οξέως
Lurasidone	Λουρασιδόνη
Marginal Stability	Οριακή Σταθερότητα
Mechanistically Based Models	Μηχανιστικά Μοντέλα
Mesocortical System	Μεσοφλοιώδες Σύστημα
Mesolimbic Areas	Μεσολεμβικές Περιοχές
Microglial Cells	Μικρογλοιακά Κύτταρα
Molindone	Μολινδόνη
Multiscale Models	Μοντέλα Διαφορετικών Επιπέδων
Nucleus Accumbens	Επικληνής Πυρήνας
Nullcline Plot	Διάγραμμα Μηδενοκλινών
Olanzapine	Ολανζαπίνη
Orbitofrontal Cortex	Κογχομετωπιαίος Φλοιός
Paliperidone	Παλιπεριδόνη
Partial Agonist	Μερικός Αγωνιστής
Phenothiazines	Φαινοθειαζίνες
PKC	Πρωτεϊνική Κινάση C
Point Attractor	Σημειακός Ελκυστής
Prefrontal Cortex	Προμετωπιαίος Φλοιός
Quetiapine	Κουετιαπίνη
Risperidone	ΡΙσπεριδόνη
Ryanodine Receptors	Υποδοχείς Ρυανοδίνης
Sertindole	Σερτινδόλη
SNPs	Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί
SNR	Σηματοθορυβική Σχέση
Stochastic Models	Στοχαστικά Μοντέλα
Striatum	Ραβδωτό Σώμα
Superior Temporal Gyrus	Ανώτερη Κροταφική Έλικα
Synaptic Pruning	Συρρίκνωση Συνάψεων
Synaptic Vesicles	Συναπτικά Κυστίδια
T2A chlorpromazine	T2A Χλωροπρομαζίνη
Temporal Lobe	Κροταφικός Λοβός
Thalamus	Θάλαμος
Theta Rhythms	Θήτα Ρυθμοί

Thioxanthenes	Θειοξανθίνες
Ventral Striatum	Κοιλιακό Ραβδωτό
Voltage Gated Ion Channel	Δίαυλος Ιόντων Εξαρτώμενος από το Ηλ.Δυναμικό
Ventral Tegmental Area (VTA)	Κοιλιακή Καλυπτρική Περιοχή
Working Memory	Μνήμη Εργασίας
Ziprasidone	Ζιπρασιδόνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] "Progress In Mind," 25 September 2018. [Online]. Available: <https://progress.im/en/content/controversial-issues-management-schizophrenia>.
- [2] P. Series, "Comprehensive Review - Computational Modeling of SZ," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 83, pp. 631-646, 2017.
- [3] S. Tanaka, "Dysfunctional GABAergic inhibition in the prefrontal cortex leading to "psychotic" hyperactivation," *BMC Neuroscience*, vol. 9, no. 41, 2008.
- [4] C. Pantelis, "Age of Onset of Schizophrenia: Perspectives From Structural Neuroimaging Studies," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 37, no. 3, pp. 504-513, 2011.
- [5] J. W. McLaughlin, "Schizophrenia," *Cellular Physiology*, 2001.
- [6] "National Institute of Mental Health," [Online]. Available: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>.
- [7] M. Keshavan, "Recent advances in understanding schizophrenia," *F1000Prime Reports*, vol. 6, no. 57, 2014.
- [8] D. Atkinson, "Schizophrenia: Overview and Treatment Options," *Physical Therapy*, vol. 39, no. 9, p. 638–645, 2014.
- [9] L. B. Jansson, "Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, no. 322, 2017.
- [10] P. J. Harrison, "Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 29, no. 2, pp. 85-96, 2014.
- [11] M. C. O'Donovan, "Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci," *Nature*, vol. 511, no. 7510, pp. 421-427, 2014.
- [12] S. Chaparala, "Schizophrenia interactome with 504 novel protein–protein interactions," *npi Schizophrenia*, vol. 2, 2016.
- [13] W. Zheng, "The involvement of DARPP-32 in the pathophysiology of schizophrenia," *Oncotarget*, vol. 8, pp. 53791-53803, 2017.
- [14] D. Pickar, "Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method," *PNAS*, vol. 94, no. 6, p. 2569–2574, 1997.
- [15] J. Stone, "Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 29, no. 2, pp. 97-115, 2015.
- [16] S.-J. Tsai, "New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis," *MDPI*, vol. 18, no. 8, 2017.
- [17] R. B. Mailman, "Novel Dopamine Therapeutics for Cognitive Deficits in Schizophrenia," *Biol Psychiatry*, vol. 81, no. 1, pp. 67-77, 2017.
- [18] T. Gos, "The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue," *Frontiers in Psychiatry*, vol. 5, no. 47, 2014.
- [19] G. Winterer, "Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex," *Nature*, vol. 9, pp. 696-709, 2008.
- [20] S. R. George, "Dopamine D1-D2 receptor heteromer signaling pathway in the brain: emerging physiological relevance," *Molecular Brain*, vol. 4, no. 26, 2011.
- [21] J. L. Krichmar, "Improper activation of D1 and D2 receptors leads to excess noise in prefrontal cortex," *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 9, no. 31, 2015.

- [22] M. A., "The dopamine D3 receptor and schizophrenia: pharmacological, anatomical and genetic approaches.," *European Neuropsychopharmacology*, 1995.
- [23] M. Brindisi, "Dopamine D3 Receptor Antagonists as Potential Therapeutics for the Treatment of Neurological Diseases," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, 2016.
- [24] V. T. HH, "Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia.," *Nature*, vol. 365, no. 6445, pp. 441-445, 1993.
- [25] "Glutamate Hypothesis of Schizophrenia," Schizophrenia Research Forum, 7 November 2005. [Online]. Available: <https://www.schizophreniaforum.org/forums/glutamate-hypothesis-schizophrenia>.
- [26] A. A. Kaczor, "Current Concepts and Treatments of Schizophrenia," *Molecules*, vol. 23, no. 8, 2018.
- [27] A. E. Eggers, "A serotonin hypothesis of schizophrenia," *Elsevier*, vol. 80, no. 6, pp. 791-794, 2013.
- [28] I. F. Tso, "GABA abnormalities in schizophrenia: A methodological review of in vivo studies," *Schizophrenia Research*, vol. 167, no. 1-3, pp. 84-90, 2015.
- [29] S. H. Snyder, "Schizophrenia: Diverse Approaches to a Complex Disease," *Science*, vol. 296, no. 5568, pp. 692-695, 2002.
- [30] P. Lipp, "Calcium – a life and death signal," *Nature*, vol. 395, no. 6703, p. 645–648, 1998.
- [31] E. Carafoli, "Neuronal calcium signaling: function and dysfunction," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 71, no. 15, pp. 2787-2814, 2014.
- [32] M. J. Berridge, "Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia," *Cell and Tissue Research*, vol. 357, no. 2, pp. 477-492, 2014.
- [33] I. Bezprozvanny, "Calcium Signaling and Neurodegeneration," *Acta Naturae*, vol. 2, no. 1, p. 72–82, 2010.
- [34] M. J. Berridge, "Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia," *Landes Bioscience*, vol. 7, no. 1, pp. 2-13, 2012.
- [35] A. Monji, "Microglial intracellular Ca²⁺ signaling as a target of antipsychotic actions for the treatment of schizophrenia," *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 8, no. 370, 2014.
- [36] M. S. Lidow, "Calcium signaling dysfunction in schizophrenia: a unifying approach," *Brain Research Reviews*, vol. 43, no. 1, pp. 70-84, 2003.
- [37] G. Reiser, "Calcium Dysregulation and Homeostasis of Neural Calcium in the Molecular Mechanisms of Neurodegenerative Diseases Provide Multiple Targets for Neuroprotection," *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*, vol. 14, no. 7, pp. 1275-1288, 2011.
- [38] G. Caraveo, "The role of Ca²⁺ signaling in Parkinson's disease," *Disease Model Mechanisms*, vol. 10, no. 5, pp. 519-535, 2017.
- [39] P. M. Fossie, "Modulation of Synaptic Plasticity in the Cortex Needs to Understand All the Players," *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 9, no. 2, 2017.
- [40] P. Illes, "Purinergic signalling: From normal behaviour to pathological brain function," *Elsevier*, vol. 95, no. 2, pp. 229-274, 2011.
- [41] U. Krügel, "Purinergic receptors in psychiatric disorders," *Elsevier*, vol. 104, pp. 212-225, 2015.
- [42] Z. Gerevich, "P2Y Receptors in Synaptic Transmission and Plasticity: Therapeutic Potential in Cognitive Dysfunction," *Hindawi Publishing Corporation*, vol. 2016, 2016.
- [43] U. Krügel, "Impaired Cognition after Stimulation of P2Y₁ Receptors in the Rat Medial Prefrontal Cortex," *Neuropsychopharmacology*, vol. 40, no. 2, pp. 305-314, 2015.

- [44] Z. Gerevich, "P2Y1 receptors inhibit long-term depression in the prefrontal cortex," *Elsevier*, vol. 59, no. 6, pp. 406-415, 2010.
- [45] P. Calabresi, "Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum," *European Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 6, pp. 1071-1077, 2001.
- [46] T. M. Jay, "Essential Role of D1 But Not D2 Receptors in the NMDA Receptor-Dependent LTP at Hippocampal-Prefrontal Cortex Synapses In Vivo," *The Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 22, 2000.
- [47] P. Miller, "Dynamical systems, attractors, and neural circuits," *F1000Research*, vol. 5, 2016.
- [48] C. Eliasmith, "Scholarpedia," Brain Corporation, 2007. [Online]. Available: http://www.scholarpedia.org/article/Attractor_network#Point_attractors.
- [49] "Wikipedia," [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Fractal_dimension.
- [50] G. Deco, "A Dynamical Systems Hypothesis of Schizophrenia," *Plos Computational Biology*, vol. 3, no. 11, 2007.
- [51] S. Tanaka, "Dopaminergic Control of Working Memory and its Relevance to Schizophrenia - A Circuit Dynamics Perspective," *Neuroscience*, vol. 139, no. 1, pp. 153-171, 2006.
- [52] E. O. Voit, "Mathematical Models in Schizophrenia," *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*, pp. 305-325, 2011.
- [53] P. Mendes, "Multi-scale modelling and simulation in systems biology," *Integrative Biology*, vol. 3, no. 2, pp. 86-96, 2010.
- [54] J. Lisman, "Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia?," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 22, no. 3, pp. 537-544, 2012.
- [55] W. W. Lytton, "Ketamine disrupts theta modulation of gamma in a computer model of hippocampus," *The Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 32, pp. 11733-11743, 2010.
- [56] U. S. Bhalla, "Multiscale interactions between chemical and electric signaling in LTP induction, LTP reversal and dendritic excitability," *Elsevier*, vol. 24, no. 9, pp. 943-949, 2011.
- [57] R. Gupta, "Prefronto-cortical dopamine D1 receptor sensitivity can critically influence working memory maintenance during delayed response tasks," *Plos One*, vol. 13, no. 5, 2018.
- [58] Z. Yan, "Potentiation of NMDA receptor currents by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 8, pp. 2596-2600, 2003.
- [59] K. Wong-Lin, "Comodulation of dopamine and serotonin on prefrontal cortical rhythms: a theoretical study," *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 7, no. 54, 2013.
- [60] Z. I. Bashir, "Disruption of hippocampal–prefrontal cortex activity by dopamine D2R-dependent LTD of NMDAR transmission," vol. 112, no. 35, pp. 11096-11101, 2015.
- [61] T. W. Soong, "Bidirectional modulation of hippocampal synaptic plasticity by dopaminergic D4 receptors in the CA1 area of hippocampus," *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, 2017.
- [62] S. Duvarci, "Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease," *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 9, 2016.
- [63] S. R. George, "Heteromeric Dopamine Receptor Signaling Complexes: Emerging Neurobiology and Disease Relevance," *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, no. 1, pp. 156-168, 2014.